

Clinical features, diagnostic and treatment options of retinoblastoma: a literature review

Ieva Balčiūnaitė¹, Vaiva Gudžiūnaitė¹, Klaudijus Baranauskas¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background. Retinoblastoma is a malignant tumor of the retina and the most common eye cancer in children. This tumor of central nerve system is not required invasive testing for diagnosis and monitor. The earlier retinoblastoma is diagnosed, the better the patient's survival is and the more likely to save the globe salvage and visual acuity. In this review, we discuss the clinical presentation of retinoblastoma, ophthalmic imaging modalities and current treatment options.

Aim: To evaluate clinical features, diagnostic and treatment options of retinoblastoma.

Methods. This systematic review was conducted using computer bibliographic medical database "PubMed". The most recent scientific articles and scientific publications in English published in 2016-2022 were selected for this article. The individual case reports were not included. Several primary sources published in previous years have been included to clarify some of the information in this article. The literature research was conducted using predetermined keywords: retinoblastoma, clinic, diagnostic and treatment guidelines. More than 40 publications have been found and 31 have been analyzed and summarized.

Conclusions. A biopsy and histological examination are not required to confirm the diagnosis of retinoblastoma, B-scan ultrasound and magnetic resonance imaging are accurate enough. Different treatments methods and their combinations can achieve remission of the disease and improve survival prognosis, but some of them require highly professional preparation, which may not be available in all hospitals or even countries. After remission of the disease, lifelong monitoring is essential.

Keywords: retinoblastoma, tumor, retina.

Retinoblastomos klinika, diagnostika ir gydymo ypatumai: literatūros apžvalga

Ieva Balčiūnaitė¹, Vaiva Gudžiūnaitė¹, Klaudijus Baranauskas¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Retinoblastoma yra tinklainės piktybinis navikas ir dažniausias vaikų akių vėžys. Jis - centrinės nervų sistemos navikas, kurio diagnozavimui ir stebėjimui nereikia invazinių tyrimų. Kuo anksčiau retinoblastoma diagnozuojama – tuo geresnis paciento išgyvenamumas, tuos didesnė tikimybė išgelbėti akies obuolį ir regėjimo aštrumą. Šios ligos pagrindinis simptomas leukokorija, yra nesunkiai pastebimas. Šioje apžvalgoje aptariame klinikinį retinoblastomos vaizdą, oftalmologinio ištyrimo ir gydymo galimybes.

Tikslas: įvertinti retinoblastomos kliniką, diagnostikos, bei gydymo galimybes.

Metodai. Sisteminė literatūros apžvalga buvo atlikta, naudojantis kompiuterine bibliografinė medicininė duomenų baze „PubMed“. Šiam straipsniui buvo atrinkti naujausi, 2016-2022 metais publikuoti moksliniai straipsniai ir mokslinės publikacijos anglų kalba. Straipsniai apie pavienius klinikinius atvejus nebuvo įtraukti. Norint patikslinti tam tikrą šiame straipsnyje pateiktą informaciją buvo išnagrinėti keli pirminiai šaltiniai, publikuoti ankstesniais metais. Literatūros paieška buvo atliekama naudojant parinktus raktinius žodžius: retinoblastoma, klinika, diagnostikos ir gydymo gairės. Išnagrinėta daugiau kaip 40 publikacijų, o įtraukta - 31. Šiame straipsnyje pateikiamas jų apibendrinimas.

Išvados. Retinoblastomos diagnozei patvirtinti nereikia biopsijos ir histologinio tyrimo, užtenka B-scan ultragarso, magnetinio rezonanso tyrimo. Įvairūs gydymo metodai ir jų kombinacijos leidžia pasiekti ligos remisiją ir pagerinti išgyvenamumą, tačiau kai kurios iš jų reikalauja itin profesionalaus pasiruošimo, dėl to gali būti pasiekiamos ne visose gydymo įstaigose ar net šalyse. Pasiekus ligos remisiją svarbus stebėjimas, kuris tęsiamas visą gyvenimą.

Raktažodžiai: retinoblastoma, tinklainėm navikas.

1. Įvadas

Retinoblastoma yra tinklainės piktybinis navikas ir dažniausias vaikų akių vėžys. Jis - centrinės nervų sistemos navikas, kurio diagnozavimui ir stebėjimui nereikia invazinių tyrimų [1]. Šios ligos pagrindinis simptomas leukokorija, kurią gali pastebėti patys vaiko tėvai, kai nufotografavus su blykste vaiko akies vyzdys šviečia balta šviesa [2]. Neretai retinoblastoma diagnozuojama jau išplitusioje stadijoje. Todėl svarbu atkreipti dėmesį į šios ligos simptomus tam, kad šis piktybinis navikas neliktų nepastebėtas. Kuo ankščiau nustatoma retinoblastoma – tuo geresni gydymo rezultatai ir išgyvenamumas [3].

2. Tyrimo metodika

Sisteminė literatūros apžvalga buvo atlikta, naudojantis kompiuterine bibliografinė medicinine duomenų baze „PubMed“ (MEDLINE). Šiam straipsniui buvo atrinkti naujausi, 2016-2022 metais publikuoti moksliniai straipsniai ir mokslinės publikacijos anglų kalba. Straipsniai apie pavienius klinikinius atvejus nebuvo įtraukti. Norint patikslinti tam tikrą šiame straipsnyje pateiktą informaciją buvo išnagrinėti keli pirminiai šaltiniai, publikuoti ankstesniais metais. Literatūros paieška buvo atliekama naudojant parinktus raktinius žodžius: retinoblastoma, klinika, diagnostikos ir gydymo gairės. Išnagrinėta daugiau kaip 40 publikacijų, o įtraukta - 31. Šiame straipsnyje pateikiamas jų apibendrinimas.

3. Rezultatai

3.1. Epidemiologija

Retinoblastomos dažnis visame pasaulyje yra 1 atvejis iš 16 000 gyvų gimusių [4]. Retinoblastoma paprastai diagnozuojama

vidutiniškai 18 mėn. amžiuje ir 95 proc. atvejų iki 5 metų amžiaus [3].

3.2. Klinika

Dažniausi retinoblastomos požymiai yra leukokorija – pro vyzdį matomas baltas refleksas ir žvairumas [2]. Ligai pažengus dažniausias požymis gali būti proptozė. Retinoblastoma gali paveikti vieną arba abi akis, o kartais ir kankorėžinę, paraseliarinę ar supraseliarinę sritis. Retinoblastoma skirstoma į paveldimą ir nepaveldimą, vienažidininę ir daugiažidininę.

Augantys retinoblastomos navikai plinta po tinklainę arba į stiklakūnį [3]. Išplitimas matomas kaip smulkios dulkės, sferos arba debesys stiklakūnyje. Kuo išplitimas ryškesnis ir platesnės apimties – tuo prognozė atitinkamai blogesnė. Dideli navikai gali atskirti tinklainę, sukelti didelį uždegimą ir nekrozę, kartais sukeliančią phthisis bulbi (akies susitraukimą).

Navikas gali išplisti už akies ribų, peržengdamas tinklainės ribas, pvz., Brucho membraną, kad įsiskverbtų į gyslainę ir pasiektų kraujotaką. Kitas dažnas naviko plitimo būdas yra per regos nervą į smegenis ir smegenų skystį.

3.3. Klasifikacija

Retinoblastoma pagrįde skirstoma pagal Tarptautinę intraokulinę retinoblastomos klasifikaciją (angl. International Intraocular Retinoblastoma Classification, IIRC). [3] Ši sistema daugiausia pagrįsta natūraliu ligos progresavimu. Retinoblastomos skirstomos į grupes nuo mažų navikų, esančių toliau nuo geltonosios dėmės (lengvai gydomi lazeriu), ir didesnių, centrinių navikų su įvairaus laipsnio išplitimu ir tinklainės atšokimu (reikalinga chemoterapija). Kita taip pat naudojama klasifikacija yra tarptautinė

retinoblastomos klasifikacija (angl. International Classification of Retinoblastoma, ICRB), kuri nuo IIRC skiriasi kelių grupių skirstymo ypatumais [5]. ICRB padeda numatyti intraveninės chemoterapijos rezultatus.

Kaip ir kitų vėžio formų atveju, retinoblastoma taip pat gali būti skirstoma pagal Amerikos jungtinės vėžio komisijos (angl. American Joint Committee on Cancer, AJCC) klasifikavimo sistemą TNM (T – navikas, N – limfiniai mazgai, M – metastazės). Naujausiame 8-ajame TNM leidime naviko stadija pirmiausia taikoma kiekvienai akiai, atsižvelgiant į klinikinius požymius, o paciento prognozės balas nustatomas pagal labiausiai pažeistą akį [6]. Leidinyje taip pat nurodoma papildoma „H“ arba paveldimumo (angl. heredity) klasifikacijos dalis, nurodanti daugiažidinių navikų, galinčių paveikti ne vien akis, bet ir centrinę nervų sistemą, pasireiškimo riziką. Radiologiniai tyrimai svarbūs nustatant metastazes ir centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimą. Jokių kitų CNS navikų rizika nėra spėjama TNM, nes naviko dydis nėra prognostinis rodiklis. Smegenyse ir nugaros smegenyse nėra limfinės sistemos, todėl tolimųjų metastazių pasireiškimas retas. Retinoblastoma šiuo požiūriu yra unikalus CNS navikas, nes naviko dydis yra prognozinis požymis, gali išplisti į paaušinius, pažandinius ar kaklinius limfmazgius, taip pat atsirasti tolimųjų metastazių.

3.4. Genetika

Alfredas Knudsonas, amerikiečių gydytojas ir vėžio genetikas, atliko paveldimų ir nepaveldimų retinoblastomos atvejų populiacijoje stebėjimus ir 1971 m. pateikė vėžio atsiradimo „dviejų smūgių“ teoriją. [7]

Ji teigia, kad paveldimai retinoblastomai būdingas vienas mutavęs alelis, kuris yra perduodamas palikuoniams ir egzistuoja visose kūno ląstelėse – tai „pirmasis smūgis“, o antrasis įvyksta atsiradus mutacijai, pačioje somatinėje ląstelėje. Tokiu atveju dažniausiai išryškėja abipusė daugiažidininė retinoblastoma, kuri pasireiškia ankstyvame amžiuje. Sergant nepaveldima ligos forma, abi mutacijos, t.y. „dveji smūgiai“, sporadiškai įvyksta somatinėse ląstelėse, todėl atsiranda vienusė vieno židinio retinoblastoma, kuri atsiranda santykinai vėlesniame amžiuje. Retinoblastomos atsiradimas susijęs su RB1 geno mutacija. Todėl kylant įtarimui pacientus reiktų iširti, kad vėliau būtų galima imtis tikslingų priemonių stebint jų palikuonis. Prenatalinis genetinis tyrimas, kurio metu nustatomas RB1 genas, gali būti priežastis ankstyvam gimdymui [3]. Tai svarbu naujagimio tinklainės stebėjimui ir vertinimui: ar neatsiranda ankstyvaus naviko požymių. O nustačius retinoblastomą, galima nedelsiant pradėti ją gydyti. Nustatyta, kad 1,4 % vienusės retinoblastomos, kurioms nebuvo rasta RB1 mutacija, pasireiškė MYCN amplifikacija - transkripcijos faktorių koduojančio geno, dažniau siejamo su vaikų periferinės nervų sistemos navikais, pvz. neuroblastoma [8]

3.4. Diagnostika

Skaitmeninis tinklainės vaizdavimas labai svarbus, nes atsiranda galimybė palyginti vaizdus prieš ir po gydymo ir pagerinti konsultacijų kokybę tarp centrų [9].

3.4.1. Ultragarsinis tyrimas

Ultragarsinis B-scan tyrimas - vienas svarbiausių tyrimų, diagnozuojant vidinius akies navikus. Šis tyrimas naudoja 10 MHz dažnio garso bangas ir taip padeda

diferencijuoti gerybinius navikus nuo piktybinių. Jis gali atskirti akies struktūras: lęšiuką, gyslainę, tinklainę ir sklerą, akies patologinius pakitimus, tokius kaip navikai ar tinklainės atsiskyrimas. Tyrimo metu retinoblastoma yra hipoechogeniškas, apvalus navikas su didelio atspindžio židininėmis sritimis, atitinkančiomis kalcifikacija, dėl kurios susidaro šešėliai [10]. Retinoblastoma dažnai būna labai kalcifikuota, matoma plika akimi. Ji atsiranda įvykstant audinių pažeidimui ir nekrozei. Atliekant sonografinę biomikroskopiją, naudojami aukštesni 50–100 MHz dažniai. Šiuo tyrimu norima įvertinti priekinį akies segmentą ir jo, rainelės, ciliarinio kūno ir priekinės kameros kampo navikinę invaziją. Be to, kaip ir kiti tyrimų metodais, akių ultragarsu galima stebėti naviko regresiją gydymo eigoje, lyginti naviko dydį dinamikoje.

Retinoma, gerybinis retinoblastomos pirmtakas, galintis būti kalcifikuotas, kaip ir retinoblastoma. Kliniškai retinoma apibūdinama kaip pilka, permatoma masė, dažnai su chorioretinaline atrofija ir tinklainės pigmentinio epitelio kaita. Retinoma kartais gali būti stebima retinoblastoma sergančių vaikų tėvams. Dauguma retinomų piktybiškai virsta retinoblastoma.

3.4.2. Magnetinio rezonanso tyrimas

Kaip ir kitų CNS navikų atveju, magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) gali suteikti svarbios diagnostinės ir prognostinės informacijos sergant retinoblastoma ir yra gyvybiškai svarbus ieškant papildomų nervinės sistemos navikų. MRT taip pat gali būti naudingas tais atvejais, kai retinoblastoma yra nematoma, pavyzdžiui, dėl kataraktos pažeisto lęšiuko [11]. MRT

svarbus ir akies patologinių pokyčių nustatymui prieš enukleaciją. Reikia įvertinti regos nervo ir gyslainės invaziją, kurią rodo šių struktūrų sustorėjimas, taip pat skleros invaziją, kuri pasižymi signalą stiprinančiu audiniu už gyslainės bei intrakranijinę invaziją į supraseliarinę sritį. Svarbu, kad sergant retinoblastoma kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimo yra vengiama dėl joninės spinduliuotės. Ypač pacientams, turintiems paveldimą RB1 mutaciją, nes tokiu atveju padidėja pirminių navikų atsiradimo rizika.

3.4.3. Optinė koherentinė tomografija

Optinė koherentinė tomografija (angl. Optical Coherence Tomography, OCT) yra neinvazinis vaizdo gavimo metodas, pagrįstas diferenciniu artimos infraraudonosios šviesos atspindžiu. Tai yra gana tikslus tyrimas, norint įvertinti retinoblastomą, o jo skiriamoji geba viršija ultragarso ar MRT skiriamąją gebą [12]. Pastaruoju metu, atsiradus rankiniams intraoperaciniams OCT prietaisams, šis tyrimo metodas išpopuliarėjo vaikų oftalmologijoje, įskaitant retinoblastomos vertinimą. OCT metu galima įvertinti regėjimo praradimo (pvz., tinklainės atsiskyrimo) priežastis po gydymo. Vėliau buvo pastebėtas OCT naudingumas vertinant atsaką į gydymą. [13]. OCT gali leisti įvertinti pirminį naviką arba normalią tinklainę, net jei trukdo nedideli patologiniai pakitimai, tokie kaip stiklakūnio drumstumas dėl naviko išplitimo.

3.5. Gydymas

Dešimtojo dešimtmečio pradžioje pristatyta sisteminė intraveninė chemoterapija (IVC) išlieka būtina retinoblastomos gydymo priemone. IVC paprastai susideda iš 2, 3

arba 4 chemoterapinių preparatų, leidžiamų kas mėnesį per centrinę ar periferinę kateterį, iš viso 6–9 ciklus iš eilės [7]. Dažniausiai naudojami trys vaistai: vinkristinas, etopozidas ir karboplatina (VEC). Papildomas krioterapijos skyrimas iki 48 val prieš chemoterapiją padidina vaistų prieinamumą intraokuliarinėse dalyse [14]. Dabartinės IVC indikacijos apima pacientus, sergančius abipuse retinoblastoma, su patvirtinta paveldima RB1 mutacija, šeimine retinoblastomos istorija arba atvejais, kai įtariamas navikinis išplitimas į regos nervą arba gyslainę [15]. Be to, IVC naudinga antrinių navikų, metastazių, pineoblastomos atsiradimo profilaktikai [16]. IVC gali būti skiriama pacientams, sveriantiems mažiau nei 6 kg ir laukiantiems intraarterinės chemoterapijos (IAC) [17]. Nors kai kuriuose centruose IVC vis dar gali būti naudojamas ir vienažidininės retinoblastomos gydymui, tyrimai rodo, kad IAC veiksmingesnis nei IVC [18].

Kartu su chemoterapija pacientams taikoma įprastinė *Pneumocystis jirovecii* plaučių uždegimo profilaktika. Su chemoterapija susijęs pykinimas, vėmimas ir vidurių užkietėjimas gali būti gydomas simptomiškai medikamentais. IVC metu oftalmologinio toksiškumo nepastebėta. Kai tinkamai dozuojami chemoterapiniai vaistai, ilgalaikis toksiškumas inkstams yra retas.

3.5.1. Intraarterinė chemoterapija

1990 m. Akihiro Kaneko buvo tikslinės intraokulinės retinoblastomos chemoterapijos pradininkas [19]. Nuo tada šis būdas tapo pagrindiniu gydant retinoblastomą, ypač esant vienažidininiam navikams. Intraarterinė chemoterapija (IAC) yra patyrusio neurochirurgo arba intervencinio neuroradiologo atlikta

sudėtinga ir brangi procedūra, kurios metu fluoroskopo pagalba mikrokateteris įkišamas taip, kad chemoterapiniai preparatai selektyviai patektų į akies arteriją. Tai 10 kartų padidina chemoterapinių preparatų koncentraciją palyginus su IVC [20]. Atsižvelgiant į išlaidas, nedažną procedūrų kiekį ir reikalingą specialų mokymą, IAC gali būti prieinamas ne visose besivystančiose šalyse [21]. Chemoterapija paprastai susideda iš 1,2 arba 3 vaistų, paprastai leidžiamų kartą į mėnesį, 3 kursais [21,22]. Lengvesniems ligos atvejams gali būti skiriamas ne daugiau kaip vienkartinis gydymas melfalanu [23]. Tačiau labiau pažengusiai ligai, su išplitimu į stiklakūnį ar po tinklainę gali prireikti didinti dozę arba pridėti topotekaną arba karboplatiną [22]. Taigi IAC yra taikoma kaip pirminė terapija, skirta nepaveldimai, vieno židinio retinoblastomai arba kaip antrinė terapija sergant vienpusei ar abipusei pažengusiai retinoblastomai.

Nepaisant lokalaus chemoterapinių medžiagų tiekimo į pažeistą akį, pastebėtas IAC sisteminis toksiškumas. 12 % pacientų buvo pastebėta laikina neutropenija [24]. Šlaunies arterijos okliuzija gali būti gydoma antikoagulantais [16]. Sunkesnių komplikacijų, tokių kaip miego arterijos disekacija, insultas ir mirtis, labai retai pasireiškia.

3.5.2. Intravitrealinė chemoterapija

Nors intravitralinės chemoterapijos (IvitC) ir intraarterinės chemoterapijos (IAC) gydymo metodai reikšmingai pagerino išgyvenamumą, naviko kontrolę, ir sumažino akies obuolio pašalinimo operacijų skaičių, tačiau retais atvejais, kai liga sunkiai kontroliuojama ir yra didelė rizika naviko recidyvui stiklakūnyje vis dar

reikalinga enukleacija [16]. IvitC kartu su IAC gali būti veiksminga sunkiais retinoblastomos atvejais, norint išvengti enukleacijos. Dabartinės IvitC indikuotinas kitais gydymo būdais sunkiai kontroliuojamoms ir pasikartojančioms, į stiklakūnį išplitusioms retinoblastomoms. Svarbu, kad IvitC beveik niekada nenaudojamas kaip pirminė terapija, o dažniausiai kaip akies obuolio išsaugojimo terapija, atsižvelgiant į ribotą pirminio naviko gydymo veiksmingumą. Tačiau IvitC kontraindikuotinas tais atvejais, kai navikas arba stiklakūnyje esančios navikinės masės lokalizuojasi planuojamoje adatos įvedimo vietoje ir tada, kai navikas yra išplitęs į pars plana ir į priekinę akies kamerą. Klinikinis tyrimas ultragarso biomikroskopija (UBM) padeda saugiai leisti IvitC preparatus. Dažniausiai IvitC naudojami vaistai yra melfalanas ir topotekanas, kas 2–4 savaites [25]. Kai numatytas injekcijos tūris viršija > 0,1 ml, ypač suleidžiant daugiau nei vieną vaistą, prieš injekciją į stiklakūnį atliekama priekinės kameros paracentezė. Po injekcijos, adata ištraukiama krioterapijos pagalba tuo pačiu metu trigubai užšaldant ir atšildant įėjimo vietoje. Nepageidaujami gydymo reiškiniai yra katarakta, stiklakūnio ir poodinės tinklainės kraujavimas, akių hipotonija, phthisis bulbi, junginės chemozė, episklerinė pigmentacija injekcijos vietoje, rainelės ir skleros plonėjimas, rainelės heterochromija, priekinis uveitas, optinio disko edema, hemoraginė tinklainės nekrozė ir kt [26].

3.5.3. Krioterapija ir transpupiliarinė termoterapija

Židinio terapija dažnai naudojama kartu su IvitC arba IAC. Šiuo metu naudojama krioterapija ir transpupiliarinė termoterapija

(TTT). Abu šie gydymo metodai gali sukelti chorioretininių randų ir

regėjimo lauko ar regėjimo aštrumo sumažėjimą, jei gydomas pažeidimas yra geltonosios dėmės viduje.

Krioterapijos indikacijos yra mažas navikų dydis, po ar į tinklainę išplitusios retinoblastomos gydymas. Terminas chemo - krioterapija, apibūdina krioterapijos taikymą į periferinę ora serrata tą pačią dieną kaip IVC, siekiant pagerinti vaisto koncentraciją akies viduje [6].

Transpupiliarinė termoterapija, kaip ir krioterapija, gali būti naudojama kartu su chemoterapija kaip pagrindinis gydymas navikų, kurių skersmuo mažesnis nei 3 mm, o storis – mažiau nei 2 mm. TTT paprastai daroma netiesioginės oftalmoskopijos pagalba, naudojant 810 nm diodinį lazerį.

Su TTT susijusios komplikacijos yra rainelės atrofija, priekinė ar užpakalinė sinechija ir židininė katarakta [27]. Sunkesnės, regėjimui pavojingos, komplikacijos yra retos, pavyzdžiui, tinklainės venų okliuzija, stiklakūnio kraujavimas, tinklainės neovaskuliarizacija ir tinklainės atšokimas.

3.5.4. Išorinė spindulinė terapija

Šis tyrimo metodas turi daug šalutinių požymių, dėl to vis mažiau naudojamas praktikoje. Pagrindinė indikacija ekstraokulinė retinoblastoma ir neradikali enukleacija. išorinė spindulinė terapija (IST) ir IVC derinys veiksmingai gydo iki 71 proc. pacientų, turinčių orbitalinę retinoblastomą [28]. Radiacijos šalutinis poveikis yra ašarų trūkumas, sausų akių sindromas, filamentinė keratopatija, katarakta, spindulinė retinopatija, optinė neuropatija ir orbitos augimo sulėtėjimas, sukeliantis veido deformaciją.

Sunkiausias IST šalutinis poveikis yra vėlesnis antrinių navikų vystymasis radiacijos srityje.

3.5.5. Brachiterapija

Šiuo metu brachiterapija paprastai naudojama kaip antrinis gydymo metodas vidutinio dydžio (≤ 16 mm skersmens ir $> 3 - \leq 9$ mm storio) chemoterapijai atspariems navikams, kurie lokaliai išplitę į stiklakūnį, po tinklaine, yra recidyvas po IVC arba IAC. [29]. Palyginti su EBRT, brachiterapija yra patogesnė, nes reikia tik 2–4 dienų, kad būtų sušvirkšta visa jodo dozė, tačiau plokštesis įdėti ir pašalinti reikia dviejų operacijų. Taip pat brachiterapijos metu išvengiama rimtų šalutinių poveikių, tokių kaip ipsilateralinės orbitos ir veido hipoplazijos, o svarbiausia – antrinio vėžio [29]. Tačiau gali pasireikšti toks šalutinis poveikis kaip katarakta (20–43 %), spindulinė makulopatija (25 %), spindulinė papilopatija (26 %) ir stiklakūnio kraujavimas (54 %) [30].

3.5.6. Enukleacija

Nepaisant didelės pažangos gydant retinoblastomą, akies obuolio enukleacija vis dar išlieka šiuolaikiniu gydymo metodu. Paprastai jis skirtas dideliems navikams, blogos naviko vizualizacijos metu (pvz., dėl stiklakūnio kraujavimo), išplėtimui ekstraokuliariai, įtariamoms regos nervo ar gyslainės invazijos metu arba gydymui atspariems navikams [17]. Enukleacijos komplikacijos yra chemozė, junginės cistos, piogeninė granuloma, blefaroptozė, viršutinės vagos defektas, enoftalmas, simblefaronas ir infekcija.

3.5.7. Stebėjimas

Pradėjus pirmąjį gydymo etapą, tolesni vizitai paprastai planuojami kas 4 savaites, siekiant įvertinti atsaką į gydymą, nustatyti šalutinį poveikį ir priimti atitinkamus sprendimus [31]. Kas 6 mėn. turėtų būti atliekamas galvos ir akies obuolių magnetinio rezonanso tyrimas iki 5 metų amžiaus [18]. Bet kuriuo gydymo metu, kai bus gauti genetiniai RB1 mutacijos rezultatai, šeima turėtų būti informuojama apie retinoblastomos paveldimumo riziką, naudinga aptarti dirbtinio apvaisinimo galimybes, jei planuojama turėti daugiau vaikų. Pacientams ir jų šeimoms kartu su medikamentiniu gydymu turėtų būti siūloma ir psichoterapija, kurios metu gerinama emocinė būklė, normalizuojamas gedėjimo procesas. Idealiu atveju retinoblastomą išgyvenęs asmuo turėtų būti stebimas visą gyvenimą. Tai ypač svarbu pacientams sergantiems paveldima retinoblastomos forma. Pasiekus visišką naviko kontrolę, pacientams tikrinamos akys iki 7 metų amžiaus, o vėliau – rečiau visą likusį gyvenimą. Daugumai pacientų retinoblastomos recidyvas pasireiškia po gydymo praėjus 3 metams, vėlesniais metais – retai. Tačiau yra atvejų, kai recidyvas išsivysto net po 11 metų nuo pradinio gydymo [16].

4. Išvados

Retinoblastomos diagnozei patvirtinti nereikia biopsijos ir histologinio tyrimo, užtenka B-scan ultragarso, magnetinio rezonanso tyrimo. Įvairūs gydymo metodai ir jų kombinacijos leidžia pasiekti ligos remisiją ir pagerinti išgyvenamumą, tačiau kai kurios iš jų reikalauja itin profesionalaus pasiruošimo, dėl to gali būti pasiekiamos ne visose gydymo įstaigose ar net šalyse.

Pasiekus ligos remisiją svarbus stebėjimas, kuris tęsiasi visą gyvenimą.

Literatūros šaltiniai

1. Dimaras H, Corson TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: A review. *J Neurosci Res.* 2019; 29-44.
2. Global Retinoblastoma Study Group et al. "Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level." *JAMA oncology* vol. 6,5 (2020): 685-695.
3. Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr.* 2017;84:937-944.
4. Fabian ID, Reddy A, Sagoo MS. Classification and staging of retinoblastoma. *Community Eye Health.* 2018;31(101):11-13.
5. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:1129–1131.
6. Frederick L Greene, Stephen Edge, Richard L Schilsky, Lauri E Gaspar, Mary Kay Washington, Daniel C Sullivan, Robert K Brookland, Mahul B Amin. *AJCC CANCER STAGING MANUAL.* 8th ed. Chicago : SPRINGER, 2018.
7. Knudson AG, Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1971;68:820–3.
8. Ruiz-Pérez MV, Henley AB, Arsenian-Henriksson M. The MYCN Protein in Health and Disease. *Genes (Basel).* 2017; 30;8:113.
9. Romanowska Dixon, B. and Morawski, K. Usefulness of Ret-Cam imaging in diagnosis, treatment and monitoring of retinoblastoma. *Acta Ophthalmol.* 2017.
10. Silvera VM, Guerin JB, Brinjikji W, Dalvin LA. Retinoblastoma: What the Neuroradiologist Needs to Know. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021; 42:618-626.
11. Razek AA, Elkhamary S. MRI of retinoblastoma. *Br J Radiol.* 2011; 84:775-84.
12. Shields, Carol L. MD; Shields, Jerry A. MD Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma, *Current Opinion in Ophthalmology:* June 2006 - Volume 17 - Issue 3 - p 228-234
13. Rootman DB, Gonzalez E, Mallipatna A, et al Hand-held high-resolution spectral domain optical coherence tomography in retinoblastoma: clinical and morphologic considerations *British Journal of Ophthalmology* 2013;97:59-65.
14. Wilson TW, Chan HS, Moselhy GM, Heydt Jr DD, Frey CM, Gallie BL. Penetration of chemotherapy into vitreous is increased by cryotherapy and cyclosporine in rabbits. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1390-5.
15. Shields CL, Lally SE, Leahey AM, Jabbour PM, Caywood EH, Schwendeman R, et al. Targeted retinoblastoma management: When to use intravenous, intraarterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;
16. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:2356-65
17. Munier FL, Beck Popovic M, Chantada GL, Cobrinik D, Kivelä TT, Lohmann D. et al. 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.
18. Shields CL, Jorge R, Say EAT, Magrath G, Alset A, Caywood E, et al. Unilateral retinoblastoma managed with intravenous

- chemotherapy versus intra arterial chemotherapy. Outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Asia Pacific J Ophthalmol (Phila)* 2016;5:97-103.
19. Manjandavida FP, Stathopoulos C, Zhang J, Honavar SG, Shields CL. Intra arterial chemotherapy in retinoblastoma: A paradigm change. *Indian J Ophthalmol* 2019;67:740-54.
20. Jabbour P, Chalouhi N, Tjoumakaris S, Gonzalez LF, Dumontv, Chitale R, et al. Pearls and pitfalls of intraarterial chemotherapy for retinoblastoma. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10:175-81.
21. Ancona Lezama D, Dalvin LA, Lucio Alvarez JA, Jabbour P, Shields CL. Ophthalmic vascular events after intra arterial chemotherapy for retinoblastoma: Real world comparison between primary and secondary treatments. *Retina* 2019;39:2264-72.
22. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Francis JH, Brodie SE, Abramson DH. Combined, sequential intravenous and intra arterial chemotherapy (Bridge Chemotherapy) for young infants with retinoblastoma. *PLoS One* 2012;7:e44322
23. Shields CL, Alset AE, Say EAT, Caywood E, Jabbour P, Shields JA. Retinoblastoma control with primary intra-arterial chemotherapy: Outcomes before and during the intravitreal chemotherapy era. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2016;53:275-84.
24. Rishi P, Sharma T, Agarwal V, Maitray A, Sharma M, Bansal N, et al. Complications of intravitreal chemotherapy in eyes with retinoblastoma: See editorial on pg. 359. *Ophthalmol Retin* 2017;1:448-50.
25. Hasanreisoglu M, Saktanasate J, Schwendeman R, Shields JA, Shields CL. Indocyanine green-enhanced transpupillary thermotherapy for retinoblastoma: Analysis of 42 tumors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2015;52:348-54.
26. Kim JY, Park Y. Treatment of retinoblastoma: The role of external beam radiotherapy. *Yonsei Med J* 2015;56:1478-91.
27. Shields CL, Mashayekhi A, Sun H, Uysal Y, Friere J, Komarnicky L, et al. Iodine 125 plaque radiotherapy as salvage treatment for retinoblastoma recurrence after chemoreduction in 84 tumors. *Ophthalmology* 2006;113:2087-92.
28. Francis JH, Barker CA, Wolden SL, McCormick B, Segal K, Cohen G, et al. Salvage/adjuvant brachytherapy after ophthalmic artery chemosurgery for intraocular retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:517-23.
29. Materin MA, Bianciotto CG, Wu C, Shields CL. Sector laser photocoagulation for the prevention of macular edema after plaque radiotherapy for uveal melanoma: A pilot study. *Retina* 2012;32:1601-7.
30. Fabian ID, Onadim Z, Karaa E, Duncan C, Chowdhury T, Scheimberg I, Ohnuma SI, Reddy MA, Sagoo MS. The management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2018;1551-1560.
31. Shah SU, Shields CL, Lally SE, Shields JA. Hydroxyapatite orbital implant in children following enucleation: Analysis of 531 sockets. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2015;31:108-14.