

(12)

Wyniki leczenia siatkówczaka – chemioterapia skojarzona z leczeniem miejscowym

Results of combined chemoreduction and local treatment for intraocular retinoblastoma

Joanna Kobylarz¹, Anna Piwowarczyk¹, Bożena Romanowska-Dixon¹,
Walentyna Balwierz², Agnieszka Dłużniewska²

¹ Z Katedry i Kliniki Okulistyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

² Z Kliniki Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: dr hab. n. med. Walentyna Balwierz

Summary:

Purpose: Of this study was to evaluate the results of combined treatment for intraocular retinoblastoma.

Materials and methods: We examined 23 children (32 eyes), 14 with unilateral and 9 with bilateral disease. 53% of eyes had the stage V of the disease, according to Reese – Ellsworth.

Results: In I-III group according to R-E, it was possible to save more than 90% of eyes. In group IV-V we saved 20% of eyes.

Conclusions: Chemoreduction combined with local treatment is an optimal method of treatment for retinoblastoma, especially in I-III group.

Słowa kluczowe:

siatkówczak, chemioredukcja, oszczędzające leczenie miejscowe.

Key words:

intraocular retinoblastoma, chemoreduction, local ophthalmic therapy.

Siatkówczak (*retinoblastoma*), który stanowi zaledwie 3% nowotworów wieku dziecięcego, jest najczęściej występującym, pierwotnym, złośliwym guzem wewnątrzgałkowym u dzieci (1).

Mimo znacznego postępu w metodach diagnozowania i leczenia, jaki obserwowaliśmy w ciągu ostatnich lat, siatkówczak nadal stanowi złożony problem leczniczy i wymaga zaangażowania wielodyscyplinarnego zespołu lekarzy (okulistów, onkologów i hematologów dziecięcych, radioterapeutów), psychologów, rehabilitantów i pielęgniarek (2).

Początkiem nowej ery w leczeniu siatkówczaka określono w piśmiennictwie w 1996 r. wprowadzenie do leczenia wstępnej chemioterapii, tzw. chemioredukcji. Ma ona na celu zmniejszenie masy guza, a przez to daje możliwość zastosowania bardziej oszczędzającego leczenia miejscowego. Zastosowanie tej metody spowodowało wzrost odsetka długich przeżyć do ponad 90% (3,4,5).

Nasza klinika leczeniem siatkówczaka zajmuje się od ponad 40 lat, a od kilkunastu – zgodnie z zasadami leczenia siatkówczaka na świecie – współpracuje z Kliniką Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie (2,6).

Cel

Celem obecnego opracowania jest przedstawienie własnych obserwacji dzieci z siatkówczakiem, u których zastosowano chemioterapię wstępną (chemioredukcję) i leczenie miejscowe.

Materiał i metodyka

Od stycznia 1996 r. do stycznia 2004 r. w naszej klinice leczenie skojarzone zastosowano u 45 dzieci z siatkówczakiem. U 25 z nich zmiany występowały w jednym oku, u 20 – w obojgu oczach. Wśród nich 5 dzieci (ok. 11%) było przypadkami rodzinnymi (tab. I).

	Choroba Disease		Razem Summary
	Jednostronna Unilateral	Obustronna Bilateral	
pleć męska male	17 (37,8%)	12 (26,6%)	29 (64,4%)
pleć żeńska female	8 (17,8%)	8 (17,8%)	16 (35,6%)
wiek (miesiące) w czasie rozpoznania choroby age (months)	1-96 (średnio 28)	0,5-17 (średnio 7)	0,5-96 (średnio 20)

Tab. I. Charakterystyka chorych.

Tab. I. Characteristics of patients.

Wiek dzieci w czasie rozpoznania choroby wynosił: w grupie z chorobą jednostronną 1-96 miesięcy (średnio 28), w grupie z chorobą obustronną 0,5-17 miesięcy (średnio 7).

W większości przypadków zarówno w grupie z jedno-, jak i z obustronną chorobą dzieci zgłaszały się do kliniki z objawem leukokorii. W blisko 1/4 przypadków objawem siatkówczaka był zez. Z leukokorią zgłosiło się do naszej kliniki 24 dzieci. Dokładnie zebrany wywiad pozwolił ustalić, że u 37,5% z nich pierwszym objawem był zez, który został zignorowany przez rodziców bądź przez lekarzy, w tym także okulistów (ryc. 1).

Do grupy „bez objawów” (>15%) zaliczono 5 dzieci, u których ogniska siatkówczaka wykryto przypadkowo, podczas badania okulistycznego przeprowadzonego z innych powodów (wcześniactwo, uraz głowy, uraz okołoporodowy) oraz 2 dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku siatkówczaka, badanych w 1. miesiącu życia.

Z dalszej analizy wykluczono 22 dzieci ze względu na to, że u 7 z nich czas obserwacji był krótszy niż 6 miesięcy, u 2 chemioterapię rozpoczęto w innych ośrodkach, a u 13 nie zastosowano chemioredukcji.

Wyniki leczenia skojarzonego – chemioredukcja i leczenie miejscowe – oceniano u 23 dzieci (32 oczu), u 14 z jednostronną postacią choroby, u 9 ze zmianami w obojgu oczach. U wszystkich dzieci po pierwszym badaniu okulistycznym stosowano chemioterapię wstępną (ryc. 2).

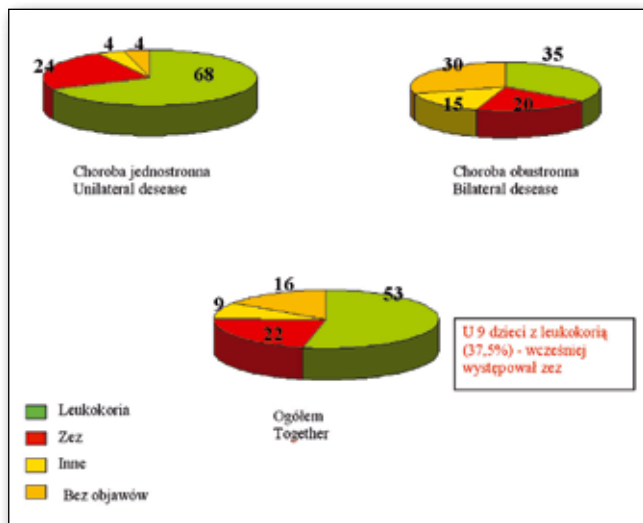
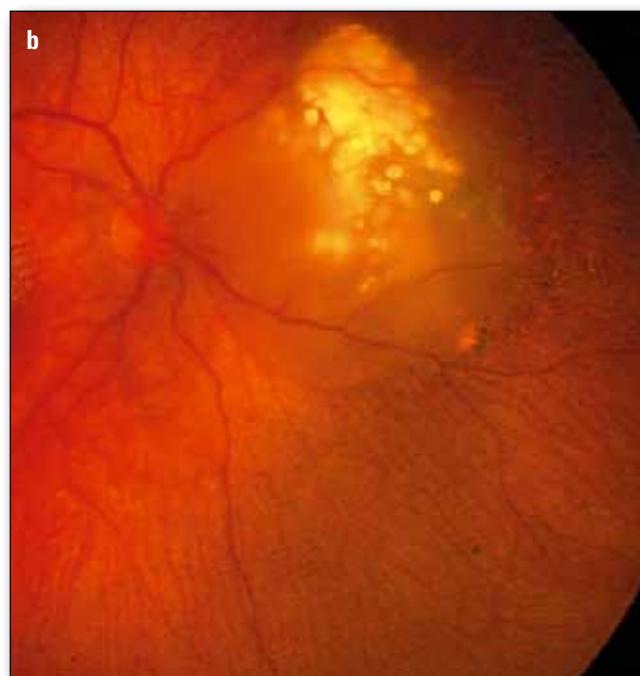
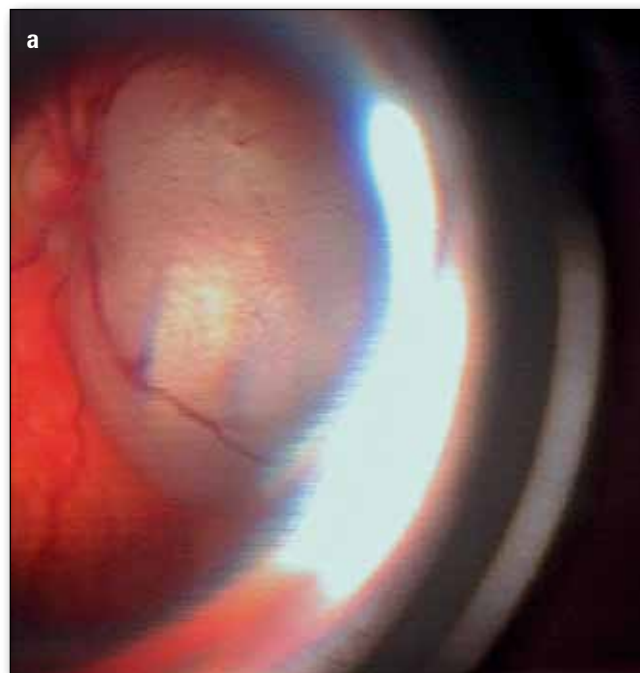
Badanie okulistyczne przeprowadzane w znieczuleniu ogólnym obejmowało ocenę przedniego odcinka oka w mikroskopie operacyjnym i dna oka z użyciem bezpośredniej i pośredniej metody wziernikowania, po maksymalnym poszerzeniu źrenic i z uciskiem twardówki dla wykrycia zmian obwodowych. Wykonywano także badanie USG w prezentacjach A i B z pomiarem wielkości guza(ów).

Natomiast w celu wykluczenia rozsiewu choroby poza gałkę oczną wykonywano CT głowy i oczodołów, punkcję szpiku, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (pleocytoza, ocena cytologiczna) oraz scyntyografię kośćca.

Podczas wstępnego badania okulistycznego oceniano stopień zaawansowania zmian wewnątrzgałkowych według klasyfikacji Reesego–Ellswortha (ryc. 3).

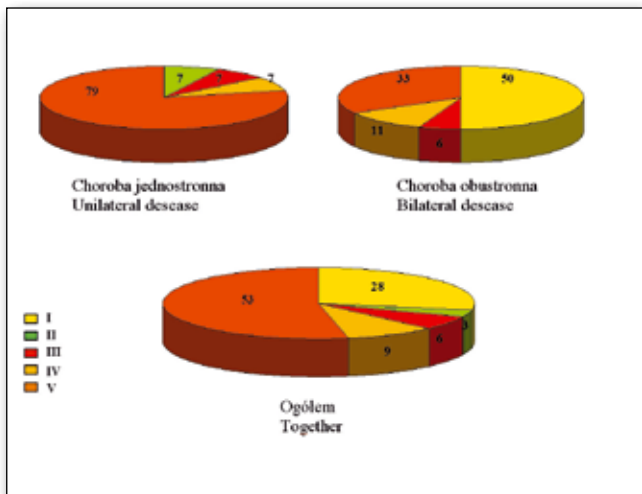
W grupie dzieci z chorobą jednostronną najczęściej (80%) stwierdzano bardzo zaawansowany proces chorobowy z guzami obejmującymi ponad połowę siatkówki, często z widocznym rozsiewem do ciała szklistego, co odpowiadało V stadium według Reesego–Ellswortha. W grupie dzieci z chorobą obustronną przeważały zmiany mało zaawansowane (w 50% stwierdzono I stadium według Reesego–Ellswortha).

W chemioterapii stosowano Winkrystynę, Etopozyd i Karboplatynę (VEC). U wszystkich dzieci przeprowadzono chemioredukcję, czyli podano dwa cykle chemioterapii VEC w odstępie 28 dni. Zgodnie ze standardowymi protokołami leczniczymi planowano sześć cykli chemioterapii.



Ryc. 1. Objawy kliniczne siatkówczaka (% dotyczy liczby chorych).
Fig. 1. Clinical symptoms of retinoblastoma (% from number of patients).

Ryc. 2. Siatkówczak: a) przed leczeniem; b) po chemioredukcji.
Fig. 2. Retinoblastoma: a) before treatment; b) after chemoreduction.



Ryc. 3. Stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji Reese-go–Ellswortha (% dotyczy liczby oczu).

Fig. 3. Intraocular group according to Reese–Ellsworth (% from number of eyes).

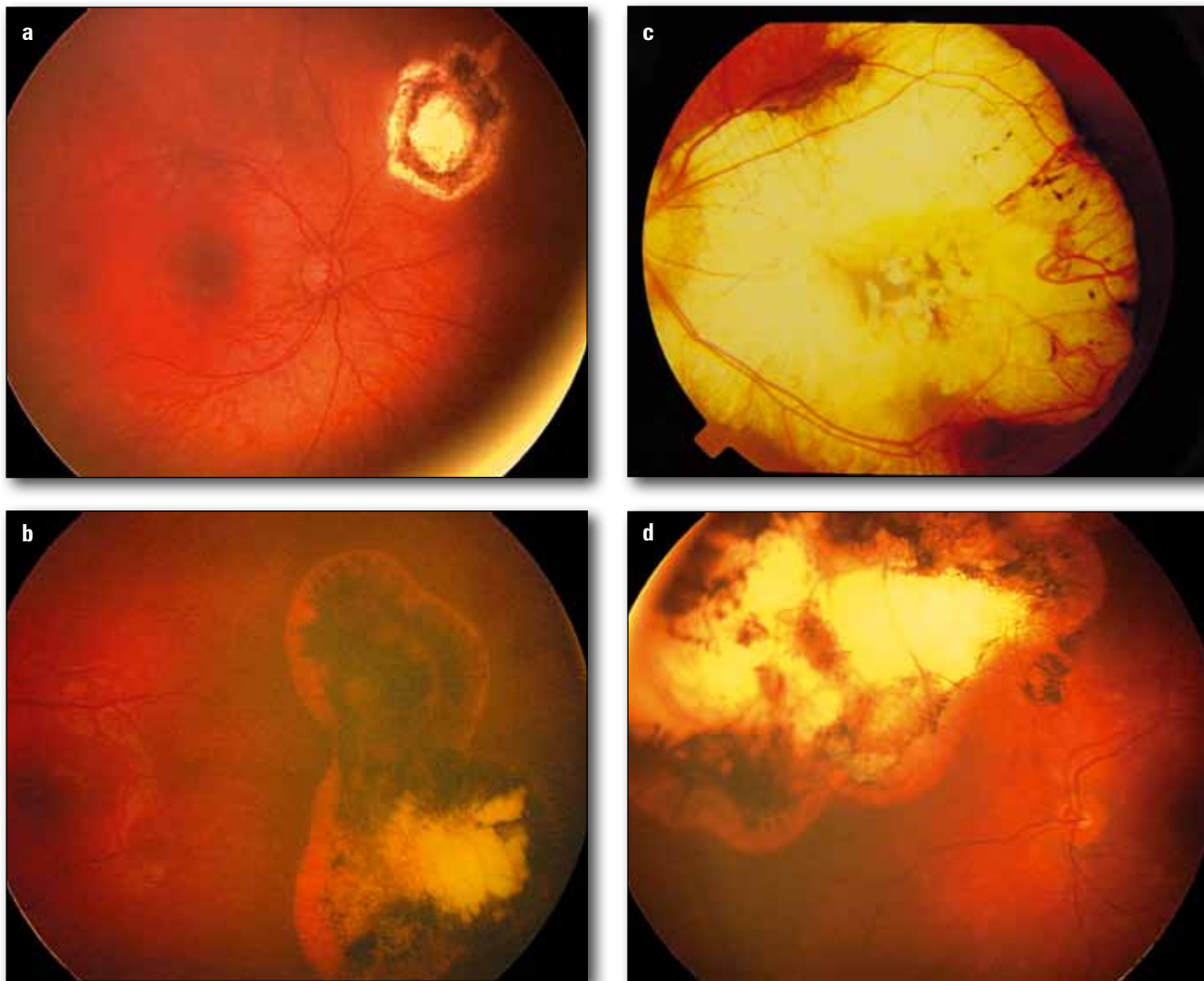
Przed leczeniem VEC i podczas niego kontrolowano morfologię krwi, wykonywano badania biochemiczne, badanie ogólne moczu i ocenę słuchu.

W przypadkach braku całkowitej remisji choroby rozważano wnikliwie przedłużenie chemioterapii, a z uwagi na możliwość wystąpienia późnych powikłań po leczeniu VEC monitorowano kumulacyjną dawkę cytostatyków.

Podczas kontrolnego badania okulistycznego podejmowano decyzję o rodzaju leczenia miejscowego. Wybór sposobu leczenia miejscowego zależał przede wszystkim od umiejscowienia i wielkości guza(ów), wieku dziecka, jedno– lub obustronności zmian, towarzyszącego odwarstwienia siatkówki lub/ i obecności „odprysków” guza pod siatkówką lub/ i w ciele szklistym. Następnie przeprowadzono leczenie miejscowe i kontynuowano chemioterapię.

Jako leczenie oszczędzające stosowano fotokoagulację, krioterapię J125 lub Ru106 (ryc. 4).

W przypadkach braku odpowiedzi na chemioterapię wstępną lub gdy była ona słaba, jak również gdy stwierdzano brak poczucia światła i jaskry następnej, podejmowano decyzję o usunięciu oka.



Ryc. 4. Siatkówczak po: a) fotokoagulacji; b) krioterapii; c) i d) brachyterapii.

Fig. 4. Retinoblastoma after: a) photocoagulation; b) cryocoagulation; c) and d) brachytherapy.

Leczenie Treatment	Liczba oczu Number of eyes	
	Postać jednostronna Unilateral disease	Postać obustronna Bilateral disease
chemioredukcja + usunięcie gałki ocznej chemoreduction + enu- cleation	7 (50%)	2 (11,1%)
chemioredukcja + oszczędzające leczenie miejscowe chemoreduction + local therapy	7 (50%)	16 (88,9%)
usunięcie gałki ocznej enucleation: w tym:	5 (35,7%)	3 (16,7%)
progresja/ progression	3 (21,4%)	2 (11,1%)
wznowa/ recidiva	2 (14,3%)	1 (5,6%)
gałki oczne zachowane saved eye balls	2 (14,3%)	13 (72,2%)

Tab. II. Leczenie siatkówczaka.
Tab. II. Treatment for retinoblastoma.

Grupa zaawansowania wg R-E Group according to R-E	Liczba oczu (%) Number of eyes (%)		
	Leczonych Treated	Usuniętych Enucleated	Zachowanych Saved
I-III	12	1 (8,3)	11 (91,7)
IV-V	20	16 (80,0)	4 (20,0)
razem together	32	17 (53,1)	15 (46,9)

Tab. III. Wyniki leczenia skojarzonego.
Tab. III. Results of combined treatment.

Po zakończeniu leczenia dzieci kontrolowano zarówno w Klinice Okulistyki, jak i w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Ponadto wszystkim dzieciom i ich rodzinom zalecano badania w Poradni Genetycznej. Czas obserwacji wynosił od 6 miesięcy do 6 lat (średnio 31 miesięcy).

Wyniki

Wyniki leczenia dzieci z siatkówczakiem przedstawiono w tabeli II.

Ogółem w obu postaciach choroby, w przypadkach mniej zaawansowanych (I-III stadium według Reesego–Ellswortha) zachowano ponad 90% gałek ocznych, natomiast w przypadkach z chorobą bardzo zaawansowaną (IV-V stadium) udało się zachować 20% oczu (tab. III).

Dokładna analiza materiału pozwoliła ustalić, że w grupie dzieci z przypadkowo wykrytym siatkówczakiem zachowano wszystkie gałki oczne.

Badanie histopatologiczne usuniętych gałek ocznych u dzieci z zastosowaną chemioterapią wykazało znaczną regresję guza(ów) lub brak zmian czynnych.

W patomorfologicznej klasyfikacji siatkówczaka według Grabowskiego–Abramsona stwierdzano stadium Ia (10 oczu) – pojedyncze lub mnogie guzki w obrębie siatkówki lub Ib (7 oczu) – zajęcie blaszki sitowej. W żadnym przypadku nie stwierdzano rozszerzania się choroby poza gałkę oczną.

W czasie całej obserwacji leczonych dzieci w żadnym przypadku nie obserwowano wznowy w oczodole, przerzutów odległych ani wtórnych nowotworów. Wszystkie dzieci żyją.

Omówienie

Od pierwszego opisu siatkówczaka, którego dokonano w XVIII w., przez kolejne lata wprowadzano różne metody leczenia (14). Przeżywalność chorych wzrosła z 5% w 1900 r. do prawie 95% w końcu XX wieku (15).

W przeszłości chemioterapię przeprowadzano w przypadkach guzów zajmujących nerw wzrokowy, naczyniówkę lub/ i oczodół oraz w przypadkach rozsiewu choroby (2,13). Wprowadzona w latach 90. ubiegłego wieku chemioredukcja pozwoliła na zmniejszenie liczby enukleacji i naświetlań z pól zewnętrznych, a tym samym na zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych, odległych powikłań (4,7). Wprowadzenie nowych sposobów leczenia zawsze daje nadzieję, zarówno lekarzom, jak i chorym. Skuteczność chemioredukcji u dzieci z siatkówczakiem i możliwość zastosowania oszczędzającego leczenia miejscowego zostały potwierdzone w opracowaniach wielu autorów, zwłaszcza w przypadku guzów o niższym stopniu zaawansowania (2,7,9). Shields i wsp. (10) stwierdzili, że w przypadkach siatkówczaków jednostronnych w grupie zaawansowania I-III według Reesego–Ellswortha napromieniania z pól zewnętrznych lub enukleacji wymagało zaledwie 11% leczonych oczu, a w grupie IV-V – od 60% do 100%. Podobne wyniki uzyskali Wilson i wsp. (11). W naszym materiale udało się zachować 91,7% oczu dzieci z siatkówczakiem z I-III grupy zaawansowania. Natomiast u dzieci z bardzo zaawansowanymi zmianami (grupa IV-V) zachowano 20% oczu. Należy zwrócić uwagę na fakt, że wśród badanych przez nas dzieci przeważały te z zaawansowanymi zmianami chorobowymi (stadium IV i V – 62,5%), podobnie jak w opracowaniach Shieldsa i wsp. (7,8). Dane te świadczą o zbyt późnym kierowaniu pacjentów do leczenia, co jest z kolei przyczyną niepowodzeń terapeutycznych.

Demerci i wsp. (12) stwierdzili, że nawet zastosowanie samej chemioredukcji może w niektórych przypadkach doprowadzić do całkowitej regresji guza, potwierdzonej w badaniach histopatologicznych. W naszym materiale w żadnym przypadku w badaniu histopatologicznym nie stwierdzono rozszerzania się choroby poza gałkę oczną. Wykazano także znaczną regresję guza lub brak zmian czynnych w usuniętych gałkach ocznych.

Wnioski

1. Chemioterapia skojarzona z oszczędzającym leczeniem miejscowym jest optymalnym sposobem postępowania w siatkówczaku w stadium I-III według Reesego–Ellswortha i powinna być uznana za standard.
2. U dzieci z bardzo zaawansowanym siatkówczakiem (IV-V stadium) zastosowanie chemioterapii ogranicza rozprzestrze-

nianie się choroby poza gałkę oczną, co potwierdzają wyniki badań histopatologicznych.

3. Podstawowym warunkiem powodzenia leczenia jest wczesne wykrycie guza.
4. Istotne znaczenie w zapobieganiu występowaniu siatkówczaka ma – mało jeszcze rozpowszechnione – poradnictwo genetyczne.

PIŚMIENNICTWO:

1. Damato B.: *Retinoblastoma*. (W:) *Ocular Tumors: Diagnosis and treatment*. Butterworth-Heinemann, Oxford, 2000, 127-148.
2. Balwierz W., Kobylarz J., Starzycka M., Dłużniewska A.: *Wyniki chemioterapii skojarzonej z miejscowym leczeniem dzieci z siatkówczakiem wewnątrzgałkowym*. *Medycyna Wieku Rozwojowego*, 2001, V, 3(supl. I), 15-23.
3. Abramson D.H., Melson M.R., Dunkel I.J., Frank C.M.: *Third (fourth and fifth) nonocular tumors in survivors of retinoblastoma*. *Ophthalmology*, 2001, 108(10), 1868-1876.
4. Shields C.L., Shields J.A., DePotter P.: *New treatment modalities for retinoblastoma*. *Current opinion in ophthalmology*, 1996, 7, III, 20-26.
5. Ferris F.L. III, Chew E.Y.: *A new era for the treatment of retinoblastoma*. *Arch. Ophthalmol.*, 1996, 114, 1412.
6. Żygulska-Machowa H., Maciejewski Z., Paziewski E.: *Leczenie siatkówczaka kobaltem radioaktywnym i fotokoagulacją ksenonową*. *Klinika Oczna*, 1984, 86, 125-127.
7. Shields C.L., Honavar S.G., Meadows A.T., Shields J.A., Demerci H., Singh A., Friedman D.L., Naduvilath T.J.: *Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with EBRT or enucleation*. *Am. J. of Ophthalmol.*, 2002, 133(5), 657-664.
8. Shields C.J., Honavar S.G., Shields J.A., Demerci H., Meadows A.T., Naduvilath T.J.: *Factors predictive of recurrences of retinal tumors, vitreous seeds and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma*. *Arch. Ophthalmol.*, 2002, 120, 460-465.
9. Potter P.D.: *Current treatment of retinoblastoma*. *Current opinion in ophthalmology*, 2002, 13, 331-336.
10. Shields C.L., Honavar S.G., Meadows A.T., Shields J.A., Demerci H., Naduvilath T.J.: *Chemoreduction for unilateral retinoblastoma*. *Arch. Ophthalmol.*, 2002, 120, 1653-1658.
11. Wilson M.W., Rodrigues-Galindo C., Haik B.G., Moshfeghi D.M., Merchant T.E., Pralt C.B.: *Multiagent chemotherapy as neoadjuvant treatment for multifocal intraocular retinoblastoma*. *Ophthalmology*, 2001, 108, 2106-2115.
12. Demerci H.D., Eagle R.C., Shields C.L., Shields J.A.: *Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction*. *Arch. Ophthalmol.*, 2003, 121, 1125-1131.
13. Gündüz K., Shields C.L., Shields J.A., Meadows A.T., Gross N., Cater J., Needle M.: *The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese–Ellsworth group V retinoblastoma*. *Arch. Ophthalmol.*, 1998, 116, 1613-1617.
14. Petersen R.A.: *Retinoblastoma: Diagnosis and non radiation therapies*. (W:) Albert D.M., Jakobiec F.A., *Principles and practice of ophthalmology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, t. V, 3279-3285.
15. Shields C.L., Honavar S., Shields J.A., Demerci H., Meadows A.T.: *Vitreotomy in eyes with unsuspected retinoblastoma*. *Ophthalmology*, 2000, 107, 2250-2255.

Praca wpłynęła do Redakcji 5.01.2005 r. (685).
Zakwalifikowano do druku 18.01.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Joanna Kobylarz
Katedra i Klinika Okulistyki CM UJ
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków