



Metody miejscowego leczenia wewnątrzgałkowego siatkówczaka

Krzysztof Cieślak, Anna Rogowska, Wojciech Hautz

Klinika Okulistyki Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

STRESZCZENIE

Podstawowym leczeniem siatkówczaka jest obecnie chemioterapia dożylna i/lub dotętnicza. Niezwykle ważne w procesie leczenia tego nowotworu są uzupełniające terapie miejscowe. W artykule omówiono metody miejscowego leczenia siatkówczaka, takie jak: krioterapia, laserowa termoterapia przezręczniczna, laserowa termoterapia przezręczniczna z dożylnym podaniem indocyaniny,

brachyterapia, enukleacja, iniekcje dotętnicze i dokomorowe melfalanu. Szczególną uwagę zwrócono na najnowsze metody leczenia: chemioterapię miejscową w postaci iniekcji do ciała szklatego oraz chemioterapię dotętniczną. Te nowoczesne metody leczenia miejscowego umożliwiają zachowanie gałki ocznej u coraz większej liczby pacjentów z zaawansowanym siatkówczakiem.

KEY WORDS: retinoblastoma, siatkówczak, termoterapia, krioterapia, melfalan, brachyterapia.

WPROWADZENIE

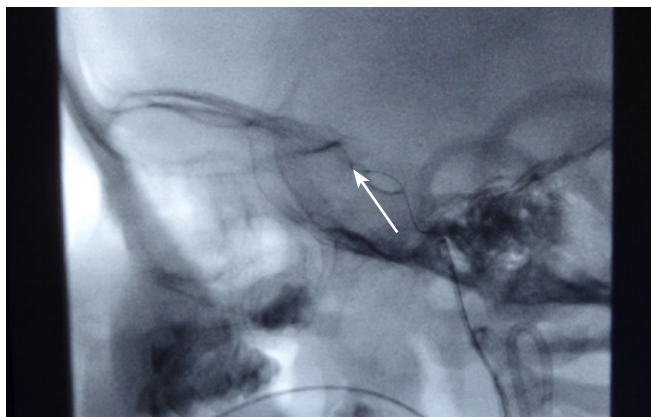
Siatkówczak jest najczęściej występującym, złośliwym guzem wewnątrzgałkowym u dzieci. Nieleczony rozwija przerzuty i prowadzi do śmierci. Występowanie siatkówczaka w Europie wzrasta i jest szacowane obecnie na 1 przypadek na 13 844 żywych urodzeń [1]. Obecnie w krajach rozwiniętych, przeżywa prawie 100% dzieci dotkniętych tym schorzeniem [2]. Najważniejszym celem leczenia siatkówczaka jest ochrona życia pacjenta. Na drugim miejscu pozostaje zachowanie gałki ocznej, a ostatnim celem jest zachowanie widzenia. Wybór metody leczniczej zależy od stopnia zaawansowania siatkówczaka. Postępowanie to zależy przede wszystkim od umiejscowienia i wielkości guzów, obecności rozsiewu podsiatkówkowego, rozsiewu do ciała szklatego, zajęcia przedniego odcinka oka. Postępowanie terapeutyczne ulega zmianie, gdy stwierdza się przerzuty, naciek nerwu wzrokowego lub naciek tkanek oczodołu. Postępowanie zależy również od czynników, takich jak: wiek pacjenta, obecność germinalnej mutacji genu Rb1, stan drugiego oka, potencjał widzenia każdego z oczu, dostępność metod leczniczych, a nawet uwarunkowania kulturowe. Ten ostatni czynnik, wydawałoby się mało istotny, wywiera niezwykle silny wpływ na postępowanie lekarskie, a nawet na rozwój metod leczniczych. W krajach dalekiego wschodu, takich jak Chiny i Japonia, enukleacja jest niezwykle trudna do zaakceptowania przez rodziców i szerzej przez całe społeczeństwo. Lekarze i rodzice są w stanie zaakceptować wysokie ryzyko dotyczące zachowania życia dziecka, związane z zachow-

wawczym leczeniem bardzo zaawansowanego siatkówczaka, w celu uniknięcia enukleacji, która doprowadziłaby do wykluczenia społecznego dziecka. Takie uwarunkowania kulturowe, w połączeniu z wysokim rozwojem gospodarczym Japonii, pozwoliły na rozwój w tym kraju dwóch niezwykle istotnych metod leczenia: chemioterapii dotętnicznej oraz chemioterapii doszklistkowej. W niektórych krajach zachodnich, takich jak Niemcy czy Kanada, rodzice o wiele łatwiej akceptują decyzję o usunięciu gałki ocznej, która nie rokuje widzenia, a której próba zachowania obarczona byłaby bardzo obciążającym dla pacjenta leczeniem. Na szczęście skuteczność i bezpieczeństwo współczesnych metody leczniczych coraz rzadziej stawia lekarza i rodziców dziecka przed dramatycznym wyborem pomiędzy leczeniem zachowawczym a usunięciem gałki ocznej.

Najważniejsze obecnie metody leczenia siatkówczaka to chemioterapia systemowa (podawana dożylnie) oraz selektywna, miejscowa chemioterapia dotętnicza. Dodatkowo stosowane są metody miejscowego leczenia uzupełniającego takie jak: termoterapia przezręczniczna, fotokoagulacja laserowa, krioterapia, brachyterapia, chemioterapia doszklistkowa. Metody te pozwalają na skuteczne zniszczenie guza, nie wywołując poważnych, zagrażających życiu, ogólnoustrojowych skutków ubocznych. Zaletami większości metod miejscowego leczenia siatkówczaka, oprócz ich bezpieczeństwa, jest prostota ich stosowania, krótki czas trwania procedury, niskie koszty, brak zaangażowania wielu specjalistów różnych dziedzin. Najnowszą metodą leczenia miejscowego, coraz częściej stosowaną jako

AUTOR DO KORESPONDENCJI

lek. Krzysztof Cieślak, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, e-mail: okoiocko@gmail.com



Rycina 1. Chemioterapia dotętnicza. Strzałka wskazuje cewnik wprowadzony do tętnicy ocznej

terapia pierwszego rzutu jest selektywna chemioterapia dotętnicza. Inne metody miejscowego leczenia siatkówczaka wykorzystywane są do leczenia guzów po chemioterapii systemowej, ale również są stosowane jako leczenie pierwotne małych guzów oraz jako leczenie uzupełniające w przypadku stwierdzenia wznowy.

SELEKTYWNA CHEMIOTERAPIA DOTĘTNICZA

Selektywna chemioterapia dotętnicza (*intra-arterial chemotherapy* – IAC lub *ophthalmic artery chemosurgery* – OAC) jest jedną z najważniejszych metod leczenia wewnątrzgałkowego siatkówczaka. Wysoka skuteczność tej terapii wynika z możliwości uzyskania wielokrotnie wyższego stężenia chemioterapeutyków w tkankach oka niż przy zastosowaniu chemioterapii systemowej [3]. Drugą ważną przyczyną wysokiej skuteczności zabiegów IAC jest możliwość zastosowania melfalanu. Melfalan jest lekiem o silnym działaniu cytotoksycznym w stosunku do komórek siatkówczaka stwierdzonym *in vitro* [4]. Jednak jego zastosowanie w terapii systemowej było niemożliwe ze względu na toksyczność, szczególnie w stosunku do komórek szpiku kostnego. Dopiero dzięki selektywnemu podaniu leku do tętnicy ocznej, można uzyskać jego stężenie terapeutyczne w oku, przy minimalnym narażeniu całego organizmu. Selektwna chemioterapia dotętnicza zalicza się do metod miejscowej chemioterapii, ze względu na celowane podanie chemioterapeutyków bezpośrednio w okolicę guza. Jednakże ta forma leczenia, w przeciwieństwie do innych metod miejscowych, wymaga ścisłej współpracy specjalistów różnych dziedzin i niesie ze sobą ryzyko powikłań ogólnoustrojowych. Dawki chemioterapeutyków stosowane w IAC mogą wpływać na cały organizm, a w niektórych przypadkach (jednoczesne leczenie obu oczu u niemowląt) istnieje konieczność ich redukcji ze względu na możliwość powikłań ogólnych.

W IAC najczęściej wykorzystywane są 3 leki: melfalan, topotekan i karboplatyna. W monoterapii stosowany jest tylko melfalan. Najczęściej przeprowadza się trzy zabiegi IAC w odstępie poniżej miesiąca pomiędzy nimi, a podczas jednej procedury IAC podawane są 2 lub 3 leki.

W porównaniu z chemioterapią systemową IAC charakteryzuje się wyższą skutecznością, krótszym okresem leczenia i zdecydowanie mniejszą toksycznością systemową. Ujemną stroną procedury IAC jest wyższa toksyczność w stosunku do tkanek oka (chorioretinopatia oraz neuropatia toksyczna).

Opis procedury: Cewnik wprowadzany jest najczęściej przez tętnicę udową, następnie prowadzony przez serce, tętnicę szyjną wspólną i szyjną wewnętrzną do okolicy wejścia do tętnicy ocznej (rycina 1). Tam końcówka mikrocewnika jest stabilizowana i podawane są leki. Zabieg wykonywany jest przez radiologów interwencyjnych lub neurochirurgów.

Wskazania: Selektwna chemioterapia dotętnicza jest procedurą wysoce skuteczną względem guzów siatkówki lub guzów położonych pod siatkówką. Rozsiew w ciele szklistym lub zajęcie przedniego odcinka oka gorzej reagują na tę metodę podawania chemioterapii. Selektwna chemioterapia dotętnicza może być stosowana jako leczenie pierwotne guzów zakwalifikowanych w Międzynarodowej Klasyfikacji Siatkówczaka (*International Classification of Retinoblastoma* – ICRB) jako grupa B, C, D lub E. Stosowana jest też jako leczenie wtórne po niepowodzeniu innych form terapii lub nawet po niepowodzeniu pierwotnej IAC.

Powikłania: *Często spotykane:* skurcz oskrzeli w trakcie zabiegu (łatwo odwracalny przy pomocy epinefryny), atrofia naczyńówki, przekrwienie skóry okolicy powieki górnej, opadnięcie powieki, skurcz tętnicy ocznej lub jednej z jej gałęzi, przejściowe porażenie mięśni okoruchowych [5]. *Rzadko spotykane:* udar mózgu, zaniewidzenie związane z powikłaniami naczyniowymi w nerwie wzrokowym, odwarstwienie siatkówki, owrzodzenie skóry w okolicy powieki górnej, mielosupresja, skurcz tętnicy udowej, krwawienie z tętnicy udowej.

DOSZKLISTKOWE INIEKCJE MELFALANU

Chemioterapia doszkliskowa była opisywana jako leczenie siatkówczaka już w drugiej połowie XX wieku, ale została zarzucona z powodu obserwowanych po zabiegach rozsiewów zewnątrzgałkowego guza. Technikę ponownie wprowadzono w 2012 roku, stosując restrykcyjne środki bezpieczeństwa. Środki bezpieczeństwa obejmują zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego przed wstrzyknięciem za pomocą paracentezy komory przedniej lub masażu oka, aby zapobiec refluksowi ciała szklistego, oraz krioterapię podczas wyjmowania igły w miejscu wstrzyknięcia w celu zniszczenia wszelkich aktywnych komórek nowotworowych, które mogą się wydostać z komory szklistej. Wprowadzenie doszkliskowych iniekcji melfalanu (*intra vitreal injections of melphalan*) było krokiem milowym w leczeniu siatkówczaka, znacznie poprawiającym wyniki leczenia. Aktywny rozsiew komórek nowotworowych w ciele szklistym stanowił częstą przyczynę niepowodzenia leczenia siatkówczaka. Inne formy terapii nie są skuteczne w leczeniu komórek nowotworowych zawieszonych w ciele szklistym. Chemioterapia dożylna lub dotętnicza nie zapewniają odpowiednich stężeń chemioterapeutyków w ciele szklistym [6, 7]. Efekty leczenia guzów zawieszonych w ciele szklistym teleradioterapią również nie były satysfakcjonujące z uwagi na zmieniony, dostosowany

do warunków hipoksji, metabolizm komórek siatkówczaka w ciele szklistym [8]. Pionierami w zastosowaniu chemioterapii bezpośrednio do ciała szklistego byli Kaneko, Suzuki i Inomata. Stwierdzili oni *in vitro* wysoką skuteczność melfalanu w stosunku do komórek siatkówczaka i zapoczątkowali jego podawanie do ciała szklistego [9, 10]. Przeniesienie danych na temat skutecznej dawki melfalanu z doświadczeń na królikach, do modelu ludzkiego oka, pozwoliło określić dawkę melfalanu w jednorazowej iniekcji na wynoszącą 20–30 µg w zależności od wielkości oka. Dawkowanie takie stosowane jest do tej pory [11]. W iniekcjach doszkliskowych może być stosowany również topotecan. Jest on mniej skuteczny w stosunku do komórek siatkówczaka w badaniach *in vitro* niż melfalan, lecz zarazem wywiera mniejsze działanie toksyczne na nabłonek barwnikowy siatkówki [12].

Opis procedury: Iniekcja melfalanu igłą 30–33 G przez *pars plana* (analogicznie do podawania preparatów anty-VEGF). Wybierając miejsce iniekcji, należy zwrócić szczególną uwagę, aby było one wolne od nowotworu. Melfalan po rozpuszczeniu stopniowo traci swoją aktywność, należy więc wykonać iniekcję jak najszybciej po przygotowaniu preparatu. Najczęściej podaje się 3–6 cykli iniekcji

Wskazania: Aktywny rozsiew siatkówczaka w ciele szklistym – z reguły dotyczy to guzów zakwalifikowanych przy rozpoznaniu jako ICRB grupa C, D lub E. Iniekcje doszkliskowe zwykle podawane są po rozpoczęciu chemioterapii systemowej lub dotętnicznej, tak aby zminimalizować ryzyko rozsiewu siatkówczaka poza gałkę oczną podczas iniekcji.

Powikłania: Zanik siatkówki i naczyńki wokół miejsca iniekcji, uogólniona toksyczność w stosunku do siatkówki, jałowy odczyn zapalny przedniego odcinka oka i w ciele szklistym. Rzadko: zanik siatkówki w okolicy tylnego bieguna (niezamierzone podanie leku do kanału Cloqueta), mechaniczne uszkodzenie soczewki, rozsiew nowotworu poza gałkę oczną.

DWUKOMOROWE INIEKCJE MELFALANU

Dwukomorowa iniekcja melfalanu (*bicameral injection*, *intracameral chemotherapy*) jest stosunkowo nową, jeszcze szeroko nierozpowszechnioną metodą leczniczą rozsiewu siatkówczaka w płynie komór przedniej i tylnej oka. Została szczegółowo opisana przez Muniera w 2017 roku [13]. Dzięki tej technice można osiągnąć wystarczająco wysokie stężenie chemioterapeutyku (melfalanu) w cieczy wodnistej oka, tak aby uzyskać efekt cytotoksyczny leku w stosunku do komórek siatkówczaka.

Opis procedury: Wejście igłą 34 G przez obwód rogówki do komory przedniej. Całkowita aspiracja płynu z komory przedniej i tylnej. Wymiana strzykawki (igła zostaje w komorze) na nową, wypełnioną lekiem. Podanie melfalanu o stężeniu 15 µg/ml do komory przedniej (1/3 objętości) oraz do komory tylnej (2/3 objętości). Objętość leku jest taka sama, jak objętość odciągniętego płynu, ale pomniejszona o objętość leku, która zostanie później podana do ciała szklistego. W celu podania leku do komory tylnej należy przejść igłą przez podstawę tęczęwki, w miejscu pozbawionym nacieku

nowotworu. Podczas wysuwania igły wykonuje się krioterapię rogówki w miejscu wkłucia.

Podaniu dokomorowemu leku powinny towarzyszyć również iniekcje do ciała szklistego, w celu zapobieżenia ewentualnemu przepływowi komórek nowotworowych w obu kierunkach pomiędzy komorą tylną a ciałem szklistym. Zwykle wykonuje się 6 cykli iniekcji dokomorowych.

Wskazania: rozsiew siatkówczaka w komorze przedniej i tylnej oka (gałki oczne z takim rozsiewem są kwalifikowane według ICRB jako grupa E).

Powikłania: zaćma, zanik zrębu tęczęwki.

CHEMIOTERAPIA OKOŁOGAŁKOWA

Praktycznie niestosowana już forma leczenia ze względu na nowoczesne formy chemioterapii, dzięki którym można uzyskać wysokie stężenie chemioterapeutyków w guzach położonych na siatkówce (chemioterapia dotętnicza) lub w ciele szklistym (iniekcje doszkliskowe melfalanu). W tej formie terapii chemioterapeutyk podawany był w iniekcji okołogałkowej pod torebkę Tenona. Najczęściej stosowana była karboplatyna [14]. Częste miejscowe efekty uboczne oraz niska skuteczność spowodowały zarzucenie tej metody leczenia.

TERMOTERAPIA PRZEZŻRENICZNA

Termoterapia przezżreniczną (*transpupillary thermotherapy* – TTT) jest stosowana w leczeniu guzów wewnątrzgałkowych od kilkudziesięciu lat. Źródłem energii jest laser diodowy emitujący promieniowanie elektromagnetyczne o długości fali 810 nm (w zakresie podczerwieni). Tkanką docelową dla energii związanej z promieniowaniem lasera jest nabłonek barwnikowy siatkówki oraz melanocyty naczyńki, na których kumulowana jest energia cieplna, działająca destrukcyjnie na sąsiadujące tkanki nowotworowe. Energia cieplna jest dostarczana w sposób kontrolowany poprzez zastosowanie niskiej mocy lasera, długiego czasu naświetlania oraz dużej średnicy ogniska, tak aby wywołać w tkankach zjawisko hipertermii, a nie koagulacji. Tkanika guza jest ogrzewana do temperatury około 45–60°C, co wywołuje martwicę komórek nowotworowych i zamknięcie naczyń krwionośnych [14–16]. Energia laserowa może być dostarczana do tkanki docelowej za pomocą wziernika pośredniego, mikroskopu operacyjnego lub sondy przetwardzkowej. Termoterapia może być stosowana razem z chemioterapią – tzw. termochemioterapia.

Opis procedury: Wiązka lasera ogniskowana jest bezpośrednio na guzie. Zabieg wykonywany jest do momentu uzyskania dyskretnego zblednięcia tkanki guza. Ponieważ warunkiem bezpieczeństwa zabiegu jest powolna hipertermia, a nie koagulacja, zabieg na jednym małym guzie może trwać kilka minut.

Wskazania: Za pomocą tej metody można z powodzeniem leczyć guzy położone na siatkówce o średnicy do około 1,5 średnicy tarczy nerwu wzrokowego (*disc diameter* – DD), zlokalizowane zarówno w okolicy tylnego bieguna, jak i skrajnego obwodu siatkówki [15, 16]. Termoterapia przezżreniczną może być stosowana jako leczenie pierwotne małych guzów lub

jako konsolidacja po chemioterapii systemowej lub IAC. Jest ona często stosowana w leczeniu wczesnie wykrytych wznów siatkówczaka po leczeniu pierwotnym.

Powikłania: Obejmują sektorowy zanik tęczówki, sektorowe zmętnienie soczewki, rozsiew siatkówczaka do ciała szklonego. Rzadko występują przymglenie rogówki, wylew krwi do ciała szklonego, surowicze odwarstwienie siatkówki.

PRZEZRENICZNA TERMOTERAPIA LASEROWA Z DOŻYLNĄ PODANIEM INDOCYJANINY

Dożylne podanie zieleni indocyjaninowej jako substancji fotocuczulającej o piku absorpcji energii dla fali elektromagnetycznej o długości 805 nm, zbliżonym do długości fali lasera diodowego – 810 nm, powoduje nasilenie działania termoterapii laserowej, umożliwiając leczenie większych guzów lub guzów położonych na zwapnieniach i obszarach atrofii naczyniówki bez styczności z nabłonkiem barwnikowym siatkówki [17].

Przezreniczna termoterapia laserowa z dożylnym podaniem indocyjaniny (*indocyanine green enhanced transpupillary thermotherapy* – ICG-TTT) w leczeniu siatkówczaka jest przeprowadzana na świecie od ponad 10 lat [18–20]. Wcześniej w okulistyce używano jej w leczeniu czerniaka naczyniówki oraz przerzutów raka piersi do naczyniówki [21, 22].

Opis procedury: Zabieg identyczny jak TTT, jednak bezpośrednio przed zabiegiem podawana jest dożylnie zieleń indocyjaninowa w dawce 0,6 mg/kg mc.

Wskazania: Za pomocą tej metody można z powodzeniem leczyć guzy siatkówczaka o średnicy większej niż 1,5 DD lub położone na zwapnieniu. Górna granica wielkości guza kwalifikującego się do TTT nie została do tej pory ściśle określona. Autorzy niniejszego artykułu z powodzeniem leczyli guza o średnicy 4 DD.

Powikłania: podobne jak w przypadku TTT.

FOTOKOAGULACJA LASEROWA

Fotokoagulacja laserowa ma coraz mniejsze zastosowanie w leczeniu miejscowym siatkówczaka z uwagi na ryzyko rozsiewu komórek nowotworowych do ciała szklonego z powodu przerwania błony granicznej wewnętrznej siatkówki. W przeszłości próbowano przy pomocy fotokoagulacji laserowej stworzyć podwójny rząd ognisk koagulacji wokół guza w celu pozabawienia go unaczynienia i zmniejszenia jego rozmiarów [14]. Przy nowszych modelach laserów, o długości fali 532 nm, możliwe jest ustawienie minimalnej mocy oraz trybu pracy ciągłej aparatu i skierowanie ogniska bezpośrednio na powierzchnię guza. Jest to metoda terapii zbliżona do TTT, jednak wzrost mocy lasera może wiązać się z przerwaniem błony granicznej wewnętrznej i rozsiewem komórek nowotworowych do ciała szklonego [14].

KRIOTERAPIA

Krioterapia jest często stosowaną metodą miejscowego leczenia siatkówczaka. Polega na zamrożeniu aktywnego guza. Jest to metoda tania, szybka, a jej skuteczność została wielokrotnie potwierdzona [23–25]. Do krioterapii stosuje się aparaty zasilane podtlenkiem azotu lub dwutlenkiem węgla. Temperatura na końcówce aplikatora wynosi około -70°C .

Krioterapia wywołuje bezpośredni efekt cytotoksyczny poprzez formowanie kryształów lodu w cytoplazmie i rozerwanie błony komórkowej [25].

Opis procedury: Po zlokalizowaniu guza za pomocą wizerownika pośredniego, pod kontrolą wzroku, przykładana się sondę przez spojówkę do twardówki w miejscu położenia guza. Wykonuje się 3-krotny cykl zamrażania i rozmrażania guza. Guz musi być całkowicie objęty strefą zamrożenia.

Wskazania: Guzami idealnie nadającymi się do krioterapii są te umiejscowione od równika do obwodu siatkówki, stosunkowo niewielkich rozmiarów: 2,5 mm szerokości \times 1 mm wysokości. Możliwa jest też krioterapia guzów położonych ku tyłowi od równika, po wykonaniu nacięcia spojówki, co stwarza możliwość głębszego wsunięcia końcówki krioplikatora (tzw. otwarte krio). Krioterapia (podobnie jak TTT) może być stosowana jako leczenie pierwotne małych guzów lub jako konsolidacja po chemioterapii systemowej lub IAC. Krioterapia jest często stosowana w leczeniu wznów siatkówczaka po leczeniu pierwotnym.

Powikłania: tkliwość oka po zabiegu, przejściowy obrzęk spojówki i powiek, wylewy krwi do ciała szklonego. Rzadko występują odwarstwienie surowicze siatkówki, przedarcie siatkówki.

BRACHYTERAPIA

Brachyterapia jest techniką leczenia polegającą na bezpośrednim napromienianiu zmian chorobowych, przez umieszczenie źródła promieniowania w guzie (lub innej zmianie chorobowej) lub bezpośrednim jego sąsiedztwie. Brachyterapia pozwala na napromienianie guza przy minimalnym uszkodzeniu otaczającej zdrowej tkanki. W okulistyce brachyterapia jest najczęściej stosowana w leczeniu nowotworów wewnątrzgałkowych, takich jak czerniak naczyniówki u dorosłych i siatkówczak u dzieci [26].

Brachyterapia, w przeciwieństwie do teleradioterapii – radioterapii z pól zewnętrznych (*external beam radiation therapy* – EBRT), ze względu na możliwość bardziej precyzyjnego dostarczenia promieniowania jonizującego do tkanki guza, nie wywołuje zniekształceń kości oczodołu u małego dziecka i niesie ze sobą dużo mniejsze ryzyko wystąpienia nowotworów drugich (second cancers) w obrębie leczonego oczodołu. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z obecnością mutacji germlinalnej genu *Rb1* narażonych na rozwój innych nowotworów wraz z upływem lat. Ponadto brachyterapia, w wybranych przypadkach, jest bardziej skuteczna w leczeniu siatkówczaka niż EBRT [4].

Obecnie najczęściej stosowanym izotopem w Europie jest ruten (^{106}Ru), natomiast w USA preferowany jest jod (^{125}I) [28, 29]. ^{106}Ru emituje cząsteczki β z penetracją 10-procentowej dawki powierzchniowej do 5–6 mm przez wodę lub tkanki. Płytki ^{106}Ru mogą być stosowane w leczeniu guzów o grubości do 6 mm ze względu na silne hamowanie promieniowania w tkance [30, 31].

Leczenie płytkami ^{106}Ru w porównaniu z ^{125}I obniża dawkę promieniowania dostarczaną do wrażliwych struktur oka: soczewki, płamki i nerwu wzrokowego. Poważne powikłania, takie jak zaćma lub zanik nerwu wzrokowego, występują rzadziej po brachyterapii ^{106}Ru w porównaniu z ^{125}I [21, 32]. Kolejną za-

letą stosowania płytek rutenowych w porównaniu z jodowymi, jest mniejsza grubość tych pierwszych (1 mm vs 3 mm), co ma istotne znaczenie, szczególnie u niemowląt [33].

Opis procedury: Płytkę radioaktywną naszywa się na twardówkę, po wcześniejszej dokładnej lokalizacji guza przy użyciu wziernika pośredniego i sklerodepresji. W razie potrzeby, tymczasowo odcina się mięsień zewnętrzny od jego przyczepu (po zdjęciu płytki mięsień przyszywa się ponownie do przyczepu). Płytkę zdejmuje się po ściśle określonym czasie. Czas ten zależy od aktywności płytki (płytkę ulega dezaktywacji – czas połowicznego rozpadu ^{125}I jest krótszy niż ^{106}Ru) oraz od grubości guza.

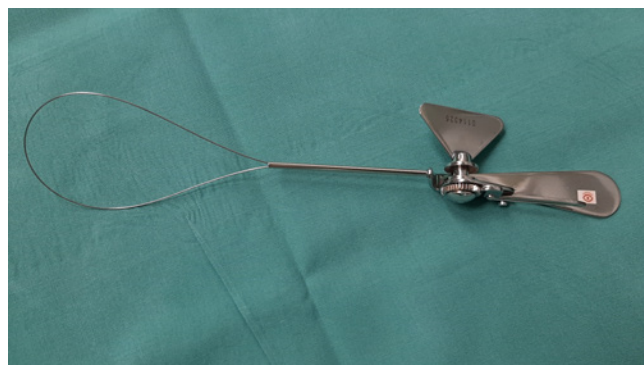
Wskazania: Przy użyciu tej metody leczy się guzy wysokości do 5–6 mm (płytki rutenowe) lub większe (płytki jodowe). Zastosowanie płytek radioaktywnych umożliwia również leczenie rozsiewu guza do ciała szklonego, zlokalizowanego w pobliżu ściany gałki ocznej [25]. Ze względu na powikłania, brachyterapia z reguły stosowana jest jako leczenie wtórne, po niepowodzeniu innych form terapii.

Powikłania: neowaskularyzacja, wylewy krwi do ciała szklonego, zaćma, retinopatia popromienna oraz zanik nerwu wzrokowego.

ENUKLEACJA

Jest najstarszą formą terapii miejscowej. Z uwagi na nowoczesne metody terapii zarówno ogólnej, jak i miejscowej, enukleacja jest obecnie coraz rzadziej wykonywana.

Opis procedury: Zabieg należy przeprowadzać delikatnie, nie stosując nadmiernego ucisku na gałkę oczną, tak aby zmniejszyć ryzyko rozsiewu nowotworu. Zaleca się, aby w przypadku enukleacji z powodu siatkówczaka do odcinania nerwu wzrokowego stosować pętlę Fostera (rycina 2), co zapewnia pozostawienie stosunkowo długiego kikuta nerwu wzrokowego, maksymalnie zwiększając bezpieczeństwo leczenia przy podejrzeniu nacieku nerwu wzrokowego. Ponadto u dzieci, jeśli to tylko możliwe, należy zawsze po usunięciu gałki ocznej, wszczepiać implant oczodołowy. Zapewnia to dużo lepszy efekt kosmetyczny poprzez stymulowanie wzrostu oczodołu oraz umożliwia ruchomość epiprotezy [12, 14]. Implant wykonany z hydroksyapatytu ulega w pewnym stopniu



Rycina 2. Pętla Fostera używana do enukleacji gałki ocznej. Urządzenie umożliwia długie odcięcie nerwu, a drut odcinający nerw wzrokowy powoduje zaciśnięcie tętnicy ocznej, co prawie całkowicie niweluje krwawienie

integracji z oczodołem, ponieważ ulega przerośnięciu przez tkankę włóknistą i naczynia krwionośne pochodzące z doszytych do niego mięśni prostych oka.

Wskazania: Najważniejszymi wskazaniami do enukleacji pozostają jaskra wtórna w przebiegu siatkówczaka, stwierdzony nacieki pozagałkowy siatkówczaka, nawrót siatkówczaka po wyczerpaniu innych technik terapeutycznych.

Powikłania: Często występuje przejściowa bolesność okolicy oczodołu i obrzęk tkanek. Najgroźniejszym powikłaniem jest pęknięcie lub przebicie gałki ocznej podczas zabiegu, co może skutkować rozsiewem nowotworu w oczodole.

PODSUMOWANIE

W obecnych czasach leczenie siatkówczaka jest wysoce skuteczne. Opisane powyżej metody leczenia pozwalają na zachowanie życia, gałki ocznej i często użytecznej ostrości wzroku u leczonych dzieci. Leczenie trwa wiele miesięcy, a stosowane różne metody terapii często trzeba powtarzać. W krajach wysoko rozwiniętych przeżywa 95–98% leczonych pacjentów [12]. Podkreślić należy, że ta wysoka skuteczność jest możliwa dzięki zaangażowaniu i współpracy lekarzy: okulisty, onkologa, radio-terapeuty, radiologa, radiologa interwencyjnego oraz patologa.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Stacey AW, Bowman R, Foster A i wsp.; Global Retinoblastoma Study Group. Incidence of Retinoblastoma Has Increased: Results from 40 European Countries. *Ophthalmology* 2021; 128: 1369-1371.
2. Global Retinoblastoma Study Group, Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU i wsp. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncol* 2020; 6: 685-695.
3. Schaiquevich P, Buitrago E, Taich P i wsp. Pharmacokinetic analysis of melphalan after superselective ophthalmic artery infusion in preclinical models and retinoblastoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 4205-4212.
4. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 2004; 9: 69-73.
5. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P i wsp. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 2, treatment complications. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 1407-1415.
6. Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ i wsp. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 499-502.
7. Schaiquevich P, Ceciliano A, Millan N i wsp. Intra-arterial chemotherapy is more effective than sequential periocular and intravenous chemotherapy as salvage treatment for relapsed retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 766-770.

8. Munier FL. Classification and management of seeds in retinoblastoma. Ellsworth Lecture Ghent August 24th 2013. *Ophthalmic Genet* 2014; 35: 193-207.
9. Inomata M, Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78: 858-868.
10. Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 601-607.
11. Ueda M, Tanabe J, Inomata M i wsp. Study on conservative treatment of retinoblastoma – effect of intravitreal injection of melphalan on the rabbit retina. *Nihon Ganka GakkaiZasshi* 1995; 99: 1230–1235.
12. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL i wsp. Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. „Alive, with good vision and no comorbidity”. *Prog Retin Eye Res* 2019; 73: 100764.
13. Munier FL, Gaillard MC, Decembrini S i wsp. Intracameral Chemotherapy (Melphalan) for Aqueous Seeding in Retinoblastoma: Bicameral Injection Technique and Related Toxicity in a Pilot Case Study. *Ocul Oncol Pathol* 2017; 3: 149-155.
14. Wilson MW. Chapter 7. Treatment of Intraocular Retinoblastoma. In: Rodriguez-Galindo C, Wilson MW (ed.). *Retinoblastoma*. Springer 2010; 91-99.
15. Shields CL, Santos MC, Diniz W i wsp. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 885-893.
16. Shields CL, Shields JA, Cater J i wsp. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and visual results in 100 consecutive cases. *Ophthalmology* 1998; 105: 581-590.
17. Owens SL. Indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 263-266.
18. Francis JH, Abramson DH, Brodie SE, Marr BP. Indocyanine green enhanced transpupillary thermotherapy in combination with ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 164-168.
19. Hasanreisoglu M, Saktanasate J, Schwendeman R i wsp. Indocyanine Green-Enhanced Transpupillary Thermotherapy for Retinoblastoma: Analysis of 42 Tumors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2015; 52: 348-354.
20. Al-Haddad CE, Abdulaal M, Saab RH, Bashshur ZF. Indocyanine Green-Enhanced Thermotherapy for Retinoblastoma. *Ocul Oncol Pathol* 2015; 1: 77-82.
21. De Potter P, Jamart J. Adjuvant indocyanine green in transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2003; 110: 406-413.
22. Liggett PE, Lavaque AJ, Chaudhry NA i wsp. Preliminary results of combined simultaneous transpupillary thermotherapy and ICG-based photodynamic therapy for choroidal melanoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36: 463-470.
23. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Cryotherapy for retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33: 101-105.
24. Shields JA, Shields CL. Treatment of retinoblastoma with cryotherapy. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1990; 42: 977-980.
25. Abramson DH, Ellsworth RM, Rozakis GW. Cryotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1253-1256.
26. Shields CL, Shields JA, Cater J i wsp. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology* 2001; 108: 2116-2121.
27. Shields CL, Mashayekhi A, Sun H i wsp. Iodine 125 plaque radiotherapy as salvage treatment for retinoblastoma recurrence after chemotherapy reduction in 84 tumors. *Ophthalmology* 2006; 113: 2087-2092.
28. Echegaray JJ, Al-Zahrani YA, Singh A. Episcleral brachytherapy for retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 208-213.
29. Abouzeid H, Moeckli R, Gaillard MC i wsp. (106)Ruthenium brachytherapy for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 821-828.
30. Lommatzsch PK. Results after beta-irradiation (106Ru/106Rh) of choroidal melanomas: 20 years' experience. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 844-851.
31. Schueler AO, Flühs D, Anastassiou G i wsp. Beta-ray brachytherapy with 106Ru plaques for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1212-1221.
32. Schueler AO, Flühs D, Anastassiou G i wsp. Beta-ray brachytherapy of retinoblastoma: feasibility of a new small-sized ruthenium-106 plaque. *Ophthalmic Res* 2006; 38: 8-12.
33. Murakami N, Suzuki S, Ito Y i wsp. ¹⁰⁶Ruthenium plaque therapy (RPT) for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 59-65.