

Pregledni članek / Review article

RETINOBLASTOM**RETINOBLASTOMA**T. Prelog ¹, M. Tekavčič Pompe ²*(1) Klinični oddelek za otroško onkologijo in hematologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana**(2) Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana***IZVLEČEK**

Retinoblastom je najpogostejši znotrajočesni tumor, ki se pojavlja pri 1/15–20.000 rojenih otrok. Navadno se kaže z belkastim odsevom v zenici in s škiljenjem, redkeje z rubeozo šarenice, hipopionom, hifemo itd. Pojavnost retinoblastoma je povezana s prisotnostjo gena *RBI*, ki ga dokažemo pri 85 % bolnikov z enostranskim retinoblastomom in pri vseh bolnikih z obojestransko prizadetostjo oči. Diagnozo postavimo z natančnim oftalmološkim pregledom s fundoskopijo, dodatno pa opravimo tudi ultrazvočno preiskavo (UZ) zrkel ter magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave in zrkel. Glede na razširjenost bolezni bolnike razporedimo v skupine tveganja. Razvrstitev nam pomaga pri izbiri zdravljenja, ki je lahko operativno, lokalno (krioterapija, brahiterapija in transpupilarna termokemoterapija), pri razširjeni bolezni ali obojestranski prizadetosti oči tudi sistemsko. Preživetje otrok z retinoblastomom v razvitem svetu presega 95 %.

Ključne besede: retinoblastom, lokalno zdravljenje, kemoterapija.

ABSTRACT

Retinoblastoma is the most common malignant tumour of the eye with an incidence of 1/15-20,000. Leukocoria and strabismus are the most common clinical presentations followed by hyphema, hypopyon, etc. The *RBI* gene is demonstrated in all patients with the bilateral disease and in 85 % of cases with unilateral disease. The main diagnostic procedure is ophthalmological examination with fundoscopy, followed by ultrasound of the orbit and MRI of the eye and the central nervous system. After the clinical workup and staging, patients are divided into risk groups, on the basis of which therapy decisions are made. Patients can be treated with surgery, local therapy such as cryotherapy, brachytherapy or thermotherapy and, in cases of disease spread or bilateral disease, systemic chemotherapy. With this approach, the survival rate of retinoblastoma is more than 95% in the developed world.

Key words: retinoblastoma, local therapy, chemotherapy.

UVOD

Retinoblastom je najpogostejši znotrajočesni tumor pri otrocih s pojavnostjo 1/15–20.000 rojenih; to pomeni, da v Sloveniji zbolita 1–2 otroka letno (1). Nastane iz nezrelih celic očesne mrežnice, retinoblastov. Zdravljenje vključuje kemoterapijo, različne oblike lokalnega zdravljenja, npr. intraarterijsko in intravitrealno kemoterapijo, brahiterapijo z radioaktivnimi ploščicami, lasersko zdravljenje in krioterapijo ter morebitno enukleacijo. Preživetje otrok z retinoblastomom v razvitem svetu presega 95 %.

KLINIČNA SLIKA

Pri 60–70 % bolnikov gre za enostransko obliko retinoblastoma, ki v 85 % ni dedna. Srednja starost bolnikov ob postavitvi diagnoze je dve leti. V 30–40 % je retinoblastom obojestranski; pojavlja se pri otrocih s srednjo starostjo eno leto in je genetsko pogojen (2). Najpogostejša znaka retinoblastoma sta belkast odsev v zenici (levkokorija) in škiljenje, možni pa so tudi rubeoza šarenice, hipopion, hifema, povečano zrklo, orbitalni celulitis in protruzija zrkla.

GENETSKA NAGNjenOST K RAZVOJU RETINOBLASTOMA

Gen *RBI*, ki so ga opisali leta 1973 kot prvi tumorsupresorski gen (3), je pomemben za uravnavanje proliferacije, diferenciacije in apoptoze celic (4). Mutacija v genu *RBI* je večinoma pridobljena, bolezen pa se pojavi pri kar 99 % otrok z omenjeno mutacijo (5). Povezana je s pojavom bolezni v prvem letu življenja, večžariščno obliko bolezni, obojestransko boleznijo ter pozitivno družinsko anamnezo, v nekaterih primerih pa tudi s psihomotorno retardacijo. Zanimivo je, da imajo otroci z veliko delecijo v genu *RBI* navadne manjše število tumorjev in nižjo penetranco bolezni, verjetno zaradi izgube pomembnih genov, ki ležijo v okolici gena *RBI* (6).

DIAGNOSTICIRANJE

Pri zdravljenju retinoblastoma je ključno zgodnje diagnosticiranje bolezni. Napoved izida bolezni je namreč pri omejenosti na zrklo mnogo boljša pri razsejani obliki. Do razširjenosti bolezni zunaj zrkla pride navadno v 3–6 mesecih po pojavu levkokorije.

Osnovna diagnostična metoda je klinični oftalmološki pregled s fundoskopijo. Za oceno razširjenosti bolezni opravimo tudi ultrazvočno preiskavo zrkla ter magnetnoresonančno slikanje zrkla, orbit in glave. V primeru vraščanja v vidni živec ali znotrajlobanjskega širjenja opravimo lumbalno punkcijo in v likvorju določimo morebitne maligne celice. Na odločitev o nadaljnjem zdravljenju vpliva tudi patohistološki pregled v primeru enukleacije, pri kateri ocenjujemo širjenje v ostale očesne strukture, vidni živec in zunaj zrkla.

DOLOČITEV STADIJA BOLEZNI

Na določitev stadija bolezni vplivajo število tumorjev, zajetost enega/obeh oči, velikost tumorja, širjenje v steklovino ter položaj glede na papilo vidnega živca in makulo. V preteklosti so predstavili več vrst stratifikacije.

Trenutno najpogosteje uporabljamo mednarodno klasifikacijo ABC, pri kateri upoštevamo razširjenost bolezni, predvsem v obliki zasevkov v steklovino in subretinalno (Tabela 1).

ZDRAVLJENJE

Preživetje otrok z retinoblastomom v razvitem svetu presega 95 %. Ob številnih metodah lokalnega zdravljenja ima poleg ozdravitve pomembno vlogo tudi ohranitev vida na prizadetem očesu. Na izbiro zdravljenja vplivajo razširjenost bolezni, morebitna obojestranska prizadetost, umeščenost tumorja ter bolnikovo genetsko stanje.

Tabela 1. Mednarodna klasifikacija retinoblastomov ABC.
Table 1. International ABC classification for retinoblastoma.

Skupina A (majhni tumorji, odmaknjeni od papile vidnega živca ali fovee):
• tumorji < 3 mm in omejeni na mrežnico ter
• vsaj 3 mm oddaljeni od fovee in 1,5 mm od vidnega živca
Skupina B:
• vsi preostali tumorji, omejeni na mrežnico, ki ne sodijo v skupino A
• subretinalna tekočina < 3 mm od baze tumorja in brez subretinalnega zasevanja tumorja
Skupina C: lokalna subretinalna tekočina ali zasevki v steklovino:
• subretinalna tekočina, ki sega 3–6 mm od baze tumorja
• zasevki v steklovino ali subretinalno, < 3 mm oddaljeni od baze tumorja
Skupina D: difuzna subretinalna tekočina ali subretinalni zasevki:
• subretinalna tekočina, ki sega > 6 mm od tumorja
• zasevki v steklovino ali subretinalno, > 3 mm oddaljeni od baze tumorja
Skupina E: prisotnost enega ali več napovednih dejavnikov slabega izida bolezni:
• tumor zajema več kot 2/3 zrkla
• tumor v sprednjem očesnem segmentu
• tumor, ki zajema ciliarnik
• neovaskularizacija šarenice
• glavkom
• krvavitev v optične medije
• aseptični celulitis orbite ob nekrozi tumorja
• povečano zrklo

Pri napredovali obliki enostranskega retinoblastoma se pogosto odločimo za enukleacijo (odstranitev prizadetega zrkla in vstavev očesne proteze), pri patohistološko dokazanem širjenju tumorja zunaj zrkla pa zdravimo z dodatno kemoterapijo.

Pri obojestransko razširjeni bolezni zrklo z bolj razširjenim tumorjem navadno enukleiramo, na drugem očesu pa z najprimernejšo obliko lokalnega zdravljenja za določen tumor poskušamo ohraniti vsaj del vidne funkcije.

Pri širjenju bolezni zunaj zrkla je potrebna sistemska kemoterapija, saj je preživetje 50–70 % (2).

Pri retinoblastomu, omejenem na zrklo, so možnosti zdravljenja enukleacija, transpupilarna termoterapija, krioterapija, laserska fotokoagulacija, brahiterapija ali kemoterapija. Pri majhnem (< 3 mm) tumorju, ki je vsaj 3 mm oddaljen od fovee in 1,5 mm od papile vidnega živca (skupina A), je indicirano lokalno zdravljenje, npr. lasersko zdravljenje, krioterapija ali lokalna kemoterapija. Ob sistemski

kemoterapiji, namenjeni zmanjšanju tumorja, lahko pred vsakim blokom kemoterapije (tj. na 3–4 tedne) izvajamo tudi žariščno lasersko zdravljenje (7). Ob izbiri zdravljenja se moramo zavedati, da pri enostranski bolezni s stadijem C ali višjim stadijem poskus ohranitve zrkla in delne vidne funkcije na prizadetem očesu zahteva redne preglede v splošni anesteziji zaradi natančnega nadzora nad boleznijo, kar je za otroka precejšnja obremenitev (8).

Pri jasno razširjeni obliki retinoblastoma, ki se kaže kot orbitalni celulitis, hifema, neprosojnost optičnih medijev in neovaskularni glavkom, ter ob sumu na zajetost vidnega živca je indicirana čim prejšnja enukleacija zrkla, s katero preprečimo morebitno širjenje bolezni zunaj zrkla. V redkih primerih glavkoma ali zaradi retinoblastoma povečanega zrkla se lahko odločimo za predoperativno kemoterapijo, s katero skušamo zmanjšati tumor in preprečiti razpok zrkla med enukleacijo (5). Primarna enukleacija je navadno indicirana pri enostranskem retinoblastomu skupine D ali skupine E, potrebna pa je tudi ob neuspešnem lokalnem zdravljenju. Pri odločanju o nadaljnji kemoterapiji opravimo histopatološki pregled zrkla; kemoterapija je namreč indicirana pri razsoju v sprednji segment zrkla, infiltraciji šarenice, ciliarnika in vidnega živca retrolaminarno ter pri masivni infiltraciji žilnice, infiltraciji sklere in ob širjenju tumorja zunaj sklere (9,10). V teh primerih z dodatno kemoterapijo pojavnost kasnejše razsejane ponovitve bolezni zmanjšamo s 24 % na 4 % (11).

Pri enostranski bolezni in predvsem pri obojestranski bolezni je poleg ozdravitve cilj zdravljenja ohranitev zrkla in vida. V ta namen uporabljamo kombinacijo lokalnega zdravljenja in sistemske kemoterapije. Abramson s sodelavci je zaradi izoginitve enukleaciji 25 otrok z retinoblastomom v stadiju V po Reese-Ellsworthovi klasifikaciji (kar ustreza skupini D po trenutno veljavni klasifikaciji) zdravil s kombinacijo intraarterijske kemoterapije z melfalanom s topotekanom ali brez njega in s karboplatinom ali brez karboplatina. Enukleacija je bila

potrebna samo v enem primeru, medtem ko so 24 bolnikov ozdravili brez enukleacije ali sistemskega zdravljenja (12).

Pri obojestranskih ali dednih retinoblastomih je indicirana sistemska kemoterapija, saj je sicer tveganje za razvoj pinealoblastoma 8–10 %. (9) Da bi ohranili vid, pri obojestranskem retinoblastomu manj prizadeto oko praviloma zdravimo konzervativno. V preteklosti so v takšnih primerih zdravili z obsevanjem, ki so ga danes nadomestile različne tehnike lokalnega zdravljenja, npr. krioterapija, brahiterapija in transpupilarna termokemoterapija. Uporabljamo tudi sistemske kemoterapije, s katero zmanjšamo tumor ter tako povečamo uspešnost kasnejšega konzervativnega zdravljenja in ohranimo vid (13, 14).

SLEDENJE PO ZAKLJUČENEM ZDRAVLJENJU

Po zaključenem zdravljenju svetujemo oftalmološko spremljanje enkrat na mesec v prvem letu ter nato enkrat na tri mesece (15). Pri obojestranskem retinoblastomu priporočamo tudi sledenje z MRI, saj se pri približno 6 % bolnikov pojavi trilateralni retinoblastom, ki ga lahko z MRI odkrijemo, ko bolniki še nimajo simptomov (16).

RETINOBLASTOM V SLOVENIJI

V Sloveniji smo v zadnjih 10 letih zaradi retinoblastoma na hematološkem oddelku Pediatrične klinike v Ljubljani obravnavali 16 bolnikov. Sedem bolnikov je imelo obojestransko bolezen, pri devetih pa je bilo prizadeto le eno oko. Med bolniki z enostransko prizadetostjo smo samo pri enem ugotovili mutacijo gena *RBI*. Enukleacijo smo opravili pri 14 bolnikih. Prav tako smo 14 bolnikov zdravili z vsaj dvema cikloma sistemske kemoterapije. Lokalno zdravljenje smo uporabili pri 10 otrocih. Preživetje otrok z retinoblastomom je bilo 100-odstotno.

LITERATURA

1. Kivela, T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1129–31.
2. Meel R, Radhakrishnan V, Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2012; 33(2): 80–8.
3. Comings DE. A general theory of carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 3324–8.
4. Khidr L, Chen PL. RB, the conductor that orchestrates life, death and differentiation. *Oncogene* 2006; 25(38): 5210–9.
5. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, Gronsdahl P, White A, Chan HS et al. Retinoblastoma. *Lancet* 2012; 379(9824): 1436–46.
6. DiCiommo D, Gallie BL, Bremner R. Retinoblastoma: the disease, gene and protein provide critical leads to understand cancer. *Semin Cancer Biol* 2000; 10: 255–69.
7. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, Merchant TE, Billups CA, Shah N et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J Clin Oncol* 2003; 21(10): 2019–25.
8. Mallipatna AC, Sutherland JE, Gallie BL, Chan H, Heon E. Management and outcome of unilateral retinoblastoma. *J AAPOS* 2009; 13: 546–50.
9. Houston SK, Murray TG, Wolfe SQ, Fernandes CE. Current update on retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin* 2011; 51(1): 77–91.
10. Honavar SG, Singh AD. Management of advanced retinoblastoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2005; 18(1): 65–73.
11. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, Meadows AT, Demirci H, Cater J et al. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(7): 923–31.
12. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Marr B, Gobin YP. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology* 2010; 117(8): 1623–9.
13. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, 3rd, Sato JK, Malogolowkin M, Fisher A et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1348–56.
14. Gombos DS, Kelly A, Coen PG, Kingston JE, Hungerford JL. Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the significance of tumour size, location, and age. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 80–3.
15. Fontanesi J, Pratt C, Meyer D, Elverbig J, Parham D, Kaste S. Asynchronous bilateral retinoblastoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Ophthalmic Genet* 1995; 16: 109–12.
16. Blach LE, McCormick B, Abramson DH, Ellsworth RM. Trilateral retinoblastoma – incidence and outcome: a decade of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 729–33.

Kontaktna oseba / Contact person:

Asist. Tomaž Prelog, dr. med.
 Klinični oddelek za otroško onkologijo in hematologijo
 Pediatrična klinika
 Univerzitetni klinični center Ljubljana
 Bohoričeva 20
 SI-Ljubljana
 Slovenija
 E-pošta: tomaz.prelog@kclj.si

Prispelo/Received: 1. 8. 2018

Sprejeto/Accepted: 16. 8. 2018