

(38)

Siatkówczak rodzinny w materiale Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Familial retinoblastoma in the experience of the Department of Ophthalmology and Ocular Oncology in Kraków

Joanna Kobylarz, Anna Dudzik, Agnieszka Kubicka-Trzaska, Magdalena Dębicka-Kumela, Bożena Romanowska-Dixon

Katedra i Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Streszczenie: retrospektywnie przeanalizowano ponad 300 historii chorób chorych na siatkówczaka, leczonych i pozostających pod systematyczną kontrolą Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej UJ CM w Krakowie w latach 1967–2011. Wyodrębniono 9 rodzin, w których nowotwór lub jego potwierdzone genetycznie nosicielstwo wystąpiły w co najmniej dwóch pokoleniach. Analizowano, w jakim wieku byli pacjenci, kiedy zdiagnozowano u nich nowotwór, i ile mieli lat, kiedy pojawiły się ostatni guz lub wznowa, ponadto analizowano odległe wyniki leczenia oraz korzyści wynikające z profilaktycznych badań okulistycznych przeprowadzonych u dzieci należących do grupy ryzyka. Wyniki naszych obserwacji wykazały, że u pacjentów z młodszego pokolenia nowotwór rozpoznawano wcześniej i uzyskiwano lepsze rezultaty leczenia. Wczesne rozpoznanie niewątpliwie można zawdzięczać przeprowadzonym wcześniej badaniom genetycznym i wczesnym profilaktycznym badaniom okulistycznym, lepsze wyniki leczenia zaś – zastosowaniu chemioredukcji.

Słowa kluczowe: siatkówczak rodzinny.

Summary: In this retrospective study we analyzed over 300 patients with diagnosed retinoblastoma treated in the Department of Ophthalmology and Ocular Oncology in Kraków in 1967–2011. Nine families (parents and offspring) with diagnosed familial retinoblastoma present in at least two generations were analyzed. A review of the age of onset, diagnosis and recurrence rate of tumors as well as the long-term results of applied therapy and advantages of prophylactic ophthalmic screening in children at high risk of familial retinoblastoma was performed. The results of our observations showed that in offspring the tumors were diagnosed earlier, and the therapy outcomes were better as compared to the group of Parents. We conclude that these observations were associated with performed genetic screening, early prophylactic ophthalmic examination of children born in families with diagnosed retinoblastoma and chemoreduction treatment.

Key words: familial retinoblastoma.

Wstęp

Siatkówczak jest pierwotnym złośliwym nowotworem wewnątrzgałkowym, który najczęściej występuje u dzieci. Stanowi on około 3% nowotworów zdiagnozowanych u dzieci poniżej 15. roku życia (1). Przyczyną rozwoju siatkówczaka jest defekt genetyczny: mutacja genu *RB1*, umiejscowionego na długim ramieniu chromosomu 13. w regionie 14. (13q14.1-q14.2). Gen *RB1* należy do klasy genów znanych jako geny przeciwnowotworowe lub supresorowe, a jego uszkodzenie prowadzi do niekontrolowanego rozrostu komórek i rozwoju siatkówczaka (2). Do rozwoju nowotworu konieczne jest wystąpienie dwóch mutacji genu *RB1* – przewidział to w swojej teorii Knudson (3). Uszkodzenie genu *RB1* może być wynikiem mutacji somatycznych lub germinalnych. Mutacja somatyczna obu alleli genu *RB1* następuje w pojedynczej komórce siatkówki, powodując rozwój pojedynczego, jednostronnego siatkówczaka (postać sporadyczna siatkówczaka). Mutacja germinalna jednego allelu genu *RB1* występuje w każdej

komórce ciała, w tym we wszystkich komórkach siatkówki (2, 3). Wystąpienie mutacji drugiego allelu genu *RB1* w obrębie wielu komórek rozwijającej się siatkówki, w których pierwszy allel jest już uszkodzony w wyniku mutacji germinalnej, powoduje rozwój licznych, obustronnych ognisk siatkówczaka (dziedziczna postać siatkówczaka) (2–4). Mutację germinalną genu *RB1* stwierdza się u około 40% chorych na siatkówczaka, a w około 85% tych przypadków guzy rozwijają się w obojgu oczach. U 10–15% chorych na siatkówczaka jednostronnego i u wszystkich chorych na siatkówczaka obustronnego występuje mutacja germinalna genu *RB1* (3, 5). U około 6% chorych, u których rozpoznano siatkówczaka, stwierdza się dodatni wywiad rodzinny (5). Mutacja germinalna genu *RB1* w tkankach pozasiatkówkowych jest skojarzona ze skłonnością do rozwoju siatkówczaka trójstronnego (siatkówczak obustronny i guz rozwijający się w obrębie szyszynki lub regionie okolosiodłowym) innych pierwotnych, rozwijających się poza gałką oczną, nowotworów złośliwych lub zespołu delecji długiego

ramienia chromosomu 13q (6). Częstość występowania nowotworów poza gałką oczną szacowana jest na 51% po 50 latach od rozpoznania siatkówczaka (średnio 1% na rok), a średni czas rozwoju innych nowotworów to 13 lat od postawienia pierwszej diagnozy (6–10). Nowotwory te, wśród których wymienia się mięsaki, czerniaki, glejaki, białaczki, są główną przyczyną śmierci chorych na siatkówczaka, częściej niż sam siatkówczak (2–6).

Siatkówczak jest dziedziczony autosomalnie dominująco, jednak dodatkową trudność w ustaleniu drzewa genealogicznego zachorowań w poszczególnych rodzinach stanowi niepełna penetracja genu (90–95%) oraz jego zmienna ekspresja (10). Według najnowszych doniesień mały fragment RNA, kodowany przez zespół genów o nazwie miR-17-92, może odgrywać kluczową rolę w rozwoju tego nowotworu u dzieci, poprzez ułatwienie proliferacji komórkom nieposiadającym białka RB kodowanego przez gen supresorowy *Rb1*, zapobiegając umieraniu komórek protoonkogennych (3, 4).

Material i metody

Spośród ponad 300 chorych na siatkówczaka, leczonych i pozostających pod systematyczną kontrolą Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej UJ CM w Krakowie, wyodrębniono 9 rodzin, w których nowotwór lub jego potwierdzone genetycznie nosicielstwo wystąpiły w co najmniej dwóch pokoleniach. Do badań wybrano 35 pacjentów i przeanalizowano ich historie chorób. Ze względu na przynależność pokoleniową podzielono ich na grupy: dziadków, rodziców i dzieci. Dane dotyczące wystąpienia i przebiegu siatkówczaka w pokoleniu dziadków (3 osoby) są skąpe i pochodzą z informacji udzielonych przez nich samych lub pacjentów z grupy rodziców. Żadna z tych osób nie była leczona w krakowskiej klinice, dlatego wyłączono ich z dalszej analizy. Badaniami objęto osoby chore, nosiciele mutacji germinalnej genu *Rb1* oraz członków rodziny z grupy ryzyka, pozostających pod systematyczną kontrolą i/ lub leczonych w naszej klinice. W grupie rodziców (14 osób) było 8 chorych, 2 nosiciele oraz 4 osoby stanowiące grupę ryzyka. Grupa dzieci (18 osób w wieku nieprzekraczającym 18 lat) liczyła dziewięć chorych i dziewięć rodzeństwa z grupy ryzyka.

Na podstawie danych zawartych w historiach chorób analizie poddano: pierwszy objaw siatkówczaka lub przyczynę zgłoszenia się do okulisty, wiek dziecka w czasie, kiedy wystąpił pierwszy objaw nowotworu lub rozpoznanie nowotworu, stadium zaawansowania siatkówczaka w chwili rozpoznania choroby (według klasyfikacji Reese'a-Ellswortha). Oceniano także wiek dziecka w momencie pojawienia się ostatniego guza lub wznowy, zajęcie jednego oka lub obojga oczu, czas prowadzonej obserwacji, zastosowane leczenie oraz odległe wyniki leczenia, określone jako liczba zachowanych gałek ocznych, i ostateczną ostrość wzroku w oku poddanym leczeniu. Ponadto przeanalizowano wyniki badań genetycznych oraz przypadki siatkówczaka trójstronnego i innych pozaocznymi nowotworów złośliwych. Zestawiono i porównywano te dane, różnicując je u chorych z grup rodziców i dzieci.

Wyniki

Przyczyną zgłoszenia się do okulisty 88% chorych z grupy rodziców była „biała źrenica” (leukokoria), objaw ten wskazuje, że stadium rozwoju nowotworu jest znacznie zaawansowane.

Żadne dziecko z tej grupy nie zgłosiło się na profilaktyczne badania okulistyczne. U 9 dzieci spośród całej grupy 18 dzieci przeprowadzono od urodzenia systematyczne, kontrolne badania okulistyczne pomimo braku objawów choroby. W całej grupie dzieci choroba wystąpiła u 9 (50%) pacjentów. U 4 dzieci (54%) guz został wykryty w stadium bezobjawowym podczas profilaktycznych badań okulistycznych, wykonywanych między 1. a 2. miesiącem życia. Pozostałe 55% chorych (5 dzieci) zgłosiło się do okulisty z powodu wystąpienia zęza (22%), wytrzeszczu lub zadrażnienia gałki ocznej (22%) i leukokorii (11%) (tab. I).

Objaw/ Clinical sign	Rodzice/ Parents (liczba/ number)	Dzieci/ Offsprings (liczba/ number)
Leukokoria/ Leukocoria	7 (88%)	1 (11%)
Zez/ Strabismus	0	2 (22%)
Inne/ Others	1 (12%)	2 (22%)
Badanie profilaktyczne/ Prophylactic screening	0	4 (45%)

Tab. I. Pierwszy objaw/ przyczyna zgłoszenia się do okulisty.

Tab. I. First clinical sign/ chief complaint at first ophthalmic examination.

W pokoleniu rodziców siatkówczaka rozpoznawano średnio w 18. miesiącu życia, natomiast w pokoleniu dzieci średnio w 8. miesiącu, przedstawiono to w tabeli II. Średni wiek dzieci w czasie stwierdzenia ostatniego rozrostu nowotworowego wynosił 46 miesięcy w grupie rodziców i 24 miesiące w grupie dzieci. W pokoleniu rodziców u wszystkich chorych siatkówczak rozwinął się w obojgu oczach, w grupie dzieci zaś u dwójga chorych (22%) guzy rozwinęły się w jednym oku. Czas obserwacji chorych z siatkówczakiem wynosił w grupie rodziców średnio 18,4 roku (9–32), a w grupie dzieci 8,5 roku (2–18).

	Rodzice/ Parents (miesiące/ months)	Dzieci/ Offsprings (miesiące/ months)
Wiek pacjenta w chwili rozpoznania/ Patient age at the moment of diagnosis	1–60 średnio 18/ mean 18	1/4–17 średnio 8/ mean 8
Wiek pacjenta w chwili pojawienia się ostatniego guza lub wznowy/ Patient age at which the last new tumor/ recurrence of the tumor was diagnosed	36–66 średnio 46/ mean 46	24–53 średnio 24/ mean 24

Tab. II. Wiek pacjenta w chwili rozpoznania siatkówczaka oraz pojawienia się ostatniego guza/ wznowy.

Tab. II. Patient age at the moment of retinoblastoma diagnosis and age at which the last new tumor/recurrence of the tumor was observed.

W grupie rodziców największy odsetek stanowiły oczy w V stadium choroby, podczas gdy w grupie dzieci przeważały oczy z rozpoznanymi stadiami choroby – I i II. Stopnie zaawansowania nowotworu według klasyfikacji Reese'a-Ellswortha

w chwili rozpoznania choroby w grupach rodziców i dzieci przedstawiono w tabeli III.

Stadium zaawansowania (wg klasyfikacji Reese'a-Ellswortha)/ Reese-Ellsworth's classification)	Rodzice/ Parents Liczba/ number (%)	Dzieci/ Offsprings Liczba/ number (%)
I	1 (6,25%)	4 (25%)
II	3 (18,75%)	5 (31,25%)
III	4 (25%)	3 (18,75%)
IV	0 (0%)	0 (0%)
V	8 (50%)	4 (25%)

Tab. III. Stadium zaawansowania siatkówczaka w chwili jego rozpoznania.

Tab. III. The stage of retinoblastoma at the time of diagnosis.

W leczeniu siatkówczaka u pacjentów z obu grup stosowano brachyterapię (CO-60, Ru-106 i I-125), fotokoagulację (lampa ksenonowa, laserokoagulacja i przezreniczna termoterapia), krioterapię oraz – w bardzo zaawansowanym stadium choroby – wyluszczenie gałki ocznej. W pokoleniu dzieci, dodatkowo przed leczeniem miejscowym, stosowano w każdym przypadku chemioredukcję według schematu VEC (Vincrystyna, Etopozyd, Carboplatyna). Opracowując wyniki, oceniano liczbę zachowanych gałek ocznych oraz ostrość wzroku w oku lepiej widzącym z najlepszą korekcją okularową. W grupie dzieci zachowano 75% gałek ocznych, natomiast w grupie rodziców odsetek zachowanych oczu był niższy i wynosił 50% (tab. IV).

Wynik leczenia/ Treatment outcomes	Rodzice/ Parents Liczba/ Number (%)	Dzieci/ Offsprings Liczba/ Number (%)
Zachowane gałki oczne/ Preserved eye-balls	8 (50%)	12 (75%) u 2 pacjentów siatkówczak jednooczny/ bilateral retinoblastoma in 2 patients

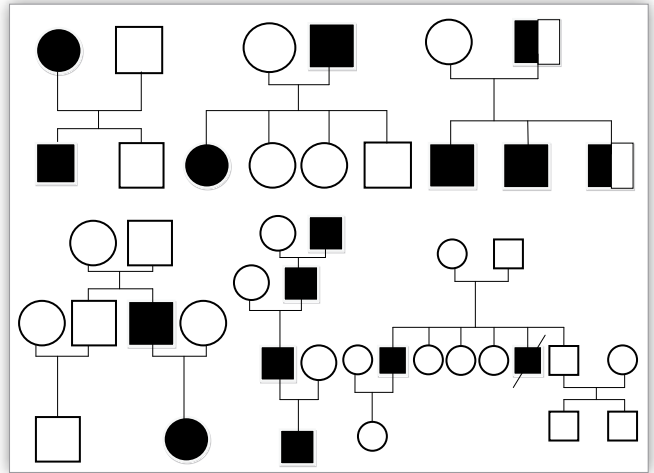
Tab. IV. Zachowane gałki oczne.

Tab. IV. Preserved eye-balls.

Podczas ostatniej kontroli po zakończeniu leczenia ostrość wzroku do dali z najlepszą korekcją okularową w oku lepiej widzącym w pokoleniu dzieci praktycznie u wszystkich pacjentów była dobra lub bardzo dobra (wahała się od 0,63 do 1,0 wg tablic Snellena), średnio 0,9. W pokoleniu rodziców średnie war-

tości ostrości wzroku do dali wynosiły 0,63, przy czym należy zwrócić uwagę na bardzo dużą rozpiętość wyników (od liczenia palców z odległości 1,0 m do 1,5 m) (tab. V).

Wszystkim chorym i ich rodzinom zalecano wykonanie badań genetycznych. Badania wykonywano w różnych ośrodkach, różnorodnymi metodami, niewątpliwie utrudnia to jednoznaczna interpretację wyników. W obu badanych grupach uzyskano 3 pełne opinie, potwierdzające germinalny charakter mutacji, oraz 4 opinie wstępne, wymagające dalszej weryfikacji. Spośród wszystkich badanych dwie rodziny nadal nie podjęły decyzji o przeprowadzeniu badań. Na rycinie 1. przedstawiono wybrane genogramy badanych przez nas rodzin chorych na siatkówczaka.



Ryc. 1. Wybrane genogramy występowania siatkówczaka w obserwowanych rodzinach.

Fig. 1. Chosen genograms in families with familial retinoblastoma.

W jednej z rodzin ojciec i jeden z 3 synów są jedynie nosicielami genów o niepełnej penetracji i nie rozwinął się u nich nowotwór. Pozostałych dwóch synów leczono: jednego z powodu siatkówczaka jednoocznego, a drugiego z powodu zmian obustronnych.

Wśród leczonych i obserwowanych przez nas pacjentów nie stwierdzono przypadku wystąpienia siatkówczaka trójstronnego ani rozwoju innych nowotworów poza nowotworem gałki ocznej. Według informacji zebranych z wywiadu w 2 spośród 9 rodzin występowały nowotwory jelit, jamy brzusznej i krtani w pokoleniu dziadków i pradiadków.

Omówienie

Mimo znacznego postępu w rozwoju metod diagnozowania siatkówczaka i jego leczenia w celu uzyskania korzystnych wyników terapii, zachowania gałki ocznej, a nawet użytecznego

Wynik leczenia/ Treatment outcomes	Rodzice/ Parents	Dzieci/ Offsprings
Ostrość wzroku do dali wg skali Snellena w oku lepiej widzącym z najlepszą korekcją/ Best corrected visual acuity for distance in a better eye	Liczenie palców z 1,5 m – 1,0 (średnia: 0,63) Counting fingers from 1.5 m – 1.0 (mean: 0,63)	0,63–1,0 (średnia: 0,9) 0.63–1.0 (mean: 0.9)
Ostrość wzroku z bliska wg skali Snellena w oku lepiej widzącym z najlepszą korekcją/ Best corrected visual acuity for near in a better eye	2,4–0,5 (średnia – 0,75) 2.4–0.5 (mean – 0.75)	Sn – 0,5

Tab. V. Ostrość wzroku do dali i bliży u chorych z badanych grup.

Tab. V. Visual acuity for distance and near in Parents and Offsprings.

widzenia, najważniejsze jest wczesne wykrycie nowotworu, w początkowych stadiach, jeszcze przed wystąpieniem objawów (11–12). Wiadomo, że „biała źrenica” (leukokoria) świadczy o istnieniu zaawansowanych zmian w oku. W naszym materiale, jak w większości doniesień, pierwszym objawem siatkówczaka była najczęściej leukokoria, którą stwierdzono aż u 88% chorych w pokoleniu rodziców. W obserwacjach Abramsona i wsp. leukokoria była pierwszym objawem siatkówczaka u 54% badanych, a u Balasubramany’a i wsp. – u 72,2% dzieci (12, 13). Żaden chory z pokolenia rodziców nie zgłosił się na profilaktyczne badania okulistyczne. O ile siatkówczak sporadyczny stanowi zagrożenie nagłe, niespodziewane i niemożliwe jest ustalenie grupy ryzyka, to siatkówczak rodzinny (dziedziczny) stanowi zagrożenie znane i przewidywalne, w którym można określić grupę ryzyka i wdrożyć badania profilaktyczne. Dzieci z rodzin, w których wystąpił siatkówczak, jak również inne dzieci zagrożone jego występowaniem (w tym urodzone z zapłodnienia pozaustrojowego), powinny być poddawane badaniu okulistycznemu od urodzenia (11–15).

Profilaktyczne badania okulistyczne nieuchronnie wiążą się z kosztami, zarówno emocjonalnymi, jak i materialnymi. Wynikają one z konieczności zastosowania znieczulenia ogólnego u badanego dziecka, a zatem z przygotowaniem do zabiegu, tj. przeprowadzeniem badania biochemicznego (pobieraniem krwi przed każdym znieczuleniem). Nie bez znaczenia są również koszty związane z dojazdami, urlopami i zwolnieniami lekarskimi rodziców. Towarzyszą temu stres i negatywne emocje członków całej rodziny. Jednak korzyści wynikające z przeprowadzenia badań profilaktycznych przeważają nad kosztami.

Profilaktyczne badania okulistyczne umożliwiają wykrycie nowotworu we wczesnym, bezobjawowym stadium, a tym samym pozwalają na szybkie rozpoczęcie leczenia, stwarza to szansę na zachowanie gałki ocznej oraz uzyskanie użytecznej ostrości wzroku (11, 14).

W pokoleniu dzieci u 45% chorych wykryto siatkówczaka podczas kontrolnych badań okulistycznych, przeprowadzanych między 1. a 2. miesiącem życia. U wszystkich dzieci systematycznie kontrolowanych od urodzenia (45% osób z pokolenia dzieci) zachowano wszystkie leczone gałki oczne, podczas gdy w pokoleniu rodziców zachowano 50% gałek. Podobne obserwacje przedstawił Rothschild i wsp., którzy u dzieci chorych na siatkówczaka rodzinnego, systematycznie kontrolowanych od urodzenia, nie wykonali w żadnym przypadku zabiegu usunięcia gałki ocznej. Dla porównania: w grupie dzieci, których nie poddawano badaniom profilaktycznym, wyluszczone aż 65% gałek ocznych (14).

W naszym materiale klinicznym wiek dzieci w chwili rozpoznania choroby w grupie rodziców wahał się od 1 do 60 miesięcy i wynosił średnio 18 miesięcy. W grupie dzieci natomiast siatkówczaka rozpoznawano między 1. tygodniem a 17. miesiącem życia, średnio w 8. miesiącu. W badaniach Moll i wsp. wiek dzieci w chwili rozpoznania siatkówczaka w grupie systematycznie kontrolowanej od urodzenia wahał się od 1 dnia do 48 miesięcy (średnio: 4,9 miesiąca), natomiast w grupie, w której nie prowadzono badań profilaktycznych, był bardzo zbliżony do wyników, jakie odnotowaliśmy w grupie rodziców, i wahał się od 1,5 do 63 miesięcy (średnio: 17,2 miesiąca) (11). Rozbieżność czasu, w którym zdiagnozowano siatkówczaka w naszym

materiale, wynika z tego, że mniej niż połowa (45%) leczonych dzieci była badana systematycznie od urodzenia, pozostałe natomiast zgłosiły się dopiero po wystąpieniu objawów ocznych.

Mało zaawansowane zmiany (I stadium wg klasyfikacji Reese’a-Ellswortha) w czasie rozpoznania choroby miało 25% chorych z grupy dzieci oraz 6,2% oczu z grupy rodziców, podczas gdy V stadium zaawansowania choroby rozpoznano w 25% oczu w pokoleniu dzieci i aż w 50% oczu w pokoleniu rodziców. W badaniach Imhof i wsp. z Holandii, dotyczących siatkówczaka rodzinnego, u dzieci badanych systematycznie od 1.–2. tygodnia życia I stadium choroby stwierdzono w 56% oczu, natomiast V stadium – tylko w 3% oczu (15). Świadczy to o potrzebie przeprowadzania systematycznych kontrolnych badań okulistycznych u dzieci z rodzin chorych na siatkówczaka już od urodzenia. Większość autorów jest zgodna co do tego, że konieczne jest przeprowadzanie badań profilaktycznych w rodzinach chorych na siatkówczaka, niewielkie różnice dotyczą szczegółowych terminów ich przeprowadzania (11, 14). Podobne różnice dotyczą terminu zakończenia kontrolnych badań. Moll i wsp. uważają, że przeprowadzanie badań kontrolnych do 4. roku życia zapewni optymalne bezpieczeństwo (11).

Wiek chorych z analizowanej przez nas grupy – w czasie, kiedy pojawiły się ostatni guz lub wznowa – w grupie rodziców to średnio 3,8 roku, a w grupie dzieci – średnio 2 lata. W naszym materiale klinicznym u większości chorych zmiany występowały w obojgu oczach, jedynie u dwóch pacjentów z grupy dzieci choroba rozwinęła się w jednym oku, podobnie jak w badaniach, które opisali Imhof i wsp. (15).

W grupie dzieci (pacjentów urodzonych po roku 1989) wcześniej i częściej przeprowadzano profilaktyczne badania okulistyczne, dzięki temu wcześniej wykrywano guzy wewnątrzgałkowe bezobjawowe. Pomimo wielu rozmów informacyjnych z opiekunami małoletnich pacjentów oraz podkreślania, że nowotwór ma charakter dziedziczny, zdarzały się pojedyncze przypadki późnego zgłaszania się do okulisty, nawet wówczas, gdy występowały objawy oczne (leukokoria, zeź). Zjawisko to można tłumaczyć chęcią wyparcia ze świadomości członków rodziny istniejącego zagrożenia. W grupie rodziców średni wiek rozpoznania był zbliżony do podawanego w piśmiennictwie – połowa 2. roku życia (10). W grupie dzieci siatkówczaka wykrywano znacznie wcześniej. Mniejsza liczba usuniętych gałek ocznych w tej grupie (75% w porównaniu z grupą rodziców, w której odsetek usuniętych gałek ocznych sięga 50%) wiąże się prawdopodobnie z szybszym rozpoczęciem leczenia, to znaczy w momencie rozpoznania nowotworu o niższym stadium zaawansowania, ale również z wprowadzeniem nowych metod terapii. We współpracy z Oddziałem Onkologii i Hematologii Instytutu Pediatrii w Krakowie rozpoczęto podawanie chemioterapii redukcyjnej. Począwszy od 1968 roku w krakowskiej klinice stosowano brachyterapię kobaltową (Co-60), a obecnie stosuje się aplikatory jodowe (I-125) i rutenowe (Ru-106). Ponadto od wielu lat do leczenia siatkówczaków wykorzystywana jest technika fotokoagulacji (początkowo lampą ksenonową, a następnie laserem diodowym), przezrenicznej termoterapii i krioterapii.

Według Moll i wsp. badania genetyczne powinny stanowić nieodłączną część postępowania terapeutycznego w przypadku siatkówczaka (11). Testy genetyczne są obecnie wykonywane częściej, ale nie wszyscy opiekunowie nieletnich chorych decy-

dują się na przeprowadzanie badań u pozostałych członków rodziny. Czasami przyczyną tego stanu rzeczy bywa chęć uniknięcia oskarżeń ze strony współmałżonka o przekazanie wadliwego genotypu. Ponadto ujemny wynik badania genetycznego nie zawsze pozwala w pełni wykluczyć nosicielstwo mutacji, stąd profilaktyczne badanie dna oka u dzieci z rodzin obarczonych siatkówczakiem jest niezbędne, a dokładnie zebrany wywiad, poparty stwierdzeniem obuocznego, wieloogniskowego wystąpienia siatkówczaka, jest w niektórych przypadkach podstawą klinicznego rozpoznania wrodzonego, dziedzicznego nowotworu.

Wnioski

Wyniki naszych obserwacji wykazały, że: rozpoznanie siatkówczaka we wczesnym stadium choroby, jeszcze przed wystąpieniem objawów, a tym samym wczesne rozpoczęcie leczenia, zwiększa szanse na zachowanie gałek ocznych, a nawet użytecznej ostrości wzroku; konieczne jest przeprowadzanie profilaktycznych badań okulistycznych u dzieci z rodzin, w których stwierdzono występowanie siatkówczaka dziedzicznego – badanie powinno być przeprowadzane już w pierwszym miesiącu życia; w leczeniu siatkówczaka nieodłączną częścią postępowania powinno być poradnictwo genetyczne; na okulistach, ale także na lekarzach innych specjalności, tj. ginekologach, neonatologach, pediatrach i lekarzach rodzinnych, ciąży obowiązek dokładnego informowania i uświadamiania pacjentom oraz członkom ich rodzin ryzyka rozwoju siatkówczaka u rodzeństwa i potomstwa.

Piśmiennictwo

- Ghisoli M.L., Zage P.E., Herzog C., Hurwitz P.C., Mahajan A., Gombos D.S.: *Multidisciplinary Management of Retinoblastoma: Future Direction*. Ophthalmic Oncology, M.D. Anderson Solid Tumour Series, 2011, Volume 6. Part2, 179–199.
- Zajączek S.: *Siatkówczak*. (w) *Borgis, Postępy Nauk Medycznych* 2010; 11: s. 854–859.
- Knudson A.G. Jr.: *Mutation and Cancer: statistical study of retinoblastoma*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1971; 68: 820–823.
- Conkrite K., Sundby M., Mukai S., Thomson J.M., Mu D., Hammond S.M. i wsp.: *miR-17 92 cooperates with RB pathway mutations to promote retinoblastoma*. Genes Dev. 2011 August 15; 25(16): 1734–1745.
- Gündüz K., Shields K.I.: *Siatkówczak – aktualny stan wiedzy*. Focal Points 2005; XXIII: 7.
- Wong F.L., Boice J.D. Jr., Abramson D.H., Tarone R.E., Kleinerman R.A., Stovall M. i wsp.: *Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and sarcoma risk*. JAMA. 1997; 278: 1262–1267.
- Roarty J.D., McClean I.W., Zimmerman L.E.: *Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma*. Ophthalmology 1988; 95: 1583–1587.
- Draper G.J., Sanders B.M., Kingston J.E.: *Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma*. Br. J. Cancer 1986; 53: 661–671.
- Traboulsi E.I., Zimmerman L.E., Manz H.J.: *Cutaneous malignant melanoma in survivors of heritable retinoblastoma*. Arch. Ophthalmol. 1988 Aug;106(8): 1059–1061.
- Kleinerman R.A., Yu C.L., Little M.P., Li Y., Abramson D., Seddon J. i wsp.: *Variation of second cancer risk by family history of retinoblastoma among long-term survivors*. J. Clin. Oncol. 2012 Mar 20; 30(9): 950–957.
- Moll A.C., Imhof S.M., Schouten-Van Meeteren A., Boers M.: *At what age should screening for familial retinoblastoma be stopped? A register based study 1945-98*. Br. J. Ophthalmol. 2000; 84: 1170–1172.
- Abramson D.H., Beaverson K., Sangani P. Vora R.A., Lee T.C., Hochberg H.M. i wsp.: *Screening for Retinoblastoma: Presenting Signs as Prognosticators of Patient and Ocular Survival*. Pediatrics. 2003; 112:1248–1255.
- Balasubramanya R., Pushker N., Bajaj M.S., Ghose S., Kashyap S., Rani A.: *Atypical presentations of retinoblastoma*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus 2004 Jan-Feb; 41(1): 18–24.
- Rothschild P.R., Levy D., Savignoni A., Lumbroso-Le Rouic L., Aerts I., Gauthier-Villariz M. i wsp.: *Familial retinoblastoma: fundus screening schedule impact and guideline proposal. A retrospective study*. Eye (16 Sept 2011) | doi:10.1038/eye.2011.198.
- Imhof S.M., Moll A.C., Schouten-van Meeteren A.Y.N.: *Stage of presentation and visual outcome of patients screened for familial retinoblastoma: nationwide registration in the Netherlands*. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90: 875–878.

Praca wpłynęła do Redakcji 14.02.2013 r. (1448)
Zakwalifikowano do druku 07.04.2013 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Joanna Kobylarz
Katedra i Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
w Krakowie
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków
email: joanna.kobylarz@uj.edu.pl