Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Klinika Okulistyki i Onkologii Okulistycznej
Katedry Okulistyki UJ CM
ul. Kopernika 38, 31-501 Kraków
tel./fax 12 424 75 63
www.pto.com.pl

Zalecenia postępowania diagnostycznego w siatkówczaku i chorobie VHL opracowane przez Zespół Ekspertów:

* Prof. dr hab. n.med. Maciej Krawczyński
* Dr hab. n.med. Wojciech Hautz
* Prof. dr hab. n.med. Alina Bakunowicz- Łazarczyk
* Dr hab. n.med. Beata Urban

SIATKÓWCZAK (RETINOBLASTOMA)

Siatkówczak to najczęstszy złośliwy nowotwór oka u dzieci, pojawiający się z częstością od 1 na 20 000 do 1 na 14 000 żywych urodzeń. Niemal wszystkie przypadki siatkówczaka spowodowane są mutacjami genu *RB1* położonego w regionie 13q14, będącego klasycznym genem supresji nowotworów.
Około 60% przypadków siatkówczaka ma charakter niedziedziczny (powodowany jest wówczas mutacjami somatycznymi), natomiast 40% przypadków powodowanych jest obecnością mutacji germinalnej genu *RB1*. W około 10% przypadków mutacja ta jest dziedziczona po chorym rodzicu, natomiast w około 30% przypadków powstaje *de novo*. Penetracja większości mutacji genu *RB1* sięga 95%, co oznacza, że właśnie u takiego odsetka posiadaczy mutacji rozwinie się nowotwór. U około 6% posiadaczy mutacji rozwiną się w późniejszych latach życia inne nowotwory pozaoczne.
Postać dziedziczna siatkówczaka ujawnia się zwykle w pierwszym roku życia. W 80% występuje obustronnie, w 15% jednostronnie (choć często wieloogniskowo), a w 5% pozostaje bezobjawowa (choć u części takich pacjentów na dnie oka widać ślady po samoistnej regresji guza lub łagodne zmiany typu *retinoma*).

Diagnostyka genetycznej predyspozycji do siatkówczaka u pierwszego chorego członka rodziny powinna obejmować sekwencjonowanie regionów kodujących (z sekwencjami flankującymi) oraz promotora genu *RB1* (co pozwala wykryć małe mutacje, stanowiące około 75% ogółu), a w drugiej kolejności badanie MLPA genu *RB1*, pozwalające wykryć duże warianty strukturalne genu (stanowiące ponad 20% mutacji) oraz epigenetyczną inaktywację genu spowodowaną metylacją regionu promotorowego.
W przypadku wcześniejszego wykrycia mutacji przyczynowej u innego członka rodziny, badania rozpoczynamy od identyfikacji wykrytej wcześniej mutacji markerowej typowej dla tej rodziny.

Badania genetyczne powinny objąć:
- wszystkich pacjentów z klinicznym rozpoznaniem lub istotnym podejrzeniem siatkówczaka, niezależnie od wywiadu rodzinnego, wieku oraz jedno- lub obustronności guza;

- rodziców, rodzeństwo i potomstwo pacjenta z wykrytą mutacją germinalną genu *RB1* (w kierunku wykrytej mutacji markerowej).
Wynik pozytywny powinien być potwierdzony w badaniu drugiej próbki z niezależnego pobrania krwi.
Teoretycznie możliwa jest diagnostyka prenatalna i preimplantacyjna.

Schemat okulistycznych badań przesiewowych w przypadku siatkówczaka

Badania przesiewowe należy przeprowadzić u pacjentów, u których stwierdzono siatkówczaka w rodzinie. Jednooczność lub obuoczność stwierdzenia choroby nie ma znaczenia. Badania powinny być przeprowadzone, gdy siatkówczaka rozpoznano u rodzeństwa, rodziców i dziadków. Brak stwierdzenia mutacji w badaniach genetycznych nie zwalnia z badań przesiewowych (możliwość wyników fałszywie negatywnych). Badania przesiewowe należy również wykonać w przypadku potwierdzenia mutacji genu RB1.

Schemat badań:

- pierwsze badanie 2 tygodnie po urodzeniu

Kolejne badania:

- co 3 miesiące w 1 roku życia

- co 4 miesiące w 2 roku życia

- co 6 miesięcy do ukończenia 4 roku życia (5 lat)

Badania powinny być przeprowadzane po dokładnym rozszerzeniu źrenicy.

Pierwsze badania (do 6 miesiąca) życia można wykonać w znieczuleniu miejscowym, kolejne badania wyłącznie w znieczuleniu ogólnym.

W czasie badania należy ocenić cały obszar siatkówki – od tarczy nerwu wzrokowego aż do rąbka zębatego. W tym celu należy korzystać z wziernika pośredniego, rozwórki i wgłobienia twardówki (hak zezowy, wgłabiacz) aby uwidocznić siatkówkę aż do rąbka zębatego.

W każdym przypadku siatkówczaka decyzja o wyborze metody leczenia podejmowana jest indywidualnie dla każdego pacjenta, należy bowiem brać pod uwagę umiejscowienie i wielkość guzów, stopień zaawansowania choroby, wie pacjenta, obecność mutacji germinalnej genu *RB1*, stan drugiego oka czy dostępność metod leczniczych, do których należy:

- chemioterapia systemowa podawana dożylnie w celu redukcji wielkości guza (karboplatyna, tenipozyd lub etopozyd)

- selektywna, miejscowa chemioterapia dotętnicza (do tętnicy ocznej można podawać melfalan, topotekan i karboplatynę)

- miejscowe leczenie uzupełniające (doszklistkowe i dokomorowe iniekcje melfalanu, termoterapia przezźreniczna, fotokoagulacja laserowa, krioterapia, brachyterapia, radioterapia z zewnętrznego źródła, enukleacja)

CHOROBA VON HIPPLA-LINDAUA (VHL)

Choroba von Hippla-Lindaua występuje z częstością około 1 na 36 000 urodzeń i powodowana jest heterozygotycznymi mutacjami genu *VHL*, położonego w regionie 3p25, będącego

klasycznym genem supresji nowotworów. W około 80% przypadków, choroba dziedziczona jest po rodzicach mogących w różny sposób manifestować jej objawy, zaś około 20% przypadków powodowanych jest przez mutacje *de novo*.
Do głównych objawów choroby VHL należą:
– naczyniaki zarodkowe (*haemangioblastoma*) OUN (60-80% pacjentów),
– naczyniaki zarodkowe siatkówki (60% pacjentów),
– torbiele nerek (50-70% pacjentów)
– raki nerkowokomórkowe (30% pacjentów, ale 70% pacjentów w wieku 60 lat),
– guz chromochłonny nadnerczy (*pheochromocytoma*) (około 20% pacjentów),
– torbiele trzustki (czasem neuroendokrynne) (30-70% pacjentów),
– torbielogruczolaki najądrzy (25-60% mężczyzn),
– guzy worka endolimfatycznego (10-16% pacjentów),
– torbielogruczolaki więzadła szerokiego macicy u kobiet (rzadko).
Rozpoznanie choroby VHL stawia się w oparciu o następujące kryteria rodowodowo-kliniczne i/lub badania molekularne genu *VHL*:

- u osoby z negatywnym wywiadem rodzinnym co do cech VHL - stwierdzenie 2 lub więcej z poniższych zmian:
  - dwa guzy typu haemangioblastoma siatkówki i/lub OUN, lub pojedynczy haemangioblastoma w połączeniu ze zmianą trzewną (np. torbiele nerek lub trzustki),
  - rak nerkowokomórkowy,
  - guz chromochłonny nadnerczy lub o innej lokalizacji,
  - guz worka endolimfatycznego, torbielogruczolaki najądrzy lub więzadła szerokiego macicy, bądź guzy neuroendokrynne trzustki.
- u osoby z wywiadem rodzinnym obciążonym występowaniem choroby VHL - stwierdzenie co najmniej jednej z poniższych zmian:
  - haemangioblastoma siatkówki
  - haemangioblastoma ośrodkowego układu nerwowego,
  - pheochromocytoma,
  - rak nerki,
  - mnogie torbiele nerek lub trzustki.

Diagnostyka genetyczna choroby VHL u pierwszego chorego członka rodziny powinna obejmować sekwencjonowanie regionów kodujących (z sekwencjami flankującymi) oraz intronu 1 genu *VHL* (co pozwala wykryć małe mutacje, stanowiące około 89% ogółu), a w drugiej kolejności badanie MLPA genu *VHL*, pozwalające wykryć duże warianty strukturalne genu (stanowiące około 11% mutacji).
W przypadku wcześniejszego wykrycia mutacji przyczynowej u innego członka rodziny, badania rozpoczynamy od identyfikacji wykrytej wcześniej mutacji markerowej typowej dla tej rodziny.

Badania genetyczne powinny objąć:
- wszystkich pacjentów z klinicznym rozpoznaniem lub istotnym podejrzeniem choroby VHL, niezależnie od wywiadu rodzinnego, wieku oraz typu stwierdzanych zmian;
- rodziców, rodzeństwo i potomstwo pacjenta z wykrytą mutacją germinalną genu *VHL* (w kierunku wykrytej mutacji markerowej).

Wynik pozytywny powinien być potwierdzony w badaniu drugiej próbki z niezależnego pobrania krwi.
Teoretycznie możliwa jest diagnostyka prenatalna i preimplantacyjna.

Schemat okulistycznych badań przesiewowych w przypadku choroby Von Hippla-Lindaua

Badania przesiewowe należy przeprowadzić u pacjentów, u których stwierdzono chorobę w rodzinie. Badania powinny być przeprowadzone, gdy chorobę Von Hippla-Lindaua rozpoznano u rodzeństwa, rodziców i dziadków. Brak stwierdzenia mutacji w badaniach genetycznych nie zwalnia z badań przesiewowych w takich przypadkach (możliwość wyników fałszywie negatywnych). Badania przesiewowe należy wykonać również u pacjentów, u których stwierdzono mutację VHL.

Schemat badań:

- pierwsze badanie w wieku 2-3 lat

- kolejne badanie w wieku 5 lat

- kolejne badania co 2 lata do wieku 10 lat

- następne badania co 1 rok

Badania powinny być przeprowadzane po dokładnym rozszerzeniu źrenicy najlepiej przy użyciu wziernika pośredniego.

W czasie badania należy ocenić jak największy - również obwodowy - obszar siatkówki. W przypadku stwierdzenia wysięków lub sektorowo szerokich i krętych naczyń bez uwidocznienia guzów naczyniowych siatkówki należy wykonać angiografię fluoresceinową, a w przypadku słabo współpracujących pacjentów badanie należy przeprowadzić w znieczuleniu ogólnym.

Podstawą leczenia jest chirurgiczne niszczenie guzów. W przypadku zmian siatkówkowych stosuje się przezźreniczną laserową hipertermię (TTT), fotokoagulację laserową, krioterapię lub diatermię. Ostatnio stosuje się też iniekcje doszklistkowe preparatów anty-VEGF.