Retinoblastom

Karel Švojgr

Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Retinoblastom (Rb) je typický nádor dětského věku. Přibližně v polovině případů mají pacienti s Rb somatickou mutaci retinoblastomového (Rb1) genu, tato forma Rb se nazývá hereditární retinoblastom a většinou postihuje obě oči. Druhou formou Rb je nehereditární, unilaterální Rb. Diagnózu Rb stanovuje oční specialista při podrobném vyšetření v celkové anestezii, kdy určuje stadium retinoblastomu, počet ložisek nádoru v jednotlivém očním bulbu a případný seeding (nádorové partikule volně plovoucí ve sklivci). Dětský onkolog doplňuje další stagingová vyšetření včetně magnetické rezonance mozku a orbit. Léčba Rb zahrnuje techniky lokální prováděné oftalmologem a dále systémovou chemoterapii (nově i super-selektivní podání chemoterapie katetrizační technikou do arteria oftalmika), případně brachyterapii či zevní radioterapii. Celkové přežití pacientů s Rb dosahuje ve vyspělých zemích téměř 100 %, signifikantní procento postižených očí je však nutno enukleovat pro velmi rozsáhlý Rb při diagnóze neumožňující záchranu oka, nebo pro perzistenci či recidivu aktivního nádoru v očním bulbu.

Klíčová slova: chemoterapie, Rb1 gen, enukleace, zraková ostrost, radioterapie, sekundární nádory.

Retinoblastoma

Retinoblastoma (Rb) is a common tumor of childhood. Approximately half of the patients with Rb carry a somatic mutation of a retinoblastoma (Rb1) gene, this form of Rb is called hereditary; usually both eyes are affected. A second form of Rb is non-hereditary, unilateral Rb. The diagnosis of Rb is made by ophthalmologists during a detailed examination under general anesthesia that determines a stage of retinoblastoma, number of tumors in an affected eye and describes a seeding. Pediatric oncologists add other staging tests, including magnetic resonance imaging of a brain and orbits. Treatment of Rb includes local techniques performed by ophthalmologists and administration of systemic chemotherapy (or super-selective chemotherapy administered directly to a ophthalmic artery via catheterization technique), brachytherapy or external beam radiotherapy. Overall survival of Rb is excellent in developed countries, but the significant percentage of the affected eyes has to be enucleated for an extensive Rb at diagnosis, or for persistence or recurrence of the tumor in the eyeball.

Key words: chemotherapy, Rb1 gene, enucleation, vision acuity, radiotherapy, secondary malignancies.

Úvod

Retinoblastom (Rb) je nejčastějším nitroočním nádorem dětského věku s incidencí 1 na 14 700–22 600 narozených dětí (1); v České republice se každoročně diagnostikuje v průměru 6 až 7 dětí s tímto onemocněním. Rb se vyskytuje ve 2 klinických formách. První je hereditární, bilaterální nebo multifokální retinoblastom (asi 40 % případů), který je charakterizován zárodečnou mutací retinoblastomového (Rb1) genu. Tato mutace může být zděděna od jednoho z rodičů (asi

25 % případů) nebo vzniklá de novo (v 75 %) (2). Hereditární Rb se většinou diagnostikuje u mladších dětí, okolo jednoho roku věku. Druhou formou je unilaterální forma Rb, v drtivě většině postihující jeden oční bulbus, kde vytváří pouze jedno ložisko, a častěji se vyskytuje u starších dětí mezi 1.–3. rokem věku (1). Pacienti s druhou formou Rb mají Rb1 gen mutován pouze v nádorové tkáni. Nicméně asi 10–15 % dětí s hereditárním retinoblastomem má onemocnění lokalizované pouze v jednom bulbu, proto jistotu, jestli pacient nese

zárodečnou mutaci Rb1 genu, a tím doživotně významně zvýšené riziko dalších nádorů, poskytne s jistotou pouze genetické vyšetření periferní krve pacienta (2).

Růst a metastázy retinoblastomu

Retinoblastom roste ze světločivné vrstvy oka směrem pod sítnici a do sklivcového prostoru. Seedingem se nazývají nádorové partikule volně plovoucí buď pod sítnicí a/nebo ve sklivci. Jak nádor postupuje, dochází k invazi nádorových

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Karel Švojgr, Ph.D., karel.svojgr@fnmotol.cz
Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole
V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(5): 215–217
Článek přijat redakcí: 31. 8. 2016
Článek přijat k publikaci: 29. 9. 2016

Tab. 1. Mezinárodní klasifikace retinoblastomu (ICRB)

Stupeň	Rychlé hodnocení	Specifické rysy
A	malý tumor	retinoblastom ≤ 3 mm
B	větší tumor makula juxtapapilární lokalizace subretinální tekutina	retinoblastom > 3 mm nebo lokalizace retinoblastomu v makule (≤ 3 mm k foveole) lokalizace retinoblastomu juxtapapilárně ($\leq 1,5$ mm od terče n. II) subretinální tekutina (≤ 3 mm od marga retinoblastomu)
C	lokální seeding	subretinální seeding ≤ 3 mm od retinoblastomu vitreální seeding < 3 mm od retinoblastomu subretinální a vitreální seeding ≤ 3 mm od retinoblastomu
D	difúzní seeding	subretinální seeding > 3 mm od retinoblastomu vitreální seeding > 3 mm od retinoblastomu subretinální a vitreální seeding ≥ 3 mm od retinoblastomu
E	rozsáhlý retinoblastom	vyplňující $> 50\%$ bulbu neovaskulární glaukom opákní média pro hemoragie v přední komoře, sklivci či v subretinálním prostoru invaze za lamina cribrosa zrakového nervu, do choroidey (> 2 mm), sklery, orbity, přední komory

hmot do cévnatky a/nebo přes lamina cribrosa do optického nervu, což oboje zvyšuje riziko systémových/do centrálního nervového systému (CNS) metastáz. Přes obaly oka může Rb postoupit per continuitatem do orbity. Mezi vzácné a velmi pokročilé formy Rb patří retinoblastom tri-laterální, který postihuje obě oči a dále je přítomno nádorové ložisko v mozku, v oblasti pinealis. Pokud Rb není diagnostikován a léčen, postupně se mohou vyskytnout systémové metastázy v kostech, kostní dřeni případně v játrech, což je ve vyspělých zemích našťastí velmi vzácné (3).

Klinická prezentace a diagnostika

Nejčastějším příznakem retinoblastomu je leukokorie, bělavý reflex v zornici, který je většinou viditelný na fotografii pořízené s bleskem. Dalším častým projevem retinoblastomu je strabismus, především pokud nádor postihuje makulární sítnici. Dalšími příznaky může být orbitocellulitida, heterochromie duhovek (rozdílná barva na obou očích) a zvýšený nitrooční tlak. Diagnózu retinoblastomu stanovuje oftalmolog na základě vyšetření v celkové anestezii, kdy je provedena nepřímá oftalmoskopie s impresí, ultrasonografické vyšetření bulbů a očních a fotodokumentace. Typickým nálezem při vyšetření očního pozadí jsou solitární či mnohočetné žluto-bělavé nádorové hmoty s dilatovanými přívodními cévami, často s křídlovými bílými ložisky kalcifikací na svém povrchu a subretinální tekutinou v jejich okolí, případně je nalezen seeding. Oftalmolog specialista určí stadium retinoblastomu podle velikosti nádoru a přítomnosti seedingu do stadia A až E (International Classification of Retinoblastoma) (tabulka 1) (4). Mezi další nezbytná vyšetření, která

v našich podmínkách indikuje většinou dětský onkolog, patří především magnetická rezonance (MRI) mozku, nově s vyšetřením orbit s vysokým rozlišením, která nám podá podrobné informace o případné invazi Rb do optického nervu nebo přes obaly oka do orbity (5). U pokročilých Rb se doplňuje lumbální punkce, případně aspirace kostní dřene, scintigrafie skeletu, rentgenové vyšetření plic a ultrasonografie břicha k nalezení potenciálních vzdálených metastáz. Nedílnou součástí vstupního vyšetření u každého pacienta s retinoblastomem (i unilaterálního) je odeslání periferní krve do genetické laboratoře k nalezení případné somatické mutace Rb1 genu.

Léčba

Cílem léčby Rb je eradikovat onemocnění k zajištění dlouhodobého přežití pacienta a snížit výskyt pozdních následků, především zachování co nejlepších zrakových funkcí postiženého oka. Na terapii se podílí úzce spolupracující tým oftalmologů, dětských onkologů, případně intervenčních radiologů, radioterapeutů a dalších. Léčbu můžeme rozdělit na lokální techniky (enukleace, kryoterapie, transpupilární termoterapie, brachyterapie, intra-vitreální či episklerální chemoterapie), a techniky více méně systémové, především podání systémové chemoterapie či chemoterapie podávané selektivně do arteria oftalmika, a užití externí radioterapie (fotonové či protonové).

Bulbus se iniciálně enukleuje u jednostranného Rb, stupně E, u kterého je minimální naděje na anatomické a funkční zachování postiženého oka. Dále se primárně enukleují nádory spojené s rupturou bulbu, případně jeden bulbus u pacientů s bilaterálním Rb, kdy je v jednom oku

nádor spojen s průnikem do optického nervu, buftalmem (zvýšený nitrooční tlak, většinou spojený se zvětšením bulbu) a/nebo při extrabulbárním šířením retinoblastomu. V těchto případech se enukleace může odložit po podání 1–4 cyklů chemoterapie. Sekundární enukleace se provádí u recidivujících nebo perzistujících retinoblastomů, u kterých je chemoterapie a lokální terapie vyčerpána nebo neúčinná.

U velmi malých jednostranných Rb (stupeň A) je možno použít pouze lokální konzervativní léčbu (bez provedení enukleace), jinak je lokální terapie zahajována vždy po 2. cyklu systémové chemoterapie. Kryoterapie technikou trojnásobného zmrazení je prováděna u Rb lokalizovaných anteriorně od ekvátoru bulbu. Transpupilární termoterapie laserem se používá u Rb lokalizovaných posteriorně od ekvátoru. Brachyterapie je účinná především u Rb se subretinálním seedingem a dále u Rb s rekurencí po chemoterapii (6).

Cílem chemoterapie, pokud se nádor nachází pouze intrabulbárně, je zmenšení nádoru, aby mohla být úspěšná konzervativní lokální léčba. Dále se historicky udává, že systémová chemoterapie u hereditárních retinoblastomů snižuje riziko tri-lateralizace nádoru – objevení dalšího ložiska tumoru v oblasti pinealis. Nejčastěji používaný režim je systémová chemoterapie (chemoredukce) VEC (vinkristin, etoposid a karboplatina), která je považována za standardní léčbu. Podává se 6 cyklů chemoterapie po 28 dnech (6). Mezi rizika chemoterapie patří ztráta sluchu způsobená ototoxickou karboplatinou (7) a riziko sekundárních leukemií a myelodysplastického syndromu způsobené etoposidem. Mezi další léčebné možnosti patří chemoterapeutické režimy s topotekanem (8); u retinoblastomů s extrabulbárním šířením a/nebo metastatickým postižením se podávají režimy vysokodávkované režimy chemoterapie včetně autologní transplantace kostní dřene (3).

Mezi nové, moderní a úspěšné léčebné techniky patří především intraarteriální podání chemoterapie, kdy se nejčastěji superselektivně kateterizační technikou podává chemoterapie přímo do arteria oftalmika (9). Nejčastěji se používá melphalan, dále topotekan a karboplatina, případně kombinace těchto léků. Indikace pro metodu se stále rozšiřují, na některých zahraničních pracovištích se tato technika používá jako primární léčebná metoda před

zahájením lokální léčby (u dětí starších 3 měsíce a vážících více jak 6 kg). Vedle potenciálně vysoké účinnosti ovšem technika nese i riziko vedlejších účinků, mezi které patří chorioretinální atrofie, odchlípení sítnice, atrofie optického nervu, obrna okohybných nervů, cévní mozková příhoda a další (10). Mezi další moderní metody patří intravitreální podání chemoterapie, což je účinné především u rozsáhlého vitreálního seedingu (11). Zde ovšem existuje riziko diseminace retinoblastomu kanálem po aplikující jehle. Od episklerální aplikace chemoterapie se nyní částečně ustupuje.

Retinoblastom je radiosenzitivní nádor. Externí radioterapie ovšem zvyšuje riziko pozdních následků onemocnění, u hereditárních retinoblastomů se zvyšuje riziko především sekundárních malignit a dále lokální následky spojené s poruchou růstu orbity, endokrinopatií, sekundárních nádorů mozku, poradiačních sarkomů a podobně (12). Současná data naznačují, že protonová radioterapie může nést nižší pozdní následky radioterapie. V jedné nerandomizované studii při 10letém sledování u hereditárních retinoblastomů byla kumulativní incidence sekundárních malignit (SM) 0% v kohortě protonové radioterapie versus 14% u fotonové radioterapie. Rozdíl v této studii byl statisticky signifikantní ($p = 0,15$) (13).

Úspěšnost léčby a přežití

Retinoblastom bývá ve vyspělých zemích vyléčitelné onemocnění, pokud je nádor přítomen pouze v očním bulbu dosahuje šance na celkové vyléčení téměř 100% (12). Ale celkové přežití ovšem nemusí znamenat dobrou kvalitu života pacienta, proto mezi další cíle onkologů a oftalmologů patří prevence ztráty postiženého oka, zachování co

nejlepších zrakových funkcí a zajištění co nejlepší kvality života po ukončení onkologické léčby. U pacientů s hereditárním retinoblastomem (se somatickou mutací Rb1 genu) je při dlouhodobém sledování 50% úmrtí připisováno úmrtí na SM (12). Mezi SM nejčastěji patří osteosarkom, sarkomy měkkých tkání, mozkové nádory a maligní melanom. Riziko SM stoupá přibližně o 10% za 10 let a jak již bylo uvedeno výše, zevní radioterapie a alkylační cytostatika riziko dále zvyšují (14, 15).

Na našem pracovišti se podaří vyléčit (bez enukleace) 56,4% postižených očí, data jsou včetně primárních enukleací (od roku 1999 do roku 2014). Pokud se podíváme na výsledky pacientů, kteří byli léčeni chemoredukci a konzervativními lokálními technikami jsou výsledky: stupeň A: 100% bublů je vyléčeno bez nutnosti enukleace, stupeň B: 100%, stupeň C: 64,2%, stupeň D: 9,9%, stupeň E: 0%, to znamená, že všechny postižené oči musely být enukleovány. Na nejlepších zahraničních pracovištích za použití intraarteriální chemoterapie a lokálních technik jsou publikované výsledky lepší: stupeň A: 100%, B: 100%, C: 100%, D: 94%, E: 36% (16).

Národní a mezinárodní spolupráce

Retinoblastom a další nitrooční nádory jsou specifickou onkologickou disciplínou, které vyžadují vysokou expertizu a kooperaci zúčastněných oftalmologů, onkologů, genetiků, odborníků ze zobrazovacích metod a patologů. Naše aktivity navazují na zakladatele oboru dětské onkologie v bývalém Československu, prof. Kouteckého, jehož styčným oftalmologem byl as. MUDr. Klouček (17). V České republice (ČR) jsou

v současnosti dvě onkologická centra poskytující vysoce specializovanou péči o pacienty s Rb. Z důvodu sdílení zkušeností a další zlepšování péče o pacienty s nitroočním nádorem byla v květnu v roce 2014 v Praži založena mezinárodní pracovní skupina European Retinoblastoma Group (EURBG), jejíž cílem je vytvoření konceptu jednotné péče v rámci Evropské unie, vytvoření specializovaných center propojením jednotlivých specialistů a rodičovských organizací dětí s retinoblastomem. Zástupci z obou pracovišť z ČR byli přítomni na ustanovujícím setkání a aktivně se zapojili do této iniciativy. V ČR vytváříme společnou databázi, kam plánujeme prospektivně vkládat data pacientů s retinoblastomem, zahájili jsme a pravidelně se konají společné telekonference, kdy diskutujeme všechny nové pacienty s retinoblastomem a konzultujeme společně navržený postup léčby, a především sdílíme naše zkušenosti. Naší snahou v rámci ČR i Evropy je standardizace péče o pacienty s retinoblastomem, správně zvolenou terapií dále snižovat procento očí, které musí být enukleovány, zlepšit zrakové funkce u nádorů léčených konzervativně a snížit riziko výskytu pozdních následků. V současnosti probíhá revoluce v péči o děti s retinoblastomem, jsou zaváděny nové metody léčby jako je superselektivní aplikace chemoterapie do arteriaoftalmika, a intraokulární aplikace cytostatik do sklivce. Nové metody vyžadující vysokou zkušenost a expertizu, vyvíjíme velkou snahu zavést tyto léčebné metody rutinně i v České republice. Naše společné snahy vedou ke zlepšení péče o děti s retinoblastomem.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL)

LITERATURA

- MacCarthy A, Draper GJ, Stelariova-Foucher E, Kingston JE. Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978–1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project, Eur J Cancer, 2006; 42: 2092–2102.
- Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma, Retina, 2004; 24: 828–848.
- Dunkel IJ, Jubran RF, Gururangan S, et al. Trilateral retinoblastoma: potentially curable with intensive chemotherapy, Pediatr Blood Cancer, 2010; 54: 384–387.
- Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Cysz C, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success, Ophthalmology, 2006; 113: 2276–2280.
- de Graaf P, Gorick S, Rodjan F, et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization, Pediatr Radiol, 2010; 42: 2–14.
- Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, Shields JA, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma, J Clin Oncol, 2000; 18: 12–17.

- Qaddoumi I, Bass JK, Wu J, Billups CA, et al. Rodriguez-Galindo, Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma, J Clin Oncol, 2012; 30: 1034–1041.
- Qaddoumi I, Billups CA, Tagen M, Stewart CF, et al. Topotecan and vincristine combination is effective against advanced bilateral intraocular retinoblastoma and has manageable toxicity, Cancer, 2012; 118: 5663–5670.
- Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery), Ophthalmology, 2010; 117: 1623–1629.
- Yousef YA, Soliman SE, Astudillo PP, Durairaj P, et al. Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma: A Systematic Review. JAMA Ophthalmology 2016, e-published ahead of print.
- Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma, Arch Ophthalmol, 2012; 130: 1268–1271.
- Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th century: past

success and future challenges the Weisenfeld lecture, Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005; 46: 2683–2691.

- Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, Mouw KW, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy, Cancer, 1 2014; 20: 126–133.
- Shinohara ET, DeWees T, Perkins SM. Subsequent malignancies and their effect on survival in patients with retinoblastoma, Pediatr Blood Cancer, 2014; 61: 116–119.
- Wong JR, Morton LM, Tucker MA, et al. Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy, J Clin Oncol, 2014; 32: 3284–3290.
- Shields CL, Manjandavida 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.
- Klouček F. Nádory oka a jeho adnex. In Koutecký J, a kol. Nádory dětského věku. Avicenum: Praha, 1978: 191–204.