



Токсическое влияние цитостатиков на изменения морфометрических параметров сетчатки и хориоидеи на фоне химиотерапии ретинобластомы

С.В. Саакян, д.м.н., проф., Е.Б. Мякошина, к.м.н., Д.М. Исмаилова

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

Для цитирования: Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Исмаилова Д.М. Токсическое влияние цитостатиков на изменения морфометрических параметров сетчатки и хориоидеи на фоне химиотерапии ретинобластомы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 8. С. 12–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-8-12-15

В исследовании изучали морфометрические изменения сетчатки и хориоидеи, возникающие на фоне комбинированной химиотерапии, у пациентов с ретинобластомой. Как показали результаты, химиопрепарат (мелфалан) оказывает локальное токсическое воздействие на интактную сетчатку и хориоидею. Изменения сетчатки и хориоидеи на фоне локальной химиотерапии обуславливают выбор химиотерапевтического метода строго по показаниям и с соблюдением протокола (временных интервалов).

Ключевые слова: ретинобластома, морфометрические параметры сетчатки и хориоидеи, химиотерапия, мелфалан

Ретинобластома (РБ) – наиболее распространенная внутриглазная опухоль нейроектодермального происхождения, выявляемая у детей раннего возраста [1]. Внедрение в клиническую практику локальных методов доставки химиопрепаратов (селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) и интравитреальная химиотерапия (ИВХТ)) изменило тактику ведения пациентов с РБ [2]. Локальная химиотерапия имеет преимущество в более высокой концентрации химиопрепарата, достигающей опухоли, при незначительном системном влиянии на организм [3]. Применение методов локальной химиотерапии способствует повышению эффективности проводимого лечения РБ, особенно при далеко зашедшей стадии и резистентных

формах РБ [4]. Наряду с эффективностью локальной химиотерапии выявлены дистрофические изменения оболочек глаза, которые приводят к снижению зрительных функций [5].

В настоящее время работы, посвященные изучению изменений сетчатки и хориоидеи методом спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ), единичны, результаты противоречивы.

Цель – изучить морфометрические изменения сетчатки и хориоидеи, возникающие на фоне комбинированной химиотерапии, у пациентов с РБ.

Материал и методы

В отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»

Минздрава России проведено обследование и лечение 46 больных (61 глаз) РБ. Средний возраст пациентов при первичном обращении в институт составил $14 \pm 11,83$ месяца. Протокол лечения больных РБ включал комбинированную химиотерапию и методы локального разрушения опухоли. Всем больным в условиях медикаментозного сна проведен офтальмологический осмотр с включением инструментальных методов диагностики (RetCam II, ультразвуковое исследование (УЗИ), СОКТ). Глаза распределены в соответствии с Международной классификацией интраокулярной РБ по системе ABC: группа А – 2 глаза, группа В – 13 глаз, группа С – 14 глаз, группа D – 27 глаз, группа Е – 5 глаз. Из 61 глаза 22 глаза имели монокулярную форму РБ, 39 глаз – бикулярную.

Глаза разделены на группы в зависимости от вида химиотерапии (табл. 1):

- первая группа – 16 глаз; больные получали неoadъювантную полихимиотерапию (НПХТ) в комбинации с СИАХТ;
- вторая группа – 13 глаз; пациенты получали лечение в виде НПХТ и ИВХТ;
- третья группа – 32 глаза; больным назначали НПХТ, СИАХТ и ИВХТ.



Группа контроля (39 глаз) сформирована из парных здоровых глаз монокулярной формы РБ до начала лечения.

Всем больным с интактной макулярной зоной была проведена СОКТ на томографе SOCT, Sorbicus, 4.2 (Польша) и изучены морфометрические изменения сетчатки и хориоидеи, возникшие на фоне лечения. Исследование выполняли до лечения и через 3, 6, 12 месяцев после его начала. Все измерения включали визуализацию сетчатки и хориоидально-склеральных интерфейсов. На основании протокола Retina мы оценивали среднюю толщину сетчатки в фовеа и четырех квадрантах (верхний, темпоральный, назальный, нижний) пери- и парафовеолярных зон. Определяли наличие качественных изменений сетчатки макулярной зоны (внутренних слоев сетчатки, ретинальных сосудов, слоя фоторецепторов, ретинального пигментного эпителия (РПЭ)) и хориоидеи. Цифровые штангенциркули использовали для измерения калибра сосудов первого порядка и толщины хориоидеи в субмакулярной зоне.

При статистическом анализе данных использовали пакет программ Statistica v. 13.3 (StatSoft, США).

Результаты

Полученные результаты сравнивали с данными контрольной группы, поскольку у части больных сканирование макулярной зоны до начала лечения не представлялось возможным из-за перекрывающей опухоли.

В первой группе на фоне лечения проведена СОКТ интактной макулярной зоны в 14 глазах.

При сравнении полученных результатов с данными группы контроля получены статистически значимые различия, а именно истончение слоев сетчатки во всех секторах, что, вероятно, свидетельствует об их атрофии (табл. 2). Качественный анализ оптических срезов сетчатки у больных первой группы (16 глаз) выявил наличие гиперрефлективных фокусов

Таблица 1. Распределение глаз в зависимости от вида химиотерапии

| Группа | Вид химиотерапии | Количество курсов | Количество глаз |
|--------|---|---|-----------------|
| 1-я | НПХТ + СИАХТ Мелфалан 5 мг | НПХТ 4,3 ± 1,5 СИАХТ 2,6 ± 1,2 | 16 |
| 2-я | НПХТ + ИВХТ Мелфалан 16 мкг, топотекан 16 мкг | НПХТ 5,3 ± 1,6 ИВХТ 2,5 ± 1,0 | 13 |
| 3-я | НПХТ + СИАХТ + ИВХТ Мелфалан 16 мкг, топотекан 16 мкг | НПХТ 4,8 ± 1,2 СИАХТ 2,3 ± 1,1 ИВХТ 4 ± 2,3 | 32 |

Таблица 2. Показатели СОКТ сетчатки больных РБ после комбинированной химиотерапии (НПХТ + СИАХТ)

| Параметры СОКТ | Больные глаза на фоне НПХТ и СИАХТ (n = 14) | Контрольная группа (n = 39) | p |
|---|---|-----------------------------|---------|
| Толщина сетчатки в фовеа, мкм | 153 [141; 190] | 205 [194; 233] | < 0,001 |
| Парафовеа, 30 000 мкм | S | 179 [128; 230] | < 0,05 |
| | T | 178 [152; 230] | < 0,05 |
| | N | 168 [145; 195] | < 0,01 |
| | I | 182 [156; 06] | < 0,05 |
| Перифовеа, 60 000 мкм | S | 177 [142; 212] | < 0,05 |
| | T | 204 [165; 229] | < 0,05 |
| | N | 182 [174; 202] | < 0,05 |
| | I | 167 [146; 229] | < 0,01 |
| Калибр артерий 1-го порядка, мкм | 92 [83; 105] | 101 [95; 108] | < 0,05 |
| Калибр вен 1-го порядка, мкм | 139 [127; 157] | 160 [152; 167] | < 0,01 |
| Толщина хориоидеи в субмакулярной зоне, мкм | 255 [204; 293] | 275 [243; 312] | < 0,05 |

Примечание. S – верхний квадрант. T – височный квадрант. N – носовой квадрант. I – нижний квадрант. Данные представлены в виде медианы Ме [нижний квартиль; верхний квартиль].

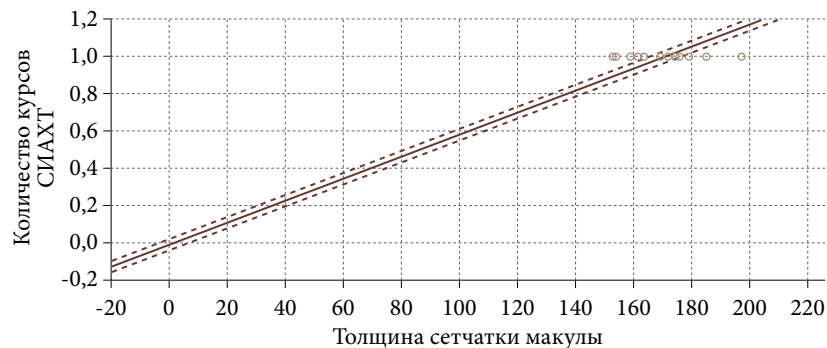


Рис. 1. Корреляционный анализ между показателем толщины сетчатки макулы и количеством курсов СИАХТ

на уровне РПЭ (n = 4), средних (n = 3) и внутренних слоев сетчатки (n = 4). Кроме того, выявлено нарушение целостности РПЭ в 4 глазах. Качественный и количественный анализ хориоидеи определил истончение хориоидеи (p < 0,05), наличие гиперрефлективных фокусов (n = 5) и гиперрефлективность стенок сосудов хориоидеи. Данные калиброве-

три продемонстрировали сужение сосудов первого порядка по сравнению с данными группы контроля (p < 0,05) (табл. 2). Корреляционный анализ между показателем толщины сетчатки макулярной зоны и количеством курсов СИАХТ выявил статистически значимую высокую положительную корреляционную связь (r = 0,87) (p < 0,05) (рис. 1). Полу-



ченные результаты свидетельствуют о том, что количество курсов СИАХТ влияет на уменьшение толщины сетчатки.

Больным второй группы (13 глаз) проведен качественный анализ

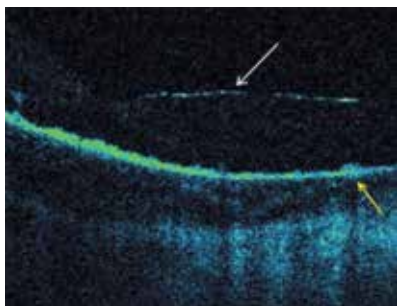


Рис. 2. Оптический срез сетчатки макулы (желтая стрелка – дезорганизация пигмента в РПЭ с формированием гиперрефлективных фокусов, белая стрелка – формирование эпиретинальной мембраны)

оптических срезов ретинальных и хориоидально-склеральных интерфейсов.

Качественные морфометрические изменения характеризовались неровностью и дезорганизацией внутренних слоев сетчатки (n = 4), наличием эпиретинальной мембраны (n = 8) и мелкоточечных гиперрефлективных фокусов во внутренних слоях сетчатки (n = 4) (рис. 2).

Офтальмокопическая картина у данной группы больных характеризовалась секторальной хориоретинальной атрофией в 9 из 13 глаз и побледнением глазного дна с формированием мелких пигментированных и белесоватых очагов во всех глазах (рис. 3).

Больным РБ третьей группы с внецентральной локализацией опухоли (17 глаз) проведено исследование макулярной зоны на фоне лечения. У пациентов

этой группы выявлено утолщение фовеа (p < 0,01) и парафовеолярной зоны сетчатки (p < 0,05). В перифовеа зафиксировано утолщение сетчатки в носовом (p < 0,05) и истончение в верхнем квадрантах (p < 0,05). Данные калибromетрии показали статистически значимое сужение артерий первого порядка на фоне лечения по сравнению с нормой (табл. 3). Анализ качественных характеристик оптических срезов сетчатки выявил изменения в ретинальных и хориоидальных слоях. Изменение профиля макулярной зоны, который приобрел «клювовидную» форму, зарегистрировано в 3 из 17 глаз, уплощение и расширение фовеа – в 4 из 17 глаз. Профиль РПЭ стал неровным с наличием гиперрефлективных фокусов (размер 48 ± 26,1 мкм) в 7 из 17 глаз. Гиперрефлективность внутренней пограничной мембраны зафиксирована в 10 из 17 глаз. В 8 из 17 глаз обнаружены гиперрефлективные фокусы на уровне средних (размер 52 ± 17,1 мкм) и внутренних (размер 35 ± 9,2 мкм) слоев сетчатки (рис. 4).

Анализ качественных характеристик хориоидеи субмакулярной зоны выявил появление гиперрефлективных фокусов (размер 41 ± 13,7 мкм) и усиление рефлексивности стенок сосудов хориоидеи в 9 из 17 глаз на фоне лечения.

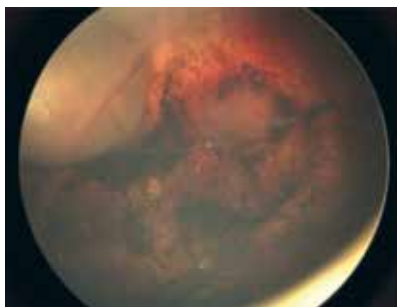


Рис. 3. Изображение глазного дна (секторальная хориоретинальная атрофия) у пациентов с РБ на фоне НПХТ и ИВХТ

Таблица 3. Показатели СОКТ сетчатки макулярной зоны больных РБ после комбинированной химиотерапии (НПХТ + СИАХТ + ИВХТ)

| Параметры СОКТ | | Больные глаза на фоне НПХТ, СИАХТ, ИВХТ (n = 17) | Контрольная группа (n = 39) | p |
|---|---|--|-----------------------------|--------|
| Толщина сетчатки в фовеа, мкм | | 239 [197; 288] | 205 [194; 233] | < 0,01 |
| Парафовеа, 3000 мкм | S | 288 [264; 296] | 243 [228; 266] | < 0,01 |
| | T | 261 [232; 266] | 245 [230; 257] | < 0,05 |
| | N | 291 [262; 323] | 240 [229; 257] | < 0,01 |
| | I | 259 [220; 281] | 234 [228; 250] | < 0,05 |
| Перифовеа, 6000 мкм | S | 224 [187; 262] | 244 [233; 263] | < 0,05 |
| | T | 249 [199; 263] | 251 [236; 263] | > 0,05 |
| | N | 267 [225; 309] | 252 [236; 271] | < 0,05 |
| | I | 237 [224; 266] | 238 [220; 262] | > 0,05 |
| Калибр артерий 1-го порядка, мкм | | 92[89; 108] | 101 [95; 108] | < 0,05 |
| Калибр вен 1-го порядка, мкм | | 160 [145; 178] | 160 [152; 167] | > 0,05 |
| Толщина хориоидеи в субмакулярной зоне, мкм | | 288 [232; 312] | 275 [243; 312] | > 0,05 |

Примечание. S – верхний квадрант. T – височный квадрант. N – носовой квадрант. I – нижний квадрант. Данные представлены в виде медианы Me [нижний квартиль; верхний квартиль].



Обсуждение

Результаты данного исследования свидетельствуют о наличии локального токсического воздействия химиопрепарата (мелфалана) на интактную сетчатку и хориоидею.

Схожие результаты получили D.E. Maidana и соавт., которые оценивали толщину хориоидеи в субмакулярной зоне у девяти пациентов с монокулярной формой РБ, которым назначали СИАХТ, и полученные данные сравнивали с параметрами парного глаза. Установлено, что в группе терапии толщина хориоидеи снижена на $73,3 \pm 14,1\%$ по сравнению с группой контроля [6]. M.W. Wilson и соавт. показали, что фармакокинетика и потенциальная токсичность мелфалана для глаза и его оболочек остаются неопределенными. В работе отмечалось, что

переменные факторы, в частности нестабильность и плохая растворимость мелфалана, потенциально способны влиять на концентрацию дозы препарата для глаза [7].

В экспериментально-лабораторном исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца», изучали воздействие мелфалана в различных концентрациях на сетчатку и РПЭ при его интравитреальном введении. Морфологические изменения сетчатки при интравитреальном введении мелфалана носили дозозависимый характер. Наблюдалось преимущественное повреждение и разрушение внутренних слоев сетчатки [8].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о локальном токсическом воздействии химиопрепарата

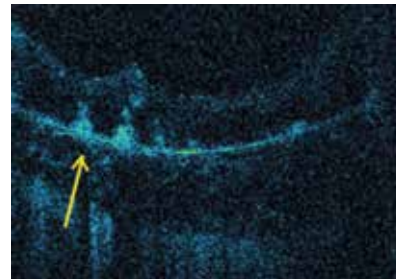


Рис. 4. Изображение оптического среза сетчатки (желтая стрелка – гиперрефлективные фокусы на уровне пигментного эпителия)

(мелфалана) на интактную сетчатку и хориоидею. Выявленные нами изменения сетчатки и хориоидеи на фоне локальной химиотерапии обуславливают выбор химиотерапевтического метода строго по показаниям и с соблюдением протокола (временных интервалов). ●

Литература

1. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М.: Медицина, 2005.
2. Shields C.L., Shields J.A. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy // Curr. Opin. Ophthalmol. 2010. Vol. 21. № 3. P. 203–212.
3. Manjandavida F.P., Stathopoulos C., Zhang J. et al. L. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma – a paradigm change // Indian J. Ophthalmol. 2019. Vol. 67. № 6. P. 740–754.
4. Саакян С.В., Жаруа А. Результаты лечения резистентных и далеко зашедших форм ретинобластомы с помощью суперселективной интраартериальной химиотерапии // Онкопедиатрия. 2015. Т. 2. № 3. С. 333–334.
5. Brodie S.E., Mumier F.L., Francis J.H. et al. Persistence of retinal function after intravitreal melphalan injection for retinoblastoma // Doc. Ophthalmol. 2013. Vol. 126. № 1. P. 79–84.
6. Maidana D.E., Pellegrini M., Shields J.A. et al. Choroidal thickness after intraarterial chemotherapy for retinoblastoma // Retina. 2014. Vol. 34. № 10. P. 2103–2109.
7. Wilson M.W., Jackson J.S., Phillips B.X. et al. Real-time ophthalmoscopic findings of super selective intra ophthalmic artery chemotherapy in a nonhuman primate model // Arch. Ophthalmol. 2011. Vol. 129. P. 1458–1465.
8. Хорошилова-Маслова И.П., Лепарская Н.Л. Изменения сетчатки при интравитреальном введении антипролиферативного препарата мелфалан в различных концентрациях (экспериментально-морфологическое исследование) // Российский офтальмологический журнал. 2018. № 1. С. 36–40.

Toxic Effect of Cytostatics on Changes in the Morphometric Parameters of the Retina and Choroid During Retinoblastoma Chemotherapy

S.V. Saakyan, PhD, Prof., Ye.B. Myakoshina, PhD, D.M. Ismailova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases

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

In the study morphometric changes in the retina and choroid that occur during combined chemotherapy in patients with retinoblastoma were studied. The results obtained indicate the presence of local toxic effects of the chemotherapy drug (melphalan) on the intact retina and choroid. Changes in the retina and choroid on the background of local chemotherapy determine the choice of the chemotherapeutic method strictly according to the indications and in compliance with the protocol (time intervals).

Key words: retinoblastoma, morphometric parameters of the retina and choroid, chemotherapy, melphalan