

Therapie des Retinoblastoms

Toxische Effekte von Melphalan auf retinale Pigmentepithelzellen



M. Schrader



D. Süsskind

bei einseitigem Befund und großen Tumoren (ICRB-Klasse D und E) einen großen Stellenwert, da die bulbuserhaltende Therapie in diesen Fällen ein großes Problem darstellt [1], berichten Dr. Merle Schrader, Oldenburg, und PD Daniela Süsskind, Tübingen.

Gute Resultate hinsichtlich der Tumorkontrolle und des Visuserhalts wurden bis Ende der 80er Jahre mittels perkutaner Strahlentherapie erbracht, jedoch bei einem deutlich erhöhten Risiko für das Auftreten von Zweittumoren, insbesondere in Fällen eines erblich bedingten Retinoblastoms [2].

Systemische Chemotherapie hat ein breites Nebenwirkungsspektrum

Die systemische Chemotherapie, die aktuell zur Standardtherapie bilateraler Tumoren zählt, weist mit Knochenmarkdepression, Otoktoxizität, peripherer Neuropathie und möglicher Induktion einer akuten myeloischen Leukämie oder Infertilität ein breites Nebenwirkungsspektrum auf, sodass zu-

Das Retinoblastom ist der häufigste intraokulare maligne Tumor im Kindesalter. Etablierte bulbuserhaltende Therapiemethoden sind Laser- und Kryodestruktion, Brachytherapie, perkutane Strahlentherapie und die intravenöse Chemotherapie zur Tumorreduktion und Ermöglichung einer anschließenden lokalen Therapie. Zudem hat weiterhin die Enukleation vor allem

Untersuchung des toxischen Effekts von Melphalan im Zellkulturmodell

Vor dem Hintergrund lokaler ischämischer und/oder toxischer Nebenwirkungen am retinalen Pigmentepithel mit folgendem Funktionsverlust wurde der toxische Effekt von Melphalan, Carboplatin und Topotecan dosisabhängig auf retinale Pigmentepithelzellen im Zellkulturmodell untersucht. Dabei richteten wir uns mit der Auswahl der getesteten Zytostatikakonzentrationen nach den klinisch eingesetzten Konzentrationen im Rahmen der intraarteriellen und intravitrealen Chemotherapie und der postulierten Konzentration im Glaskörper. Zellen der ARPE19-Zelllinie wurden nach Erreichen einer Zell-

einer Zunahme der Größe und der Anzahl von Lücken im Zellrasen der ARPE19-Zellen sowie einer Abrundung und letztlich Zerstörung der Zellstruktur. Kongruent hierzu war die Proliferationsrate im BrdU-Assay sowie die Zellviabilität im MTS-Test signifikant abnehmend. Inwieweit die Beobachtungen des Effekts auf die Proliferationsrate der Zellen in vitro auf die In-vivo-Situation übertragen werden kann, muss kritisch diskutiert werden, da gesunde retinale Pigmentepithelzellen im Auge keine Teilungsrate aufweisen.

Caspase-3/7-Aktivität unter Melphalan und Topotecan

Die Caspase-3/7-Aktivität zeigte unter Melphalan und Topotecan initial eine dosisabhängige Steigerung bis zu einem Peak unterhalb der klinisch eingesetzten Konzentration mit anschließendem Abfall bei noch höheren Chemotherapeutikakonzentrationen. Wir gehen davon aus, dass bei höheren Konzentrationen andere Formen des Zelltods in den Vordergrund treten, die nicht mit dem Caspase-3/7-Assay erfasst werden können und somit die wieder abnehmende Apoptoseaktivität erklären. Nach Inkubation mit Carboplatin ist keine signifikante Caspase-3/7-Aktivitätssteigerung erkennbar. Die Zellmasse weist in allen Versuchen keine signifikanten Änderungen auf. Hier gehen

tallviolet-Assays gemessen wird, nach 24 Stunden noch nicht signifikant abgenommen hat.

Topotecan und Melphalan weisen ähnliches Profil in Versuchsreihen auf

Insgesamt weisen Topotecan und Melphalan ein ähnliches Profil in den Versuchsreihen auf, sodass hier ein ähnlicher toxischer Effekt angenommen werden kann. Geringere apoptotische Wirkungen des Carboplatins legen eine geringere Toxizität nahe. Ein direkter toxischer Effekt von Melphalan in vivo nach intraarterieller oder intravitrealer Chemotherapie auf das retinale Pigmentepithel erscheint wahrscheinlich und kann die klinischen und angiografisch nachweisbaren Veränderungen der retinalen Pigmentepithelzellen erklären. Alternative zytostatische Medikamente, die im Bereich der Therapie des Retinoblastoms eingesetzt werden, sollen neben der Evaluation hinsichtlich der Tumorkontrolle in vitro sowie in vivo auf eine mögliche Toxizität des retinalen Pigmentepithels untersucht werden.

Die Abbildungen 1–3 zeigen am Beispiel eines Tumors im Auge den Effekt einer intraarteriellen Chemotherapie mit Melphalan.

Literatur

- 1 Shields CL, Mashayekhi A, Au AK et al. The international classification of retinoblastoma predicts chemotherapy success. *Ophthalmology* 2006; 113: 2276–2280
- 2 Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2272–2279
- 3 Shields CL, Kalkit S, Rojanaporn D et al. Intravenous and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: what have we learned? *Curr Opin Ophthalmol* 2012; 23: 202–209
- 4 Chassamni F, Shields CL, Ghadimi H et al. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 936–941
- 5 Shields CL, Mangiandavida FP, Lally SE et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2014; 121: 1453–1460

Freitag, 02. Oktober 2015

Postersitzung: Tumoren – Intraokular
13:15–14:15 Uhr: Foyer Estrel
(13:55–14:00 Uhr: Toxische Effekte von Melphalan auf retinale Pigment-

Dr. Merle Schrader, Universitätsklinik für Augenheilkunde, Plus-Hospital Oldenburg;
PD Dr. Daniela Süsskind, Department für

Reduktion der systemischen Nebenwirkungen gesucht wurde [3]. Seit Anfang der 2000er Jahre werden die supraselektive intraarterielle Chemotherapie mit Melphalan über die Arteria ophthalmica und seit einigen Jahren auch in Einzelfällen die intravitreale und paravulgäre Injektion von Chemotherapie ein schließlich Topotecan und Carboplatin mit guten Ergebnissen eingesetzt [4].

Zu den beschriebenen Nebenwirkungen der intraarteriellen Chemotherapie zählen insbesondere lokale Reaktionen wie Lidödem und Stirnhyperämie sowie intraokuläre Reaktionen wie Glaskörperblutungen, Arterienverschlüsse und Alterationen des retinalen Pigmentepithels und der chorioidalen Perfusion [5].

für 24 Stunden inkubiert und anschließend der Effekt auf die Zellmorphologie, die Proliferation, die Viabilität, die Zellmasse und die Apoptose gemessen. Als Untersuchungsmethoden wurden die Phasenkontrastmikroskopie, ein Bromodesoxyuridin-Assay (BrdU-Assay), ein MTS-Test (MTS: 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-5-[3-carboxymethoxyphenyl]-2-[4-sulfophenyl]-2H-tetrazolium), ein Kristallviolett-Assay und ein Caspase-3/7-Aktivitäts-Assay verwendet.

Die Morphologie zeigt eine deutliche dosisabhängige Veränderung

Die Morphologie zeigt bei allen Chemotherapeutika eine deutliche dosisabhängige Veränderung mit

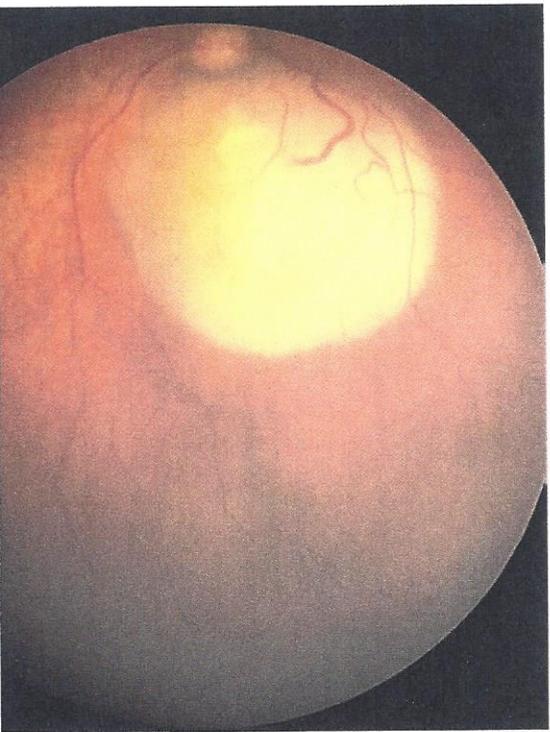


Abb. 1 Tumor vor der Therapie.

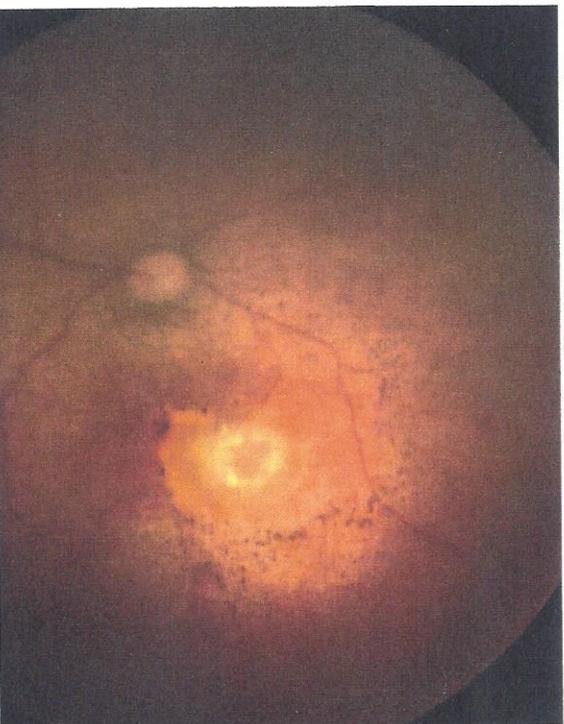


Abb. 2 Gleiches Auge 2 Monate nach intraarterieller Chemotherapie mit Melphalan.

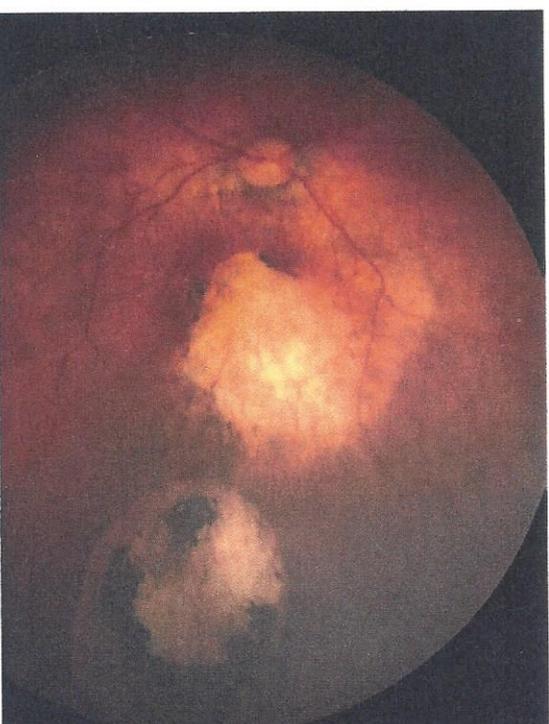


Abb. 3 Befund nach 2 Jahren. Zusätzlich ist eine Narbe nach Kryokoagulation eines kleinen Tumors temporal der Makula zu erkennen.

Impressum

Redaktionsleitung

Stephanie Schikora (V.i.S.d.F.)
Tel. 0711/8931-440

Redaktion

Simone Müller
Tel. 0711/8931-416

Herstellung & Layout

Karl-Heinz Zobel

Verantwortlich

für den Anzeigenteil

Thieme.media
Pharmmedia Anzeigen- und
Verlagsservice GmbH

Conny Winter (Anzeigenleitung)

Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart oder

Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart

Tel.: 0711/8931-509

Fax: 0711/8931-563

Conny.Winter@pharmmedia.de

Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 13,

gültig seit 01.01.2015

Druck

Grafisches Centrum Cuno, Calbe

Verlag

Karl Demeter Verlag

Im Georg Thieme Verlag KG

Rüdigerstraße 14,

70469 Stuttgart

Die Beiträge unter der Rubrik „Forum der Industrie“ stehen nicht in Zusammenhang mit den wissenschaftlichen Inhalten der Kongresszeitung. Die Rubrik „Forum der Industrie“ enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren und erscheinen außerhalb der Verantwortung des Kongresspräsidiums