

A retinoblasztoma diagnosztikája és terápiája. Genetikai tanácsadás.

Damjanovich Judit dr., Berta András dr.
DOTE Szemészeti Klinika, Debrecen

A retinoblasztoma az embrionális retina olyan tumoros elváltozása, amely elsősorban fiatal gyermekkorban jelentkezik. A leggyakoribb intraocularis daganat, amely fehér pupilla-reflexet (leukokoria) okoz. Előfordulását tekintve lehet egy- vagy kétoldali. A féloldali retinoblasztomák esetében leggyakrabban használt terápia az enucleatio, azaz a szem elávolítása. Mindkét szemet érintő, kétoldali formában általában lehetséges az egyik szem megmentése. Kicsiny, lapos daganatok leggyakrabban fagyasztással, nagyobb tumor vagy tumorok besugárással pusztíthatók el a nem tumoros retinaterületek megkímélésével.

Mintegy 40%-ban a betegség öröklődő. Az érintett családok részletes genetikai vizsgálata adhat választ arra, hogy örökletes vagy sporadikus eredetű a betegség.

A retinoblasztoma jellegzetesen újszülött és kisgyermekkorban előforduló rosszindulatú daganat. Jelentőségét mégsem csak malignus volta adja, hanem az, hogy a leggyakoribb gyermekkori intraocularis tumor, amelynek incidenciája 1:20.000 körülire tehető. Az esetek mintegy 20-35%-ban figyelhető meg kétoldaliság. A kétoldali formákat minden esetben örökletesnek tartják, de ebbe a csoportba sorolható a féloldali megbetegedések egy része is. A daganat penetranciája mintegy 90%-os (19).

Az inkomplett penetrancia megmagyarázhatja a retinoma-retinoblasztoma viszonyt is. Újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy nem húzható éles határvonal a két daganat között. Az éveken-évtizedeken át benignusnak tűnő elváltozás bármikor malignussá válhat. Ugyanez a tanulmány kétségbe vonja a spontán regrediáló forma benignus voltát is, és azt is mint egyértelműen malignus elváltozást fogja fel (2).

Knudson hipotézise szerint két külön mutáció eredménye egy új retinoblasztoma megjelenése. Az örökletes retinoblasztomában szenvedő betegek esetében az egyik mutáció a szülőitől „szerzett”, a második pedig intrauterin állapotban jön létre. Lezajlásának időpontja meghatározza a tumor egy vagy kétoldaliságát. Az öröklött hiba az utód minden sejtjében megtalálható. Ez megmagyarázhatja, hogy a kétoldali betegségben szenvedők élete folyamán miért alakulhatnak ki szekunder tumorok (osteosarcoma) (10). Sporadikus, nem örökletes betegség esetében mindkét mutáció egyazon retinális sejtben kell, hogy létrejöhessen.

A hereditér formában megfigyelt hiány a 13-as kromoszóma hosszú karján található (13q14 régió), ez leggyakrabban az ún. retinoblasztoma I gén, az első leírt tumorszuppresszor gén, amely az onkogenézis szempontjából modellértékű (6). A sporadikus és hereditér formák elkülönítése céljából minden retinoblasztomás gyermek esetében részletes genetikai vizsgálatot kell végezni (3, 4, 7).

A tumort leggyakrabban leukokoria miatt veszi észre a szülő. A daganat általában ekkor már olyan méretű, hogy a szem nem menthető meg. A daganat kétoldali megjelenése, és/vagy féloldali, de többgócú tumor az örökletes forma biztos klinikai jele. A féloldali retinoblasztomák esetében a leggyakrabban használt terápia az enucleatio. Az egyik szemet igen gyakran

kétoldali esetekben is el kell távolítani. Korábban az élet megmentése érdekében a kétoldali retinoblasztomás gyermekek másik szemét is enucleálni kellett. 1903-ban közölték az első, külső sugárterápiával gyógyított esetet (9). A módszer óriási lépést jelentett a kétoldali retinoblasztomák kezelésében, hiszen lehetővé vált a beteg legalább egyik szemének megtartása. Az első kontakt irradáció Moore nevéhez fűződik, aki a bulbusra varrt tűkkel végzett sikeres kezeléssel számolt be 1930-ban (14). A kontakt technika továbbfejlesztése Stallard érdeme (18), aki 1933-ban gamma sugárzó, kobalt-60 izotópot tartalmazó, a szemre felvarrható applikátorokat alkalmazott. Ez a módszer lehetővé tette a tumor biztonságos elpusztítását a szem többi részének minimális károsítása mellett. Időközben a külső besugárási technikák is fejlődtek és használatukkal egyre jobb eredményeket értek el (1).

Az irradációknál kívül más módszerekkel is kezelték a retinoblasztomákat. Először Kupfer 1953-ban (11) kemoterápiával, Meyer-Schwickerath 1958-ban xenon fotokoagulációval (13), Lincoff és mtsai. (12) kryoterápiával értek el jó eredményeket. Draper és mtsai. 1986-ban (5) irradáció és kemoterápia kombinációját alkalmazva gyógyítottak sikeresen retinoblasztomás gyermekeket.

A lapos, és nem nagy alapú retinoblasztomák kezelésére ma is jól használható, az ép retinális környezetet alig károsító módszer a Lincoff és mtsai. (12) által közölt kryoterápia.

A lineáris gyorsítóval előállított megavoltos irradációt retinoblasztoma esetében Bagshaw és Kaplan 1966-ban vezettek be (1). Ebben az évben közöltek hasonló besugárást kemoterápiával kombinálva (17). A nagy energiájú irradáció 10-18 MeV-es elektronsugarakkal, amelyet 1968-ban írtak le, a komplikációk számát tovább csökkentette (8). A Schipper által közölt besugárási technikával pedig, a szaruhártya és a szemlencse védelmét is megoldották (16). Ezek a módszerek teszik ma is lehetővé a nagy méretű retinoblasztomák biztonságos külső besugárást. A külső besugárást során azonban, az ép retinaterületek még így is jobban károsodnak, mint applikátor terápia alkalmazásakor. A kontakt besugárást előnyeit a külső irradációval szemben a késői radiogén komplikációk elenyésző száma mellett a vízuseredmények is igazolják (15).

A DOTE Szemklinikán 1986 óta végezzük intraocularis daganatok kezelését béta sugárzó ruthenium-106 izotópot tartalmazó szemészeti applikátorokkal. Saját gyakorlatunkban az 5,5 mm-nél nem nagyobb prominenciájú daganatok irradációját vállaljuk. A kezeléseket általános citosztatikus terápiával kombinálva végezzük. Amennyiben a tumor zsugorodása nem megfelelő, vagy recidíva jelentkezik, akkor reapplikációt alkalmazunk, vagy az érintett területet transzszclerálisan fagyasztjuk.

A kétoldali retinoblasztomák kezelése világszerte nagy problémát jelent. A gyermekek egyik szemét általában enucleálni kell. A másik szem megmentése különböző kezelési módszerekkel, az esetek 80-90%-ban lehetséges. A daganat elpusztítása után, a látást az alkalmazott terápia mellett, alapvetően a szemben lévő retinoblasztomás góccok száma és elhelyezkedése határozza meg.

Ahhoz, hogy retinoblasztoma alakuljon ki a retinoblasztoma gén mindkét alléljának sérülnie kell, azaz két mutációnak kell történnie egyazon sejtben. Ha csak az egyik allél sérül, akkor nem alakul ki retinoblasztoma, de ha a germinális sejtek mutációt szenvednek, vagy csak ott történik mutáció, akkor a hibás allél átöröklődik. Az utód minden szomatikus sejtje tartalmazni fogja a defektust. Ilyen esetben a normál populációhoz viszonyítva közel 40.000x nagyobb az utód esélye arra, hogy retinoblasztoma alakuljon ki és közel 400x nagyobb az esélye arra, hogy osteosarcoma, fibrosarcoma, vagy melanoma lépjen fel. A beteg szem és az utód sorsa a második mutáció lezajlásának időpontjától függ. Ha a második mutáció a zigótában következik be, akkor az utód összes sejtjében megtalálható a hibás allélpár, hacsak valamely ok miatt nem lesz teljes a penetrancia- kétoldali retinoblasztoma alakul ki. A hibás területek kimutatása általában csak molekuláris biológiai módszerekkel lehetséges, a szokásos citogenetikai vizsgálatok erre nem elégségesek (7).

Megfigyelések és családfa analízisek alapján a kétoldali, frissen megjelenő esetekben, a beteg minden egyes utódjának 50%-os elméleti esélye van arra, hogy retinoblasztoma alakuljon ki. Mégis ezekben az esetekben a gyakorlatban az előfordulás aránya a családban kevesebb, 22%.

A féloldali eseteket tekintve az érintettek gyermekeiben a tumor elméleti előfordulási esélye 10%. De a gyakorlatban a beteg gyermekeinek 5% az esélye arra, hogy retinoblasztomájuk legyen. Ha a tumoros gyermek szülei genetikai eltérést nem mutatnak, akkor annak a valószínűsége, hogy a második gyermek beteg lesz 1%, de ha a szülők egyike alléldefektust hordoz a retinoblasztoma génre nézve, akkor ez 6%-ra nő. A hosszú távú cél az, hogy minden beteg esetében genetikai vizsgálat is történjen az esélyek pontosabb meghatározására (7).

Irodalom: 1. Bagshaw M. A., Kaplan H. S.: Supervoltage linear accelerator radiation therapy. Radiology 86, 242-246, 1966. – 2. Balmer A., Munier F., Gailloud C.: Retinoma. Case studies. Ophthalmic Paed. Genet. 12, 130-137, 1991. 3. Damjanovich J., Berta A.: Bilateral retinoblastomas treated by enucleation of one eye and Ruthenium 106 (-irradiation on the

other eye (in press). – 4. Damjanovich J., Berta A.: Ruthenium 106 β -sugárzó applikátorokkal gyógyított kétoldali retinoblastomák. Szemészet 132, 89-92, 1995. – 5. Draper G. I., Sanders B. M., Kingston I. E.: Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. Br. J. Cancer 53, 661-671, 1986. – 6. Friend S. H., Bernards R., Rogelj S. és mtsai.: A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma Nature 323, 643-647, 1986. – 7. Gallie B. L., Bunn J. M., Chan H. S. L., Hamel P. A., Philips R. A.: The genetics of retinoblastoma. Ped. Clin. North. Am. 38, 299-315, 1991 – 8. Griem M. L., Ernest J. T., Rozenfeld M. L. és mtsai.: Eye lens protection in the treatment of retinoblastoma with high-energy electrons. Radiology 90, 351-352, 1986. – 9. Hilgartner H. L.: Report of a case of double glioma treated with X-ray. Tex med. J. 18, 322-323, 1903. – 10. Knudson A. G., Hethcote H. W., Brown B. W.: Mutation and childhood cancer: A probabilistic model for the incidence of retinoblastoma Proc. Natl. Acad. Sci 72, 5116-5120, 1975. – 11. Kupfer C.: Retinoblastoma treated by intravenous nitrogen mustard Am. J. Ophthalmol. 36, 1721-1724, 1953. – 12. Lincoff H., McLean J., Long R.: The cryosurgical treatment of intraocular tumors Am. J. Ophthalmol. 63, 389-399, 1967. – 13. Meyer-Schwickerath G.: The preservation of vision by treatment of intraocular tumors with light coagulation. Arch. Ophthalmol. 66, 458-466, 1961. – 14. Moore R. F.: Coroidal sarcoma treated by the intraocular insertion of radon seeds. Br. J. Ophthalmol. 14, 145-152, 1930. – 15. Shields C. L., Shields J. A., De Potter P. és mtsai.: Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma: Use as a primary and secondary treatment. Ophthalmol 100, 216-224, 1993. – 16. Schipper J.: An accurate and simple method for megavoltage irradiation therapy of retinoblastoma. Radiother. Oncol. 1, 31-41, 1983. – 17. Skeggs D. B. L., Williams I. G.: The treatment of advanced retinoblastoma by means of external irradiation combined with chemotherapy. Clin. Radiol 17, 169-172, 1966. – 18. Stallard H. B.: Radiant energy as a) a pathogenic, b) a therapeutic agent in ophthalmic disorders. Br. J. Ophthalmol. Suppl. VI. 1993. – 19. Vogel F.: Genetics of Retinoblastoma. Hum. Genet. 52, 1-54, 1979.