

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI
KATEDRA OPTIKY

RETINOBLASTOM

Bakalářská práce

VYPRACOVALA:

Kristýna Juráňová

obor 5345R008 OPTOMETRIE

studijní rok 2016/2017

VEDOUCÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE:

Mgr. Lenka Musilová, DiS.

Čestné prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením Mgr. Lenky Musilové, DiS., za použití literatury uvedené v závěru práce.

V Olomouci dne 28. 4. 2017

.....

Poděkování:

Ráda bych poděkovala mé vedoucí práce Mgr. Lence Musilové, DiS. za její laskavý přístup, odborné vedení, cenné rady a připomínky. Velký dík patří rovněž prim. MUDr. Kateřině Špačkové za její vstřícnost a poskytnutí klinických dat ke kazuistikám.

Tato práce byla vytvořena za podpory projektu IGA PřF UP v Olomouci s názvem “Optometrie a její aplikace“, č. IGA_PrF_2017_003.

OBSAH

ÚVOD.....	5
1 CHARAKTERISTIKA RETINOBLASTOMU	6
1.1 VÝSKYT ONEMOCNĚNÍ.....	6
1.2 LATERALITA ONEMOCNĚNÍ.....	7
1.3 VĚK A POHLAVÍ NEMOCNÝCH	7
1.4 VZNIK ONEMOCNĚNÍ	7
2 KLINICKÝ OBRAZ RETINOBLASTOMU.....	9
2.1 KLINICKÁ MANIFESTACE ONEMOCNĚNÍ – SYMPTOMY.....	10
2.2 KLINICKÁ STÁDIA ONEMOCNĚNÍ.....	12
3 DIAGNOSTIKA RETINOBLASTOMU	15
3.1 DIAGNOSTICKÉ METODY	15
3.2 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA.....	17
4 LÉČBA RETINOBLASTOMU	19
4.1 CHIRURGICKÉ ŘEŠENÍ RETINOBLASTOMU.....	19
4.2 CHEMOTERAPIE.....	21
4.3 RADIOTERAPIE.....	23
4.4 NOVÉ TECHNOLOGIE V LÉČBĚ RETINOBLASTOMU	24
5 PROGNÓZA A SCREENING RETINOBLASTOMU	25
5.1 PROGNÓZA RETINOBLASTOMU	25
5.2 SCREENING JAKO PREVENCE RETINOBLASTOMU.....	26
6 KAZUISTIKY	30
ZÁVĚR	34
SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ	35
SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ A TABULEK	39

ÚVOD

Retinoblastom je nejčastější primární zhoubný nitrooční nádor v dětském věku, který vyrůstá z nezralých sítnicových buněk. Patří mezi nejzávažnější onkologické procesy dětské oftalmologie, je vysoce agresivní, rychle rostoucí, schopný zakládat vzdálená ložiska v těle. Může prorůstat do očnice, zrakového nervu nebo vytváří druhotná ložiska v mozku, kostní dřeni a kostech. Většinou se retinoblastom vyskytuje na jednom oku, ale může být i oboustranný. Bez léčby dítě umírá na následky onemocnění do 2 – 4 let od nástupu symptomů. Včasná diagnostika a odpovídající léčba jsou zásadními pro záchranu života dítěte. V současnosti dochází k výraznému zlepšení péče o pacienty, jsou zaváděny nové metody léčby a vytvářejí se mezinárodní skupiny specialistů, které se snaží poskytovat léčbu i v méně vyspělých oblastech, kde není žádné zdravotnické vybavení. I přes pokroky v moderní terapii a diagnostice je dnes retinoblastom zodpovědný za 1 % úmrtí dětí a 5 % dětské slepoty ve světě.

Přestože problematika dětských nitroočních nádorů patří do kompetence oftalmologů, optometrista jako zdravotnický pracovník by měl mít přehled o tomto závažném onemocnění postihující zrakový aparát. Proto se retinoblastomem v této práci zabývám.

V první kapitole je popsána základní charakteristika retinoblastomu, jeho výskyt, lateralita i vznik onemocnění. Hlavní část práce tvoří klinický obraz retinoblastomu, diagnostika, léčba, prognóza a screening. Poslední kapitola se věnuje ukázkám případových studií některých pacientů s tímto onemocněním.

Cílem mé bakalářské práce je především shrnutí současných poznatků o dětském nitroočním nádoru, informování o moderních technologiích léčby a upozornění na důležitost včasného rozpoznání retinoblastomu.

Text je doplněn o obrázky a tabulky vztahující se ke konkrétní problematice v jednotlivých kapitolách. Veškeré použité zdroje jsou uvedeny na konci práce v Seznamu použitých zdrojů.

1 CHARAKTERISTIKA RETINOBLASTOMU

Retinoblastom je nejčastější a nejzávažnější zhoubný nádor v dětské oftalmologii. Jedná se o primární maligní nitrooční nádor vznikající z nezralých sítnicových buněk – retinoblastů během vývoje sítnice. Často má tendenci se rozšiřovat, a to cestou očního nervu, krví ze sítnice či napadené cévnatky nebo i lymfatickým systémem, a vytvářet druhotná nádorová ložiska – metastázy. Bez léčby je prognóza na vyléčení prakticky nulová a dochází k úmrtí. Proto je pro záchranu dítěte důležitá správná včasná diagnostika a okamžitá léčba. [1, 2]

1.1 VÝSKYT ONEMOCNĚNÍ

V současnosti epidemiologická data ukazují jednotný výskyt retinoblastomu v celosvětové populaci s četností 1 nádor na 15 000 až 20 000 živě narozených dětí, což odpovídá asi 9 000 nových případů ročně. V České republice byla podle nedávných poznatků frekvence 1 : 12 500. Nejvíce retinoblastom zatěžuje oblasti s velkou populací a vysokou porodností, např. Asii nebo Afriku, kde je úmrtnost na toto onemocnění 40 – 70 % v porovnání s 3 – 5 % v Evropě, Kanadě a USA. [3]

Uvádí se, že retinoblastom zaujímá mezi dětskými zhoubnými nádory 3 %. Ale podle zahraničních onkologických studií je retinoblastom třetí nejčastější dětskou malignitou v oblasti hlavy a krku, a v prvních dvou letech života je dokonce nejčastějším zhoubným nádorem této oblasti.

Frekvence onemocnění se během posledních padesáti let výrazně zvýšila a v budoucnu se nejspíše může očekávat narůstající počet postižených dětí. Stoupá totiž procento přeživších (dnes díky moderním diagnostickým a léčebným metodám přežívá přes 90 % pacientů ve vyspělých zemích [4] – viz kap. 5) a jejich potomstvo tedy zvyšuje frekvenci abnormálního genu v populaci. V současnosti navíc dochází k celosvětovému přibývání radiačních zdrojů s mutagenním vlivem, který může mít také značný podíl na výskyt retinoblastomu.

[1]

1.2 LATERALITA ONEMOCNĚNÍ

Postižení zrakového orgánu může být unilaterální (jednostranné, u 60 – 70 % případů), nebo bilaterální (oboustranné, u 30 – 40 % případů). Zatímco příznaky unilaterálního retinoblastomu se objevují průměrně do stáří 18 měsíců, u bilaterálního se projevují už o rok dříve. Oboustranný retinoblastom má dále multifokální výskyt a závažnější průběh s horší biologickou predikcí, včetně vzniku pozdních letálních extraokulárních maligních nádorů (nejčastěji osteosarkomů). Navíc je u něj zaznamenán dědičný výskyt u rodinných příslušníků. Obvykle jde o postižení probíhající současně na obou očích s nesouměrnými nálezy nebo se jedná o postupný proces s postižením druhého oka až po letech. [1, 2]

1.3 VĚK A POHLAVÍ NEMOCNÝCH

Typický je nízký věk postižených dětí, protože retinoblastom patří mezi pravé embryonální nádory, což jsou nádory vyrůstající z nediferencovaných buněk. Počáteční symptomy se objevují již v prvních měsících života s vrcholem do konce druhého roku. Po čtvrtém roce se výskyt výrazně snižuje a u dětí starších 6 let je vzácný. Jde o nádor, který postihuje výhradně donošené děti, u předčasně narozených je nález retinoblastomu výjimkou a doposud je známý pouze jeden takový případ.

Retinoblastom postihuje stejně chlapce i dívky všech rasových skupin. Pohlaví tedy nemá vliv na vznik onemocnění a rozhodně ho nemůžeme řadit k základním diagnostickým faktorům.

[1, 2, 5]

1.4 VZNIK ONEMOCNĚNÍ

Etiologie nádoru je dědičná i nedědičná. Genetický podklad pro vznik retinoblastomu jedinec získává dvojnásobným způsobem. Jednak přenosem patologického genu od rodičů – tzv. *familiární*, dědičné neboli hereditární případy, nebo je tento gen výsledkem mutačního procesu – tzv. *sporadické* případy (viz Obr. 1).

Převážnou většinu retinoblastomů tvoří *nádory sporadické*, které vznikají na bázi:

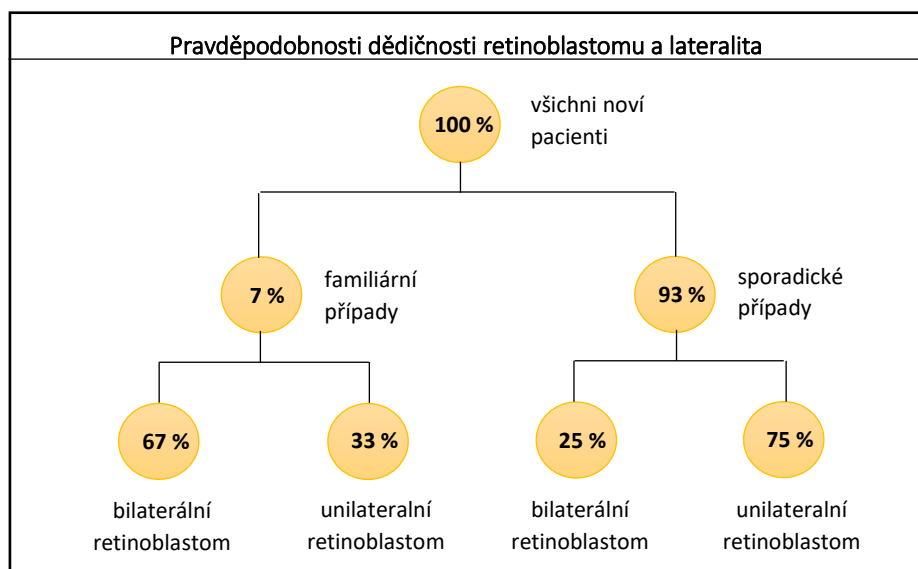
- *Somatické mutace* – (cca 93 – 95 % všech retinoblastomů) – abnormalita genu je lokalizována v buňkách sítnice a dál se nedědí; převážně unilaterální výskyt nádoru.
- *Germinální mutace* – (cca 10 – 20 % sporadických případů) – genetická abnormalita je přítomná v germinálních (zárodečných) buňkách gonád jednoho z rodičů při zachování normálního fenotypu (tj. pozorovatelných znaků organismu); jde o závažnější formu přenosnou na potomky; převážně bilaterální s velmi časným výskytem nádoru.

Zbývající část (cca 5 – 7 %) tvoří **familiární případy**, které odpovídají genetickým pravidlům autozomálně dominantní dědičnosti s vysokou penetrací (stupněm pronikání) až 90%. Typický je přímý přenos v několika generacích (někdy může být i některá přeskočena). Jedinci postižení familiárním retinoblastomem mají průměrně 40 % dětí narozených s tímto nádorem, 50 % zcela zdravých dětí a ve zbylých 10 % jde o tzv. přenašeče (fenotypicky normální nositele abnormálního genu).

V současné době se zvyšuje počet hereditárních (dědičných) případů, kam řadíme všechny familiární a určitou část sporadických nádorů (germinálních), celkem asi 40 %.

Retinoblastom je převážně samostatné onemocnění, u bilaterálních forem však může být spojený s jinými patologickými změnami, především s delecí (ztrátou) dlouhého raménka chromozomu 13. U dětí s tímto 13q-syndromem (písmenem q se označuje dlouhé raménko chromozomu) se vyskytují i jiné extraokulární abnormality, jejichž stupeň závažnosti je přímo úměrný velikosti chybějící části raménka chromozomu.

[1, 4]



Obr. 1: Pravděpodobnosti dědičnosti retinoblastomu a lateralita [2]

2 KLINICKÝ OBRAZ RETINOBLASTOMU

Retinoblastom začíná vyrůstat v embryonálním období jako okrouhlé šedobílé intraokulární ložiska s uzlovitým vzhledem. Jeho mikroskopická stavba se podobá neuroblastomu periferního nervového systému a meduloblastomu CNS (centrálního nervového systému). Všechny tyto nádory jsou vysoce maligní a objevují se v raném dětském věku, jsou velmi radiosenzitivní a dochází u nich ke kalcifikacím a k nekrotizacím. Buňky retinoblastomu pochází pravděpodobně z embryonálních zbytků kmenových neurálních buněk nebo retinoblastů. Typickým mikroskopickým znakem je tvorba tzv. rozet – růžicovité útvary vznikající nahromaděním malých nádorových buněk kolem cév.

Z makroskopického hlediska se klinický obraz vyvíjí ve třech formách:

- ***retinoblastoma endophytum*** - (až 66 %) nádor vyrůstá z vnitřní jaderné vrstvy sítnice a šíří se přímo do prostoru sklivce, kde je oftalmoskopicky dobře viditelný
- ***retinoblastoma exophytum*** - (cca 33 %) nádor vyrůstá ze zevní jaderné vrstvy sítnice a šíří se subretinálně (pod odchlípenou sítnicí)
- ***retinoblastoma diffusum*** - (jen 1 %) nádor souvisle postihuje celou sítnici, jde o vzácnou formu

Mezi významné charakteristické rysy retinoblastomu vztahující se ke klinickému obrazu také patří *multifokální výskyt nádoru* – obvykle se vytváří několik stejných ložisek nebo jedno větší a více menších v okolí. Dále dochází i k *postižení zřetivého nervu*, kudy se může nádor rozšířit do subarachnoidálního prostoru (tj. do prostoru mezi měkkou plenou mozkovou a pavoučnicí – arachnoideou), což vede k letálním následkům.

U exofytických nádorů dochází zase k *choroidální invazi*, což se klinicky vyznačuje rychlým růstem nádoru během dnů až týdnů. Podle nejnovějších studií [6] bylo zjištěno, že u pacientů s retinoblastomem s prodlouženou dobou trvání příznaků (> 6 měsíců) je třikrát větší riziko vzniku masivní choroidální nádorové infiltrace.

[1, 4]

2.1 KLINICKÁ MANIFESTACE ONEMOCNĚNÍ – SYMPTOMY

Klinická manifestace nádoru je většinou viditelná až v pokročilejším stádiu onemocnění. Přičemž nejčastějším vnějším projevem je leukokorie nebo strabismus. Z klinického hlediska má retinoblastom následující prvotní příznaky (viz tab. 1). [4]

Tab. 1: Symptomatologie retinoblastomu [1, 4]

<i>Symptomy:</i>	<i>Procento výskytu:</i>
<i>Leukokorie</i>	56 %
<i>Strabismus</i>	20 %
<i>Glaukom</i>	7 %
<i>Pokles nebo ztráta vidění</i>	5 %
<i>Iniciální nález na očním pozadí</i>	3 %
<i>Zánět očnice</i>	3 %
<i>Jednostranná mydriáza</i>	2 %
<i>Heterochromie duhovky</i>	1 %
<i>Ostatní</i>	3 %

Nejčastějším prvotním příznakem je **leukokorie** (viz Obr. 2), neboli šedobílý až žlutavý zornicový reflex (tzv. amaurotické kočičí oko), který je vyvolán odrazem světla od bílého nitroočního nádoru, nebo od odchlípené sítnice (u exofytického růstu). V normálním případě u zdravého jedince je světlem vyvolán červený reflex, což znamená, že optická média jsou transparentní a světlo je odráženo od prokrvené sítnice a cévnatky (viz Obr. 3). [1, 4, 7]

Vzniká-li nádor v makulární oblasti (tj. místo žluté skvrny), na vyvolání leukokorie stačí, aby měl malý průměr (cca 3 – 4 papilárního diametru – PD). Naopak vyrůstá-li v periférii sítnice, musí mít při nerozšířené zornici mnohem větší rozměry, aby leukokorii vyvolal. Proto je důležité provádět vyšetření v celkové anestezii a v dokonalé mydriáze (tj. rozšířené zornici). [1, 4]



Obr. 2: Bilaterální leukokorie jako důsledek retinoblastomu [2]
Bílý pupilární reflex viditelný na obou očích.

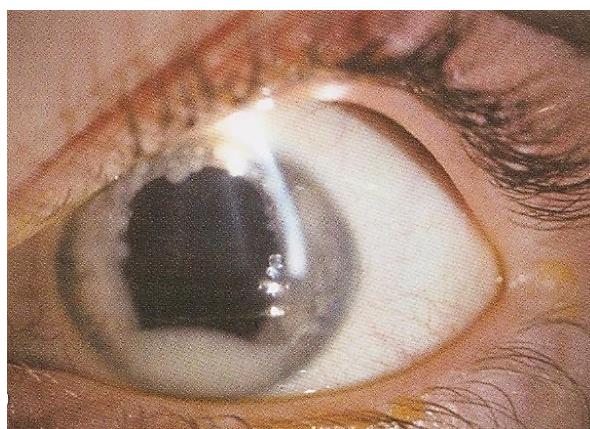


Obr. 3: Rozdíl mezi bílým a červeným pupilárním reflexem. [8]
Levé oko dítěte je v pořádku, na pravém oku viditelná leukokorie.

Druhým nejčastějším projevem retinoblastomu je **strabismus** neboli šilhání. Může být přítomná jak esotropie (zjevný konvergentní strabismus) cca 9 %, tak i exotropie (zjevný divergentní strabismus) cca 11 % případů. [5] Příčinou je porucha způsobená nádorem anebo ztráta funkcí oka. Velmi často se vyskytuje, vyrůstá-li tumor v centrální části sítnice. U každého dítěte se strabismem a nedostatečnou fixací oka je třeba mít na paměti, že příčinou může být retinoblastom. Na vyloučení nebo potvrzení tohoto původu je nevyhnutelné dokonalé vyšetření očního pozadí v dostatečné mydriáze.

Někdy může být prvním projevem pseudohypopyon (tj. nahromadění nádorových buněk na dně přední oční komory způsobujících zánět - viz Obr. 4) s následnou iritací uvey, proto jsou děti často dlouhodobě léčené pro uveitidu. Objevuje se i zvýšený nitrooční tlak způsobující sekundární glaukom. Tyto případy, ale také krvácivé manifestace, jsou tzv. *maskující syndromy retinoblastomu*.

U rozsáhlých nekrotických nádorů mohou vznikat těžké *endoftalmitidy* až *panoftalmitidy*, někdy i *orbitocelulitidy* (tj. záněty očnice).



Obr. 4: Duhovkové noduly a pseudohypopyon [11]

Porucha zrakových funkcí zůstává vzhledem k nízkému věku dětí dlouho nezjištěna a při rutinním vyšetření se nádor objeví zřídka.

Jednostranná mydriáza je nápadnější spíše u rozsáhlých exofyticky rostoucích nádorech s úplným odchlípením sítnice.

Změna barvy duhovky (*heterochromie*) – tmavší zbarvení vzniká po předcházejících krváceních do přední oční komory, nebo může být důsledkem masivnější duhovkové rubeózy (tj. zčervenání způsobené neovaskularizací). [2]

Ostatní klinické projevy se českými i zahraničními studii považují za velmi vzácné až raritní a obvykle jsou spojovány s pokročilým stádiem onemocnění. Mezi atypické manifestace patří již zmiňované spontánní krvácení do přední oční komory (*hyphema*), *nystagmus* a někdy i *duhovkové noduly* (bělavé skvrny – viz Obr. 4). [9]
[1, 4, 10]

2.2 KLINICKÁ STÁDIA ONEMOCNĚNÍ

První *klasifikace Reeseova-Ellsworthova (R-E)* z roku 1950 byla vytvořena v době, kdy základem léčby retinoblastomu byla radioterapie, a sloužila k určování prognózy přežití. Vzhledem k současným poznatkům klinického vývoje a prognózy jednotlivých stádií retinoblastomu je pro léčbu vhodnější *klinicko-patologická klasifikace*, používaná od 80. let minulého století, která dělí stádia nádoru do čtyř skupin:

Stádium I. – nádor (monofokální nebo multifokální) zasahuje pouze sítnici:

- a) jeden kvadrant (odpovídá I. - III. stádiu podle R-E)
- b) dva kvadranty (přibližně IV. stádium podle R-E)
- c) více jak 50 % sítnice (V. stádium podle R-E)

Stádium II. – nádor (monofokální nebo multifokální) zasahuje oční bulbus:

- a) šíření nádoru do sklivce
- b) invaze nádoru do papily zrakového nervu
- c) prorůstání do cévnatky
- d) prorůstání do n. opticus za lamina cribrosa (tj. ploténka kosti čichové)
- e) vrůstání do sklerálních emisárií, do řasnatého tělíska nebo do přední komory

Stádium III. – extrabulbární šíření nádoru

- a) postižení n. opticus i za místem přetětí nervu po enukleaci
- b) prorůstání sklérou do očnice
- c) jako a) + subarachnoidální šíření
- d) jako b) + subarachnoidální šíření

Stádium IV. – vzdálené metastázy

- a) prorůstání do CNS (ložiska v mozku, nádorové buňky v likvoru)
- b) hematogenní metastázy v měkkých tkáních nebo ve skeletu
- c) metastázy v kostní dřeni

Retinoblastomy ve stádiu I. a II. (bez propagace mimo oční bulbus) jsou ještě léčitelné oftalmologem. Všechny ostatní stádia vyžadují spolupráci oftalmologa, onkologa a radioterapeuta. Uvedená klasifikace ukazuje možnosti růstu retinoblastomu, cesty jeho šíření a vysokou biologickou závažnost pozdní nebo nedostatečné léčby.

[1, 4, 10]

Pro zjednodušení stádií a předpovídání výsledků léčby vznikl v roce 2003 v Paříži nový klasifikační systém – *Mezinárodní klasifikace pro retinoblastom (ICRB)*, který nahradil Reeseovu-Ellsworthovu klasifikaci. Využívá se hlavně k predikci úspěšnosti léčby chemoredukci (viz kap. 4.2). Popisuje velikost nádoru, jeho umístění a rozsev („seeding“) nádoru do okolních struktur. [12, 13]

Klasifikace dělí stádia retinoblastomu do pěti skupin:

Skupina A – velmi nízké riziko – malý nádor:

Retinoblastom ≤ 3 mm v bazálním rozměru nebo tloušťce

Skupina B – nízké riziko – větší nádor:

Retinoblastom > 3 mm v bazálním rozměru nebo tloušťce nebo:

- a) lokalizace nádoru v makule (≤ 3 mm k foveole)
- b) lokalizace nádoru těsně vedle papily ($\leq 1,5$ mm od terče n. opticus)
- c) subretinální tekutina (≤ 3 mm od okraje nádoru)

Skupina C – mírné riziko – lokální rozsev:

- a) subretinální seeding ≤ 3 mm od nádoru
- b) sklivcový seeding ≤ 3 mm od nádoru
- c) subretinální i sklivcový seeding ≤ 3 mm od nádoru

Skupina D – vysoké riziko – difúzní rozsev:

- a) subretinální seeding > 3 mm od nádoru
- b) sklivcový seeding > 3 mm od nádoru
- c) subretinální i sklivcový seeding > 3 mm od nádoru

Skupina E – velmi vysoké riziko – rozsáhlý retinoblastom:

- a) zabírá > 50 % oční koule
- b) neovaskulární glaukom
- c) neprůhledná optická média kvůli krvácení do přední komory, sklivce nebo do subretinálního prostoru
- d) invaze do n. opticus za lamina cribrosa, do choroidey (> 2 mm), skléry, očnice nebo přední komory

[14]

3 DIAGNOSTIKA RETINOBLASTOMU

Klinický obraz s podezřením na oční malignitu patří mezi nejzávažnější problematiky oftalmologie dětského věku. Diagnostika závisí především na klinických projevech retinoblastomu, pro které jsou indikovány povinné a fakultativní diagnostické postupy. [4] Velkým přínosem je ultrazvukové vyšetření, počítačová tomografie, magnetická rezonance a vysoce informativní jsou i hodnocení LDH (laktátdehydrogenázy) v komorové vodě. Tyto metody umožní velmi dobře odlišit heterogenní skupinu postižení, tzv. pseudogliomů, které napodobují retinoblastom leukokorií. [5]

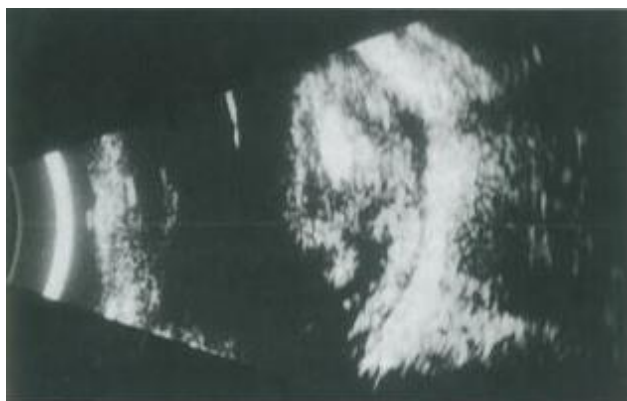
3.1 DIAGNOSTICKÉ METODY

Mezi povinné diagnostické metody patří:

Oftalmoskopie – potvrzuje diagnózu při endofytickém růstu retinoblastomu a je nejdůležitější metodou diagnostiky. Jedná se o vyšetření očního pozadí buďto přímo – oftalmoskopem, nebo nepřímo pomocí speciálně upraveného zdroje světla a přídatné čočky kladené do blízkosti oka. [15] Přímá a nepřímá oftalmoskopie poskytuje základní informace ještě před stádiem leukokorie, umožňuje odlišit endofytickou formu od exofytické, její rozsah a velikost tumoru. Většinou je však nádor rozpoznán až ve fázi, kdy vyplní sklivcovou dutinu. Tyto případy jsou cca v 50 % doprovázeny sekundárním zvýšením nitroočního tlaku a ve více než 1/3 případů různě intenzivní neovaskularizací duhovky. Proto vedle oftalmoskopie má v diagnostice významné místo i tonometrie a biomikroskopie předního segmentu oka. [4, 10]

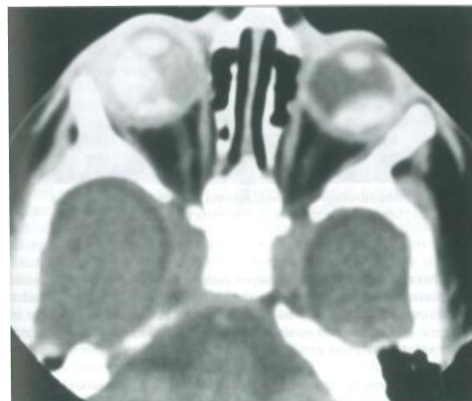
Ultrazvuková echografie – v A i B módě může prokázat přítomnost solidní nádorové masy (viz Obr. 5) nebo sekundární amoce (tj. odchlípení) sítnice se zachycením a verifikováním vysoce echogenních kalcifikací v nádoru. [10] Pomocí A-módu jsou detekovány délkové poměry v oku. B-mód podává prostorovou informaci o oku. [16]

Počítačová tomografie (CT) – umožňuje stanovit nádorovou denzitu (tj. hustotu), její rozsah, velikost a vztah zvláště k papile zrakového nervu. Dále potvrzuje a určuje množství vysoce signifikantních vápenatých usazenin v tumoru. Zatímco fyziologická denzita sklivce je 10 - 20 HU (Hounsfieldových jednotek), nádorové útvary jsou denzní při více jak 60 HU a kalcifikace (viz Obr. 6) charakteristické pro retinoblastom přesahují 100 HU (až 600 HU). [1, 10]



Obr. 5: B – mód ultrasonografie retinoblastomu [2]

Solidní nitrooční nádorová masa v zadní části obsahující pevné částice způsobené kalcifikací.



Obr. 6: CT bilaterálního nitroočního retinoblastomu [2]

Intraokulární masy se jeví světle kvůli kalcifikaci uvnitř nádoru.

Magnetická rezonance (MR) – významně diferencuje chorobné nádorové změny i přítomnost lipidních nitroočních substancí (např. u Coatsovy choroby – viz kap. 3.2). Hlavní význam má v diagnostice intrakraniálního (tj. nitrolebečního) šíření tumoru, nelze jí však zobrazit typické nádorové kalcifikace. [10]

Mezi fakultativní diagnostické postupy patří:

Enzymologické vyšetření LDH v komorové vodě a séru je bezpečné a užitečné diagnostické vyšetření. LDH je enzym, který se v pokročilém stádiu retinoblastomu vyskytuje v jeho buňkách, a difunduje do přední komory, kde je ho možné odebrat, přičemž se zjišťuje výrazně vyšší koncentrace než v séru, což je pro retinoblastom charakteristické. K uvolnění tohoto glykolytického enzymu dochází při nekrotických změnách, které jsou specifickým doprovodným znakem retinoblastomu. [1, 4, 10]

Fluorescenční angiografie – je přínosem hlavně při recidivách tumoru, při hodnocení změn ve stádiu jizvení nádoru během léčby. Kontrastní látkou je fluorescein, který se po aplikaci do krve kumuluje uvnitř retinoblastomu a fluoreskuje. [4, 10, 15]

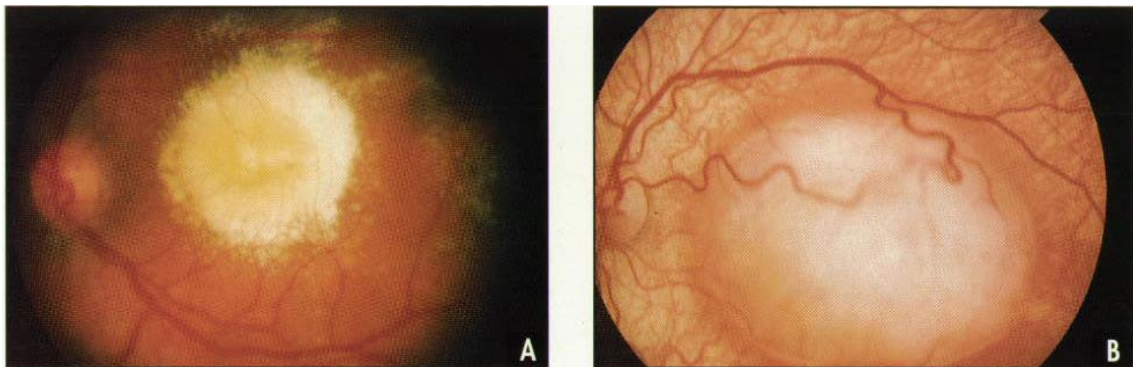
Vyšetření kostní dřevě a mozkomíšního moku – mají význam při podezření na prorůstání nádoru do zrakového nervu nebo při známkách extraokulárního šíření. Rozsah infiltrace optického nervu předurčuje i riziko vzniku metastáz. [1, 4]

Biopsie tenkou jehlou – je spojena s rizikem transsklerálního šíření nádoru, proto se v diagnostice nedoporučuje. Používá se pouze, pokud nebylo možné přesvědčivě dospět k diagnóze jinými metodami. Preferuje se transsklerální a transiridický přístup do tumoru. [4]

3.2 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

V diferenciací diagnostice je třeba odlišit tento maligní nádor od ostatních nitroočních onemocnění, které by mohly retinoblastom napodobovat. Převážně jde o obraz leukokorie a nespecifických granulomatózních změn na očním pozadí s různým rozsahem. [4]

Nejzávažnějším onemocněním s podobnými příznaky je **Coatsova choroba** – jedná se výlučně o jednostranné onemocnění postihující hlavně chlapce ve věku 5 – 10 let, tedy ve věkové skupině vyšší než je primární incidence retinoblastomu a nevyskytuje se familiárně. Může se projevit sníženou zrakovou ostrostí postiženého oka, strabismem či leukokorií. [11] Hlavními klinickými znaky jsou teleangiektázie, což je seskupení drobných rozšířených cév, a výrazné žluté exsudáty (tj. výpotky – viz Obr. 7) lokalizované spíše v periférii sítnice. V pokročilé fázi onemocnění dochází k amoci retiny a vzniku typických lesklých krystalů cholesterolu. Sonograficky je nižší reflektivita jako u retinoblastomu, na CT vyšetření nenacházíme kalcifikace, vysokou hodnotu má MR vyšetření, které potvrzuje výskyt charakteristických lipidních substancí. [10]



Obr. 7: Makulární změny [17]

Coatsova choroba - hustý shluk žluté exsudace na zadním pólu. (A) Makulární retinoblastom – bílý tumor s pravidelně rozšířenými sítnicovými cévami, které ho vyživují. Není zde exsudace. (B)

Larvální Toxokaróza také může napodobovat retinoblastom sníženou zrakovou ostrostí, leukokorií, zčervenáním a strabismem. [18] Její příčinou je larva psí škrkavky *Toxocara canis*. Vyskytuje se ve dvou formách, buď jako granulom na zadním pólu oka, nebo jako klinický obraz uveitidy s výraznou reakcí ve sklivci. Při oftalmoskopickém vyšetření má larvální toxokaróza dva důležité znaky, kterými se odlišuje od retinoblastomu: a) třpytivě bílé jádro uprostřed granulomu; b) dlouhé šedožluté napřímené pruhy z oblasti granulomu do dutiny sklivce. K diagnóze přispívá vyšetření zvýšené hladiny specifických protilátek metodou ELISA (tj. enzymová imunoanalýza) a hodnocení specifických protilátek IgE (tj. imunoglobulinů typu E). [1, 10, 11]

Perzistence primárního hyperplastického sklivce (PHPV – Persistent Hyperplastic Primary Vitreous) – představuje jednu z nejtěžších forem při diferenciální diagnostice. Jedná se o vrozenou, nedědičnou a výlučně jednostrannou anomálii. Klinicky nacházíme šedavou membránu ležící za čočkou s následnou leukokorií. PHPV je charakterizované mikroftalmem, časným zakalením čočky a vyčnívajícími ciliárními výběžky, které u retinoblastomu nenajdeme. Stejně tak nejsou přítomny kalcifikace. [1, 19]

Retrolentální fibroplazie (5. stádium retinopatie nedonošených - ROP - Retinopathy of Prematurity) – jde o závažné onemocnění oka týkající se nedonošených dětí v inkubátorech v poporodním období. Retinoblastom se ale u předčasně narozených dětí nevyskytuje (viz kap. 1.3), proto je anamnéza nedonošenosti při diferenciální diagnostice velkým usnadněním. V pokročilém stádiu ROP může docházet k leukokorii vzhledem k výskytu hutné retrolentální membrány (tzn. umístěné za čočkou). [1, 10]

Retinocytom – je benigní velmi vzácná varianta retinoblastomu s výskytem přibližně 1 nádor na 30 retinoblastomů spíše u adolescentů a dospělých. Je charakterizován jako menší hladký kulovitý nádor, který postupně spontánně kalcifikuje. V retinocytomu by neměla být patrná mitotická aktivita ani invazivní prorůstání. Z dalších nitroočních nádorů mohou retinoblastom napodobovat např. **diktyom**, **gliom zřakového nervu** s nitrooční propagací, **retinální astrocytom** a **juvenilní uveální xantogranulom**. [1, 4, 11]

Z diferenciálně-diagnostického hlediska je třeba zmínit dnes již vzácnou **metastatickou endoftalmitidu**, která vytváří žlutobílou neprůsvitnou tkáň za čočkou, dále pak **sklivcové změny pro proběhlém krvácením** s formací masivní retinální fibrózy, nebo změny navozující obraz leukokorie např.: **fibrae medullares**, **choroidální kolobomy**. [1]

4 LÉČBA RETINOBLASTOMU

Léčba retinoblastomu je v současnosti komplexní a zahrnuje celou řadu metod striktně použitelných podle klinického stádia tumoru. [4] Mezi faktory ovlivňující výběr vhodné léčby dítěte patří: velikost nádoru či nádorů, umístění nádoru, lateralita, vidění postiženého oka nebo vidění oka zdravého (při jednostranném onemocnění). Dále jsou to různé oční problémy, jako odchlípení sítnice, krvácení do sklivce, neovaskularizace duhovky či sekundární glaukom. V neposlední řadě je třeba brát v úvahu věk a celkový zdravotní stav dítěte, stejně tak osobní preference rodičů. [2]

Primárním cílem léčby je zachránit životy pacientů. Zachování zraku postiženého oka je důležité, avšak druhotné.

Způsoby léčení retinoblastomu lze rozdělit do čtyř skupin:

- a) chirurgie
- b) chemoterapie
- c) radioterapie
- d) nové technologie

[20]

4.1 CHIRURGICKÉ ŘEŠENÍ RETINOBLASTOMU

K chirurgickým metodám patří:

Enukleace (tj. odstranění bulbu) – tato léčba se používá zejména u dětí s jednostranným nádorem nebo při velmi pokročilém oboustranném postižení, u kterého nepomáhá konzervativní léčba. Indikací je rozsáhlý nádor minimálně v terminálním stádiu bez extraokulárního šíření, při kterém tento radikální postup představuje život zachraňující zákrok.

Při rozsáhlém bilaterálním retinoblastomu se obvykle horší oko odstraní a méně postižené druhé oko se léčí tak, aby se nádor zničil, ale zachovala se co největší část vidění. V extrémních nevyhnutelných případech se provádí enukleace obou očí. Pro správné provedení enukleace je nutno odebrat alespoň 6 mm optického nervu

za bulbem, aby nedošlo k dalšímu šíření. Tato metoda se provádí už od roku 1986 a je indikována asi u 2/3 případů.

[1, 2, 4]

Exenterace bulbu – neboli operační odstranění celého obsahu očníce včetně očních víček, okolní kůže, měkkých a vazivových tkání oka. [19] Jde o nevratný zákrok, který z kosmetického a estetického hlediska deformuje obličej. Dovoluje-li to charakter afekce, je vhodné pokusit se o zachování víček.

Tato metoda je velmi zastaralá a používá se jen při zjištění nádoru v orbitě a bývá doplněna o radioterapii očníce a systémovou chemoterapii.

[1, 4, 20]

Laserová fotokoagulace – jde o princip fototermální reakce, při které dochází k absorpci záření pigmentem tkáně, což způsobí její ohřev (koagulace krve nebo kolagenu). [21] Fotokoagulace se provádí pomocí laseru a je indikována u malých nádorů do 5 mm s tloušťkou do 3 mm, při lokalizaci dále než 5 mm od foveoly.

Laser o příslušné vlnové délce při dané síle způsobí téměř okamžitě zblednutí cílové tkáně. [2] Dnes se používá buď argonový laser, který prochází přes pupilu a kontaktní čočku, nebo diodový laser prostupující transpupilárně přes nepřímý oftalmoskop a čočku s 20 D (dioptriemi).

Cílem léčby je přerušit krevní zásobení nádoru tak, aby vznikla atrofická chorioretinální jizva. Doporučují se zásahy se střední intenzitou a delším trváním. Léčba se může přibližně po měsíci opakovat. Není však vhodné koagulovat přímo nádor, protože při narušení jeho membrány by došlo k uvolnění živých nádorových buněk do sklivce.

[4]

Transpupilární termoterapie (TTT) – je založena na zvýšení teploty v nádoru (cca 42 – 60 °C), která ho postupně likviduje. K tomu se používá infračervený laserový paprsek o vlnové délce 810 nm. Indikací jsou malé nádory (do 3 mm) umístěné na zadním pólu oka, bez jakéhokoli šíření do sklivce. [2, 4, 20]

Kryoterapie – léčebná metoda, která destruuje cílenou nitrooční tkáň pomocí mrazu. V místě, kde skléra překrývá nádor, se přiloží kryosonda a pomocí nepřímé oftalmoskopie se pozoruje její pozice. Jakmile je hrot sondy umístěn v místě nádoru, oftalmolog aktivuje sondu, která nádor ochladí až na teplotu – 80 °C, kdy je viditelné zblednutí tumoru. Poté se sonda deaktivuje a celý proces se opakuje (2 – 3 krát). Tato léčba se doporučuje při nádorech velkých jako při laserové terapii. [2, 4]

Chemotermoterapie – skládá se z kombinace TTT a chemoterapie. Pacientovi je intravenózně podána karboplatina (560 mg/m^2) a následně je realizována termoterapie. Intenzita energie a trvání závisí na velikosti tumoru a klinické odpovědi. Po 8 dnech se chemoterapie opakuje samostatně. Tento cyklus se zopakuje 1 – 6 krát každých 28 dní. [4]

Podle laboratorních a klinických poznatků mají kombinované terapie větší lokální destruktivní účinky než stejné léčebné metody prováděné postupně v různých časových úsecích. [2]

4.2 CHEMOTERAPIE

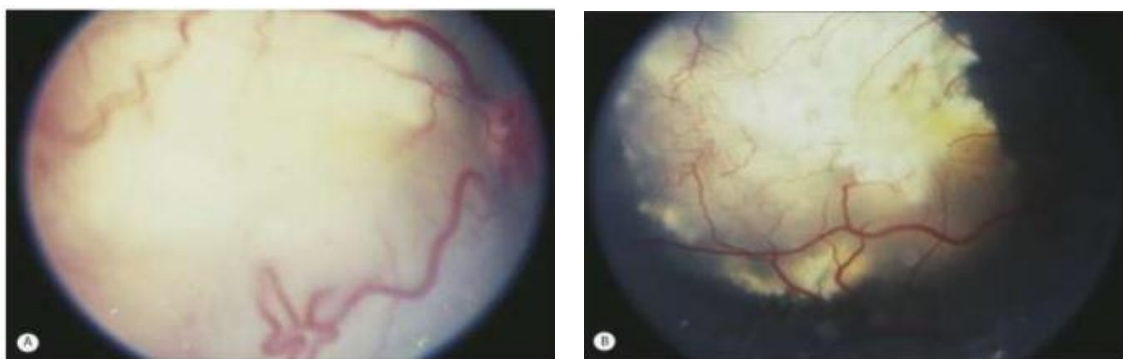
Chemoterapie je v současné době primární terapeutickou volbou u většiny dětí s bilaterálním retinoblastomem nebo se používá jako počáteční léčba dětí s unilaterálním onemocněním, u kterých se předpokládá záchrana postiženého oka. Dále také u nádorů v makulopapilární oblasti a při multifokálních ložiskách (nádory jsou již velké a nemohou být léčeny pouze lokální terapií) [2, 19, 22]

Chemoterapie se používá u následujících způsobech léčby retinoblastomu:

Chemoredukce – je indikována u II. klinicko-patologického stádia (viz kap. 2.2). V současnosti nejběžnější léčebný chemoterapeutický předpis zahrnuje vinkristin, etopozid a karboplatinu. Využitím této kombinace léčiv se dosáhne tzv. chemoredukce nádoru (intravenózně podané léky působí přímo na tumor a likvidují ho), což vede k zachování vidění a předejití enukleace. Dojde ke snížení velikosti nádoru a pomocí lokální terapie (fotokoagulace laserem, kryoterapie, TTT,...) k úplnému odstranění. Pro redukci nádoru je zapotřebí 2 – 6 cyklů chemoterapie (viz Obr. 8).

Podle *Shields et al.* [12] byla dosažena 100% úspěšnost při chemoredukci u skupiny A (ICRB klasifikace - viz kap. 2.2), 93% skupiny B, 90% skupiny C a 47% skupiny D. Skupina E se obvykle řeší enukleací.

V posledních letech se chemoredukce používá jako nejdůležitější konzervativní léčba, ale sama jen zřídka stačí na úplné zničení tumoru, a zpravidla u ní dochází k rekurenci – tj. k opětovnému vzniku nádoru. Bylo zjištěno, že retinoblastom se může znovu objevit u 23 % pacientů po ročním sledování a u 24 % pacientů sledovaných 5 let. [4, 22]



Obr. 8: Léčba retinoblastomu chemoterapií.

Makulární retinoblastom před léčbou (A). Stejný nádor po dvou cyklech chemoterapie při užívání vinkristinu, etopozidu a karboplatiny (B).[23]

Další možností léčby retinoblastomu je lokálně podávaná chemoterapie, a to buď intraarteriálně (do arteria oftalmica), intravitreálně, nebo periokulárně. Cílem těchto nových metod je zvýšit pronikání léčiv do nitroočního nádoru a snížit systémové nežádoucí účinky chemoterapeutik. [13, 14]

Intraarteriální chemoterapie (IAC) – byla vyvinuta v Japonsku (Kaneko A. a Suzuki S.), jako terapie, která má umožnit zachování postiženého oka u retinoblastomu šířícího se do sklivce. Podle ICRB klasifikace je vhodná pro skupiny D a E. IAC se dnes provádí v řadě center ve Spojených státech i po celém světě a zdá se být rozumnou volbou pro vybrané pacienty.[13]

Intravitreální chemoterapie (IVC) – tato metoda byla dříve spíše odmítána pro riziko rozsevu nádoru kvůli nitroočnímu zásahu. Po řadě testování bylo zjištěno, že melfalan je nejvíce citlivé chemoterapeutické činidlo pro retinoblastom a v léčbě sklivcového rozsevu má slibné výsledky. U studie vedené Munier et al., při které bylo léčeno 23 očí s aktivním vitreálním rozsevem, byla dosažena záchrana oka u 87 % případů při průměrné době sledování 2 roky. [24]

Periokulární chemoterapie (POC) – injekce karboplatiny podaná periokulárně je dnes používaná jako doplňková léčba intravenózní chemoterapie, vhodná pro skupiny D a E (IRCB) s rozsevem do sklivce. Podle Honavar et al. (2005) studie ukázala, že díky POC došlo k záchraně oka u 70 % pacientů s difúzním sklivcovým rozsevem. [23]

4.3 RADIOTERAPIE

Retinoblastom je také radiosenzitivní nádor. Mezi radioterapeutické metody patří:

Externí radioterapie – neboli zevní radiační léčba je jedna z prvních léčebných postupů. Do roku 1986 byla používána pro všechny bilaterální retinoblastomy bez ohledu na histologické prorůstání nádoru s cílem zničit tumor. Dnes je indikována u pokročilých stádií retinoblastomu, hlavně při rozsevech nádoru do sklivce (stádium II.), nebo jako poslední možnost před enukleací. Nejvhodnější je léčba v rozdělených dávkách, při celkové dávce 35 – 40 Gy (Gray = J/kg), přičemž je nutné chránit čočku, pokud je to možné. [4, 10]

Vnější radiační léčba je sice účinná, ale jejím užíváním se zdvojnásobuje riziko vzniku sekundárním malignit. Většinu neoplazmat tvoří osteosarkom (37 %), sarkom měkkých tkání (7 %) a melanom kůže (7%). Největšímu riziku jsou vystaveni děti do 1 roku s dědičnou formou onemocnění. [4]

Brachyterapie – znamená radiační léčbu episklerálními aplikátory. Jde o lokální aplikaci ionizujícího záření, ke které se používají β (^{106}Ru) a γ (^{192}Ir , ^{125}I) zářiče uzavřené ve speciálních aplikátorech. Je indikována u periferně lokalizovaných nádorů s průměrem do 15 mm a výškou do 10 mm. Tato léčba představuje chirurgickou implantaci radioaktivního aplikátoru, vhodné velikosti a síly, na skléru překrývající nádor, následně je tu ponechán dostatečnou dobu (obvykle 2 – 5 dní) a poté vyjmut. Brachyterapie (viz Obr. 9) zasahuje jen oblast lokalizace nádoru, není spojena se vznikem sekundárních maligních nádorů, a proto je vhodnější než externí radioterapie. V současnosti se používá při kontraindikaci chemoterapie nebo při nádorových recidivách. [4, 10, 23]



Obr. 9: Brachyterapie retinoblastomu. [11] Před léčbou (a). Po brachyterapii má nádor vzhled „zrajícího sýru“ (z angl. 'cottage - cheese') (b).

4.4 NOVÉ TECHNOLOGIE V LÉČBĚ RETINOBLASTOMU

Genová terapie – je do budoucna novou možností léčebného postupu, jejíž cílem je nahradit poškozené nebo chybějící geny plně funkčními geny. Lze toho dosáhnout úpravou genomu (tj. soubor všech genů organismu [15]) tak, že se do něj pomocí fágů zabudují geny, které určují požadovanou vlastnost a které byly v původním genomu poškozené. Při tomto postupu však vznikají dva hlavní problémy – syntéza potřebného genu a jeho přetransformování do genetické výbavy vhodné hostitelské buňky. Tímto procesem je pak postupně dosaženo atrofie nádoru. [4]

Genová léčba v současnosti patří k nejvýznamnějším výsledkům molekulární biologie a genového inženýrství v medicíně. Výzkum v České republice v oblasti genové terapie dosáhl značných pokroků, ale do klinických studií se řadí spíše jen u onkologických pacientů. [25] Od roku 2008 platí v ČR vyhláška [26], která povoluje v humánní medicíně přípravky založené na nejnovějších biotechnologiích, ale musí být připraveny podle Správné výrobní praxe a projít kontrolou Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Zájem o genovou léčbu ze strany klinických lékařů i široké veřejnosti stoupá, proto je možné v průběhu několika let očekávat její větší zařazení do klinické praxe. [27]

Léčba pomocí nanotechnologie – využití nanočástic v protinádorové terapii je zatím v prvopočátcích. Nanočástice slouží k cílenému intraokulárnímu podání léčiva s prodlouženým uvolňováním účinné látky. Testovány jsou například různé injekce nanočástic s prodlouženým uvolňováním obsahující chemoterapeutika (karbolatina, topotekan). V současnosti jsou hodnoceny výsledky aplikace topotekanu do suprachoroidálního prostoru (tj. mezi cévnatkou a sklérou) pomocí mikrojuhly. Suprachoroidální injekce potenciálně umožňuje cílené podání léčiv s minimálním rizikem extraokulárního šíření. [13]

Tab. 2: Sumarizace léčebných postupů u retinoblastomu podle jeho velikosti [4, 11]
(dle ICRB klasifikace – viz kap. 2.2)

Skupina	Metoda léčby
Skupina A	fotokoagulace, kryoterapie, TTT, chemoterapie
Skupina B	+ chemoterapie, externí radioterapie, brachyterapie
Skupina C	+ všechny kombinované metody
Skupina D	+ genová terapie
Skupina E	+ enukleace
Orbitální růst	+ exenterace orbity
Vzdálené metastázy	chemoterapie + radioterapie

5 PROGNOZA A SCREENING RETINOBLASTOMU

Míra přežití nádoru, který je nejčastější primární oční malignitou v dětství, se v průběhu let výrazně zvýšila. Ještě v roce 1897 přežívalo pouze 13 % dětí o 30 let později už 30 %, kolem roku 1960 už přes 70 % a v současné době díky včasné a správné diagnostice přežívá více než 90 % dětí ve vyspělých zemích s pokročilým zdravotnictvím. Další možné zlepšení lze předpokládat jen při včasné diagnostice (při účasti pediatrů) a při správné spolupráci očních lékařů, onkologů, radioterapeutů a dalších specialistů na vhodných pracovištích s dostatečným vybavením. [1]

Pokud je nádor přítomen pouze uvnitř oka, šance na úplné vyléčení dosahuje téměř 100 %. Ale celkové přežití však nemusí znamenat dobrou kvalitu života pacientů, proto mezi další cíle onkologů a oftalmologů patří prevence ztráty postiženého oka, zachování co nejlepších zrakových funkcí a zajištění co nejlepší kvality života po ukončení onkologické léčby. [31]

5.1 PROGNOZA RETINOBLASTOMU

V současnosti klinická onkologie požaduje u všech nádorů (tedy i u retinoblastomu) prognostický odhad, který se odvíjí od míry diferenciacie nádoru a od známky jeho pokročilosti a případné propagace do okolních anatomických struktur.

Jednoznačně lze prognózu retinoblastomu určit *ze stádia onemocnění*, přičemž horší prognózu má bilaterální výskyt. Pozdní duplicitní malignity u úspěšné vyléčených oboustranných retinoblastomů představují velmi negativní faktor v předpovědi onemocnění – jedná se o neléčitelné osteosarkomy. Je-li však nádor zachycen v časném stádiu je prognóza velmi příznivá. Například u studie 153 dětí s retinoblastomem v Brazílii [28], 80 (52 %) pacientů bylo léčeno do 6 měsíců od nástupu příznaků (včasná diagnóza) a 73 (48 %) pacientů léčených po 6 měsících od nástupu příznaků (pozdní diagnóza). Míra přežití 3 roky byla 82 % u včasné diagnózy ve srovnání 44 % u pozdně diagnostikovaných. Z toho vyplývá, že skupina s pozdní diagnózou měla horší prognózu a zároveň vykazovala větší tendenci extraokulárního šíření nádoru.

Z histologického hlediska má vliv na prognózu *diferenciace buněk nádoru* (tj. vyzrálост, rozlišení). Prognosticky příznivější se jeví vyšší diferenciace nádoru, naopak nižší diferenciace je považována za prognosticky nepříznivý znak.

Dále lze prognózu určovat podle případných *projevů pokročilosti tumoru* či jeho regrese. U endofyticky i exofyticky rostoucích nádorech je známkou progresu plošná nádorová infiltrace větších částí sítnice. Další známkou pokročilosti u endofytického retinoblastomu jsou sekundární nádorová ložiska v předním segmentu, zato u exofytyckého prorůstání může docházet k infiltraci uvey nebo až k transsklerálnímu progresu.

Retinoblastom může napadat oblast zrakového terče a progredovat do okolních extraokulárních struktur. Invaze do zrakového nervu prelaminárně je prvním stupněm nepříznivé prognózy, prorůstání za lamina cribrosa je závažný negativní prognostický faktor. Nejzávažnější je poslední stupeň – progresse mimo orbitu do centrálního nervového systému. Druhotná nádorová ložiska – metastázy se šíří:

- a) krevní cestou – přímý proud krve z cév retinoblastomu nebo přes choroidální cévní řečiště skrz sklerální emisária
- b) lymfatickou cestou

Nález metastáz je při šíření krevní cestou nejčastěji v kostní dřeni (metastázy v dlouhých kostech, pánvi a páteři). Pokud jde o propagaci do orbity, dříve jak systémové metastázy, může nádor prorůst do vedlejších nosních dutin a nosní dutiny. Horší prognóza je vždy u pokročilých metastazujících nádorů.

[10]

5.2 SCREENING JAKO PREVENCE RETINOBLASTOMU

Hlavním cílem screeningu je aktivní vyhledávání a vyšetření rizikových osob (s podezřením na hereditární retinoblastom) nebo již nemocných, aby u nich nedošlo k progresi onemocnění. V České republice je v současnosti u všech novorozenců prováděn screening leukokorie (nejčastější klinický příznak retinoblastomu). Celoplošně se v porodnicích provádí od roku 2005 zásluhou MUDr. Aleše Filouše, CSc. z dětské oční kliniky FN Motol v Praze díky jeho projektu komplexní péče u dětí s vrozených šedým zákalem. [29]

Národní a mezinárodní spolupráce – V ČR se retinoblastomu věnují dvě onkologická centra (v Praze a Brně), které pacientům s tímto onemocněním poskytují vysoce specializovanou péči. [30]

Z důvodu sdílení zkušeností a další zlepšování péče o pacienty s nitroočním nádorem byla v květnu v roce 2014 v Paříži založena mezinárodní pracovní skupina European Retinoblastoma Group (EURbG), jejíž cílem je vytvoření jednotného protokolu pro léčbu a péči pacientů v rámci celé Evropské unie, vytvoření specializovaných center propojením jednotlivých specialistů a rodičovských organizací dětí s retinoblastomem. Do této skupiny se zapojili i zástupci obou pracovišť z ČR, jejíž iniciativou vznikla společná databáze pacientů. Nově jsou pacienti konzultováni pomocí telekonferencí. MUDr. Karel Švojgr, Ph.D., z FN Motol v Praze dodává: „Naší snahou v rámci ČR i Evropy je standardizace péče o pacienty s retinoblastomem, správně zvolenou terapií dále snižovat procento očí, které musí být enukleovány, zlepšit zrakové funkce u nádorů léčených konzervativně a snížit riziko výskytu pozdních následků.“ [30]

O prevenci retinoblastomu nebo jiných očních onemocnění, které se projevují leukokorií, usiluje například celosvětová kampaň – *Know the Glow*, která na svých stránkách upozorňuje na nebezpečí bílého reflexu očí, podává informace jak ho identifikovat a pořádá vzdělávací programy pro rodiče. Příbuzní nebo rodiče jsou často prvními, kdo si bělavé záře u svého dítěte všimnou. Preventivně se doporučuje pořídit fotografie očí dítěte z různých úhlů v místnosti se slabým osvětlením. Na vyvolání tzv. červeného reflexu (viz kap. 2.1) pak stačí vypnout funkci korekce červených očí na fotoaparátu a zapnout blesk. Pokud se červený reflex neobjeví, je nutné vyhledat pomoc u oftalmologa. [31]

Screening retinoblastomu – U pacientů s retinoblastomem je vždy nezbytné dodržovat pravidelný systém kontrol a vyšetření na specializovaném pracovišti dětské oftalmologie a dětské onkologie. U všech zdravých jedinců z rodin postižených retinoblastomem je nutné sledovat děti do kritického věku 3 – 4 let přibližně dvakrát do roka, a poté jednou ročně, než dítě dovrší 6 let. Riziko manifestace nádoru na druhém oku je 20 % při jednostranném výskytu do věku 3 let. Shrnutí, v jakých intervalech by měly probíhat kontroly retinoblastomu, obsahuje tabulka 3. [4]

Tab. 3: Harmonogram kontrolních vyšetření [4]

<i>Aktivní fáze léčby</i>	obvykle 1 krát za měsíc
<i>Po skončení léčby</i>	1. kontrola za měsíc 2. kontrola za 6 týdnů
<i>Pacienti bez recidivy</i>	v průběhu 1. roku každé 3 měsíce v průběhu 2. roku každé 4 měsíce v průběhu 3. roku každých 6 měsíců
<i>Pacienti trvale bez recidivy</i>	1krát za rok

Co vyšetřovat? U každého novorozence neonatolog nejprve pomocí oftalmoskopu provádí test na vybavení červeného reflexu – k vyloučení leukokorie. Vyšetření probíhá nejlépe, když je dítě klidné, bdělé a má otevřené oči. Dojde-li k nevybavení reflexu nebo se objeví bělavý svit, novorozence vyšetří oftalmolog. [29, 32]

U pacientů s retinoblastomem po enukleaci bulbu je důležité vyšetřit spojivkový vak – pohledem (aspekci) a pohmatem (palpací). Druhé oko musí být vždy v maximální mydriáze a sleduje se přímou a nepřímou oftalmoskopií – nález je nutné vždy zdokumentovat (fotografií, nákresem).

U pokročilejších nádorů nebo při jejich prorůstání do zrakového nervu či choroidey, se k předchozím vyšetření přidává onkologická prohlídka, která zahrnuje vyšetření kostní dřeně, lumbální punkci, jaterní testy, CT mozku (každého půl roku) a sledování kostí v rámci screeningu sekundárních malignit.

Kdy vyšetřovat? Frekvence kontrolních vyšetření během aktivní fáze léčby závisí na aktivitě nádoru a na použitých léčebných metodách. Zpravidla interval jednou měsíčně. Při recidivě retinoblastomu se opět začne s kontrolami podle konkrétního stavu, obvykle jedenkrát za měsíc. Po zvládnutí recidivy kontroly viz tab. 3.

Jak vyšetřovat? Pokaždé je nutné provést vyšetření v maximální mydriáze a u nespolupracujících dětí v celkové anestezii.

Prevence u hereditární formy – V rodinách s dědičným retinoblastomem (sporadickým nebo familiárním) je třeba vyšetřit každého novorozence a sledovat ho do 3 let věku. U těchto případů jsou podstatné genetické konzultace. Měl by se zjistit jedinec, který je nosičem germinální mutace (viz kap. 1.4), protože u těchto osob vzniká 80 – 90% pravděpodobnost vytvoření retinoblastomu a 40 – 50% pravděpodobnost přenosu uvedeného genu na další generaci. U těhotné ženy z rizikové rodiny může

připadat v úvahu i prenatální diagnostika DNA. U pacientů s oboustranným a multifokálním retinoblastomem a pozitivní rodinnou anamnézou je vyšší pravděpodobnost vzniku germinální mutace.

[4]

Genetické poradenství má velký význam. Pomocí DNA analýzy byl v roce 1986 identifikován gen retinoblastomu jako Rb 1 gen, který umožňuje určit přesnou genetickou prognózu pro rozvoj tohoto nádoru. K určení genetického rizika neslouží jen DNA analýza, ale v praxi lze stanovit i tzv. *empirické riziko*.

Genetické riziko u jednostranného retinoblastomu:

- U rodiny s dítětem s retinoblastomem a s jedním postiženým rodičem nebo příbuzným je riziko pro další děti až 45 %.
- U rodiny se zdravým dítětem, kde je postižen jeden rodič a jeden příbuzný, nebo dva příbuzní s retinoblastomem, je toto riziko asi 5 %.
- U rodiny s jedním postiženým a jedním zdravým dítětem je riziko pro další dítě asi 1 %.

Genetické riziko u oboustranného retinoblastomu u jednoho dítěte a jednoho příbuzného s postižením je pro další dítě asi 45 %. Riziko pro další děti rodičů, pokud se onemocnění vyskytlo alespoň u jednoho z rodičů, je 5 %. Přičemž do 10 % jde o nízké genetické riziko, do 25 % o střední riziko, nad 25 % o riziko vysoké.

[1, 10]

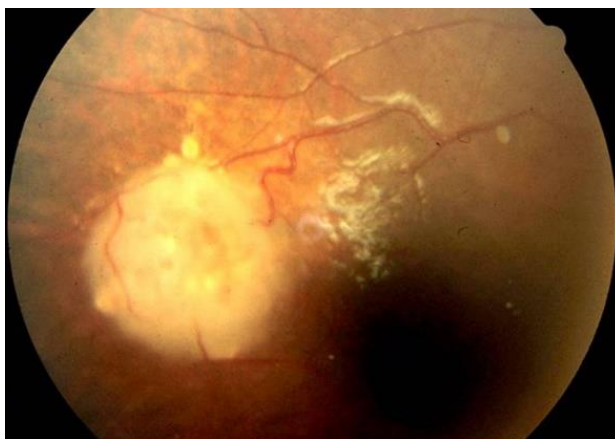
6 KAZUISTIKY

Každý případ retinoblastomu je odlišný, a proto je ke každému pacientovi přístupováno individuálně podle jeho potřeb. V této kapitole jsou prezentovány tři vybrané kazuistiky.

Kazuistika č. 1: Bílý pupilární reflex u tříletého řeckého chlapce

Chlapec ve věku tří let byl odeslán svým praktickým lékařem (PL) na oftalmologické pracoviště v Athénách (roku 2009), kvůli „bílému zornicovému reflexu v pravém oku“ zaznamenaného na posledních rodinných fotografiích. Přímou oftalmoskopií prováděnou PL byla viděna jasná optická média (rohovka, komorová voda, čočka, sklivec) s možnou bílou retinální lézí v pravém zadním pólu oka.

Diagnostika: V anamnéze nemělo dítě žádné lékařské záznamy. Jeho nejlepší zraková ostrost po vyšetření refrakce byla 0,2 (20/100) na pravém oku a 1 (20/20) na levém oku. Pomocí plné cykloplegické refrakce, kdy je dočasně paralyzované ciliární těleso cykloplegickými očními kapkami, byla zjištěna hypermetropie s rozdílem 4D mezi pravým a levým okem (výraznější na pravém oku). Vyšetření šterbinovou lampou potvrdilo leukokorii na pravém oku, ale nebyly nalezeny žádné zánětlivé buňky nebo proteiny v přední komoře. Pro vizualizaci iridokorneálního úhlu byla použita gonioskopie a aplanační tonometrie pro stanovení nitroočního tlaku v celkové anestezii. Nitrooční tlak byl 12 mm Hg v obou očích a iridokorneální úhel byl v normálních mezích na každém oku. Během vyšetření fundu se ukázala bíložlutá okrouhlá masa o průměru 5 mm, temporálně od fovey pravého oka, bez sklivcového rozsevu (viz Obr. 10). V levém oku nebyly zjištěny žádné patologické změny. Při vyšetření ultrazvukem pomocí B-módu se na pravém oku objevila bílá hmota s kalcifikacemi. Zhoršené vidění tohoto oka bylo přičítáno k dříve nezjištěné hypermetropické anizometrii (tj. výrazně rozdílná hodnota hypermetropické refrakce na obou očích). Nicméně nebylo možné vyloučit drobné změny (subretinální tekutina v oblasti makuly, atrofie vnějších vrstev) v blízkosti nádoru. Vzhledem k výsledkům provedených testů poukazujících na retinoblastom, podstoupil pacient vyšetření magnetickou rezonancí s kontrastní látkou, které ukázalo nehomogenní strukturu bez rozsevu do okolních tkání. Žádné metastázy v okolí nádoru nebo v CNS nebyly pozorovány.



Obr. 10: Fundus pravého oka [33]

Léčba: Kvůli nádoru diagnostikovaného v blízkosti fovey a vzhledem k možnostem tehdejší léčby, byla po domluvě s rodiči dítěte zvolena enukleace a vložení hydroxyapatitového očního implantátu.

Histopatologické vyšetření potvrdilo endofyticky rostoucí retinoblastom s nízkou diferenciací buněk, dále ukázalo rozptýlené oblasti kalcifikace uvnitř nádoru, choroidální invazi menší jak 1 mm, bez známek prorůstání do zrakového nervu. Nádorovou tkáň nebylo možné analyzovat pro Rb 1 mutaci.

Výsledky: MR vyšetření mozku a zrakové dráhy bylo opětovně provedeno o šest měsíců později, bez orbitální recidivy nebo nové léze v CNS. O pět let později (v roce 2014) zůstal implantát neporušený a nebyla zjištěna recidiva nádoru ani nelezeny metastázy.

[33]

Kazuistika č. 2: Atypická manifestace retinoblastomu u dvanáctileté dívky

Dívka ve věku 12 let byla v červenci 2004 poslána k hospitalizaci na dětskou oční kliniku LF MU a FN Brno s nálezem granulomatózní uveitidy s hypopyon a periferní chorioretinitidou na pravém oku.

Diagnostika: Její nejlepší zraková ostrost po stanovení refrakce byla 0,5 (6/12) v pravém oku a 1 (6/6) na levém oku. V celkové anestezii bylo provedeno podrobné vyšetření a odběr komorové vody na cytologické vyšetření a izoenzymy LDH (viz kap. 3.1). V diferenciální diagnóze zvažována velmi pravděpodobná možnost endofytického retinoblastomu. Během biomikroskopického vyšetření byly na duhovce patrný četné bělavé útvary podobné nádorovým metastázám a pseudohypopyon

(viz kap. 2.1). Ve sklivci difúzní rozsev vitreálních metastáz vzhledu „sněhových koulí“ a cárovité hemoragie. V přední části zadního segmentu oka různě vysoko vyčnívající šedobělavé hmoty, částečně vaskularizované. Oblast makuly a terče zrakového nervu bez ložiskových změn. Nález odpovídal atypické manifestaci retinoblastomu ve stádiu V. podle Reeseovy-Ellsworthovy klasifikace (viz kap. 2.2). Nitrooční tlak postiženého oka byl 43 mm Hg. Na levém oku zcela fyziologický nález. Výsledky biochemického vyšetření izoenzymů LDH ukázaly výrazně vyšší hladinu v komorové vodě než v séru. Při cytologickém vyšetření punktátu nalezeny shluky nádorových buněk. Pomocí CT prokázány nehomogenní tumorózní ložiska (spíše plošná než prominující) s denzitou 45 až 60 HU (viz kap. 3.1) a kalcifikace v přední části zadního segmentu pravého bulbu, bez známek propagace do orbity.

Léčba a výsledky: Po dvou blocích neo-adjuvantní (tj. předoperační) chemoterapie (vinkristin, karboplatina) na brněnské dětské onkologické klinice a následné enukleaci pravého bulbu bylo dosaženo kompletní remise onemocnění. Léčba ukončena v říjnu 2004. Kontrolní oční i komplexní onkologické sledování ukazují dosud trvající eradikaci (tj. vymýcení) nádorového onemocnění.

Histopatologické vyšetření potvrdilo endofytický retinoblastom, resp. multifokálně infiltrující retinu, corpus ciliare a iris. Papila zrakového nervu a přilehlá sítnice ani choroidea nebyla postižena nádorovou infiltrací.

Popsaný případ pacientky je vzácný a zajímavý z hlediska atypické klinické manifestace (pseudouveitis) a zejména z hlediska věku dítěte (výskyt retinoblastomu u dětí nad 6 let je raritní – viz kap. 1.3).

[34]

Kazuistika č. 3: Bilaterální retinoblastom u desetiměsíční holčičky

Následující případ holčičky s bilaterálním retinoblastomem byl zaznamenán na základě mého osobního rozhovoru s rodiči této pacientky. Podrobné záznamy z lékařských zpráv ani fotografie dítěte si rodiče nepřejí uvádět.

V červnu roku 2015 byl u desetiměsíční holčičky spatřen bělavý reflex zornice levého oka. Rodiče jej zpozorovali při pohledu do oka dítěte z určitého úhlu za šera. Po návštěvě dětského ani očního lékaře, nebyla shledána žádná patologie. V únoru 2016 byla holčička znovu vyšetřena jiným oftalmologem a ihned poslána na brněnskou dětskou oční kliniku LF MU a FN kvůli podezření na retinoblastom v levém i pravém oku.

Diagnostika: Zaznamenány normální hodnoty vízu pravého oka. U levého pouze reakce na světlo. V celkové anestezii bylo provedeno podrobné vyšetření, které potvrdilo rozsáhlý nález endofyticky rostoucího retinoblastomu v levém oku a malý multicentricky rostoucí nádor v druhém oku – byla stanovena konečná diagnóza bilaterálního retinoblastomu. Po odběru krve pro DNA analýzu nalezena mutace Rb 1 genu.

Léčba: Pro rozsáhlý nádor v levém oku navržena enukleace tohoto oka a podávání předoperačních chemoterapeutik. Po třech blocích intravenózní chemoterapie na brněnské dětské onkologické klinice dosaženo částečného zmenšení obou nádorů. Rodiče pacientky ale nesouhlasí s enukleací oka a hledají jinou možnost léčby. Tu nalézají v Barceloně na univerzitní nemocnici San Joan de Déu, kde je jejich dceři poskytnuta terapie intraarteriální chemoterapií (IAC – viz kap. 4.2), v té době v ČR ještě nedostupná. V Barceloně se holčička podrobila šesti cyklům IAC na více postiženém levém oku a čtyřem cyklům na pravém oku, v kombinaci s laserovou fotokoagulací a kryoterapií (viz kap. 4.1). Další léčba IAC lékaři nebyla doporučena pro zvýšené riziko tromboembolických komplikací po opakovaných katetrizacích. Kvůli tomu došlo v září 2016 k nevyhnutelné enukleaci levého oka s následným vložením implantátu v listopadu 2016.

Výsledky: Papila zrakového nervu ani choroidea nebyla postižena nádorovou infiltrací ani v jednom oku. V likvoru nebyly nalezeny žádné nádorové buňky. V současnosti je dívka sledována na brněnském pracovišti. Retinoblastom v pravém oku je na ústupu a je naplánovaná kontrola magnetickou rezonancí. Malá pacientka zvládla léčbu bez větších komplikací a díky své klidné povaze se bez problémů začlenila do běžného života, tak jako její vrstevníci.

ZÁVĚR

Cílem mé bakalářské práce bylo především shrnutí současných poznatků o dětském nitroočním nádoru, informování o moderních technologiích léčby a upozornění na důležitost včasného rozpoznání retinoblastomu.

V úvodní kapitole je popsána stručná charakteristika onemocnění, kde se nitrooční nádor vyskytuje a jak vzniká, jeho lateralita, i věk a pohlaví jedinců, které postihuje. Další kapitola se věnuje klinickým projevům nádoru – leukokorii a ostatním příznakům, díky kterým ho můžeme rozpoznat. Dále jsou uvedeny klasifikace klinických stádiích retinoblastomu ukazující závažnost onemocnění a předpovídající výsledky léčby. Pro predikci úspěšnosti léčby chemoredukcí se v současnosti nejvíce využívá Mezinárodní klasifikace pro retinoblastom. Následující kapitola poukazuje na různé druhy vyšetřovacích metod a na diferenciální diagnostiku – tedy jaké onemocnění retinoblastom může připomínat. Nejzávažnější z těchto nemocí je Coatsova choroba a larvální toxokaróza, které napodobují nádor sníženou zrakovou ostrostí, strabismem a leukokorií.

Nejdůležitější část práce tvoří léčba, kde jsou shrnuty různé způsoby terapie – od chirurgického řešení, chemoterapie, radioterapie, až po nové technologie. Díky současným výsledkům molekulární biologie a genového inženýrství představují do budoucna genová terapie a využití nanočástic nové možnosti léčby retinoblastomu.

V předposlední kapitole se zabývám prognózou onemocnění a aktivním vyhledáváním a vyšetřováním rizikových osob nebo již nemocných, aby u nich nedošlo k progresi choroby. V ČR se retinoblastomu věnují centra v Praze a Brně a díky nové propojené databázi pacientů lékaři mohou konzultovat, jak postupovat v konkrétních případech. V poslední kapitole na příkladu třech kazuistik prezentuji současný přístup a péči o pacienty s retinoblastomem.

SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

- [1] BARÁKOVÁ, D. *Nádory oka*. Praha: Grada publishing, spol. s. r. o., 2002. ISBN 80-247-0141-3
- [2] YANOFF, M. & DUKER, J. *Oftalmology*. 3rd ed. Edinburgh: Mosby Elsevier, 2009. ISBN 978-0-323-04332-8
- [3] DIMARAS, H., KIMANI, K. et al. Retinoblastoma. *The Lancet* [online]. 2012, 379(9824), 1436-1446 [cit. 2017-02-14]. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61137-9. ISSN 01406736. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611611379>>
- [4] GERINEC, A. *Detská oftalmológia*. Praha: Osvěta, 2005. ISBN 8080631816
- [5] KRAUS, H. a kol. *Kompendium očního lékařství*. Praha: Grada publishing, spol. s. r. o., 1997. ISBN 80-7169-079-1
- [6] KALIKI, S., TAHILIANI, P., IRAM, S., ALI, M. et al. Choroidal Infiltration by Retinoblastoma: Predictive Clinical Features and Outcome. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. [online]. 2016, 53(6), 349-356 [cit. 2016-12-12]. DOI: 10.3928/01913913-20160719-03. ISSN 0191-3913. Dostupné z: <<http://www.healio.com/doiresolver?doi=10.3928/01913913-20160719-03>>
- [7] SCHEIE, H. G. & ALBERT, D. M. *Textbook of ophthalmology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1977. ISBN 0-7216-7951-X
- [8] FOX, Sean. Leukokoria - The White Pupil. In: *Pediatric EM Morsels: Pediatric Emergency Medicine Education* [online]. [cit. 2017-03-10]. Dostupné z: <<http://pedemmorsels.com/leukokoria-the-white-pupil/>>
- [9] BALASUBRAMANYA, R., PUSHKER, N., BAJAJ, M. S. et al. Atypical presentation of retinoblastoma. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. [online]. 2004, 41(1), 18-24 [cit. 2016-12-19]. DOI: 10.3928/0191-3913-20040101-06. ISSN 0191-3913. Dostupné z: <<http://www.healio.com/ophthalmology/journals/jpos/2004-1-41-1/%7Bfb5f41bd-7757-4936-90fd-1d52f5f8b0c5%7D/atypical-presentations-of-retinoblastoma>>

- [10] FURDOVÁ, A. & OLÁH, Z. *Nádory oka a okolitých struktur: (vybrané kapitoly)*. Brno: Akademické nakladatelství CERM, 2010. ISBN 978-80-7204-689-8
- [11] KANSKI, J. J. *Clinical ophthalmology: a systematic approach*. 6th ed. Edinburgh: Butterworth-Heinemann, 2007. ISBN 978-0-08-045009-4.
- [12] SHIELDS, J. A. & SHIELDS, C. L. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Current Opinion in Ophthalmology*. [online]. 2006, 17(3), 228-234 [cit. 2017-01-26]. ISSN 1040-8738. Dostupné z: <<https://search.proquest.com/docview/68568124?accountid=16730>>
- [13] GROSSNIKLAUS, H. E. Retinoblastoma. Fifty Years of Progress. The LXXI Edward Jackson Memorial Lecture. *American Journal of Ophthalmology* [online]. 2014, 158(5), 875-891 [cit. 2017-01-27]. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.07.025. ISSN 00029394. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414004425>>
- [14] SCHEFLER, A. C., JOCKOVICH M. E., TOLEDANO S. et al. Historical and modern approaches to chemotherapy for retinoblastoma. *Expert Review of Ophthalmology* [online]. 2014, 1(1), 83-95 [cit. 2017-01-27]. DOI: 10.1586/17469899.1.1.83. ISSN 1746-9899. Dostupné z: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17469899.1.1.83>>
- [15] VOKURKA, M. & HUGO, J. *Velký lékařský slovník*. 10. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, 2015. Jessenius. ISBN 978-80-7345-456-2
- [16] PLUHÁČEK, F. *Ultrazvukové vyšetření oka – výukové materiály k předmětu Oftalmologické a optometristické přístroje II*, Katedra optiky Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc, 2016
- [17] SHIELDS, J. A. & SHIELDS, C. L. Differentiation of coats' disease and retinoblastoma. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. [online]. 2001, 38(5), 262-266 [cit. 2017-01-11]. ISSN 0191-3913 Dostupné z: <<http://search.proquest.com/docview/222176898?accountid=16730>>

- [18] DE VISSER, L. et al. Diagnosis of Ocular Toxocariasis by Establishing Intraocular Antibody Production. *American Journal of Ophthalmology* [online]. 2008, 145 (2), 369-374 [cit. 2017-01-11]. ISSN 00029394 Dostupné z: <<http://search.proquest.com/docview/1644984876/fulltext/BC081D687405411EPQ/5?accountid=16730>>
- [19] KUCHYNKA, P. *Oční lékařství*. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1163-8.
- [20] BAKHSHI, S., MEEL, R. & RADHAKRISHNAN, V. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. [online]. 2012, 33(2), 80-88 [cit. 2017-01-16]. DOI: 10.4103/0971-5851.99731. ISSN 0971-5851. Dostupné z: <<http://www.ijmpo.org/text.asp?2012/33/2/80/99731>>
- [21] PLUHÁČEK, F. *Lasery v oftalmologii – výukové materiály k předmětu Oftalmologické a optometristické přístroje II*, Katedra optiky Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc, 2016
- [22] CHAUHAN, A. & SHARMA, S. Chemotherapy in retinoblastoma. *International Journal of Therapies and Rehabilitation Research* [online]. 2016, 5(1), 55-60 [cit. 2017-01-26]. DOI: 10.5455/ijtrr.000000116. ISSN 2278-0343. Dostupné z: <<http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=208616>>
- [23] PANDEY, S. et al. Current treatment paradigms for retinoblastoma. *International Journal of Current Research and Review* [online]. 2014, 6(9), 145-155 [cit. 2017-02-01]. ISSN 22312196. Dostupné z: <<https://search.proquest.com/docview/1523408445?accountid=16730>>
- [24] KALIKI, S. & SHIELDS, C. L. Retinoblastoma: Achieving new standards with methods of chemotherapy. *Indian Journal of Ophthalmology* [online]. 2015, 63(2), 103-109 [cit. 2017-02-03]. DOI: 10.4103/0301-4738.154369. ISSN 0301-4738. Dostupné z: <http://www.ijo.in/text.asp?2015/63/2/103/154369>
- [25] VONKA, V. Genová terapie nádorů. *Postgraduální medicína*. 2010, 11(5), 541 [cit. 2017-02-07]. Dostupné z: <<http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/genova-terapie-nadoru-451654>>

- [26] Poslanecká sněmovna Parlamentu České republiky. *Poslanecká sněmovna Parlamentu České republiky* [online]. [cit. 2017-02-07]. Dostupné z: <<https://www.psp.cz/sqw/sbirka.sqw?cz=228&r=2008>>
- [27] VONKA, V. Genová terapie v České republice. *Časopis lékařů českých*. 2003, 142(9), 515-518 [cit. 2017-02-06]. ISSN 0008-7335. Dostupné z: <<http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-clanek/genova-terapie-v-ceske-republice-25499>>
- [28] SINGH, A. D., SHIELDS, C. L. & SHIELDS, J. A. Prognostic factors in retinoblastoma. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus* [online]. 2000, 37(3), 134-141 [cit. 2017-02-08]. ISSN 01913913. Dostupné z: <<https://search.proquest.com/docview/222241652?accountid=16730>>
- [29] FILOUŠ, A. & KORYNTA, J. Screening a léčba katarakty u dětí. *Lékařské listy* [online]. 2000, 33 (8) [cit. 2017-02-10]. Dostupné z: <<http://www.zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarskelisty/screeninga-lecba-katarakty-u-deti-128233>>
- [30] ŠVOJGR, K. Retinoblastom. *Onkologie* [online]. 2016, 10(5), 215–217 [cit. 2017-02-21]. ISSN 1803-5345. Dostupné z: <<http://onkologiecs.cz/pdfs/xon/2016/05/03.pdf>>
- [31] *Know the Glow* [online]. [cit. 2017-02-13]. Dostupné z: <<http://knowtheglow.org/>>
- [32] FENDRYCHOVÁ, J. & BOREK, I. *Intenzivní péče o novorozence*. Vyd. 2., přeprac. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2012. ISBN 978-80-7013-547-1.
- [33] MASAOUTIS, P. et al. White pupillary reflex in a 3 year old boy. *BMJ : British Medical Journal* [online]. 2014, 349. Dostupné z: <<http://www.bmj.com/content/349/bmj.g6081>>
- [34] PRAMUKOVÁ, K., AUTRATA, R. et al. Atypická manifestace retinoblastomu – kazuistika. *III. trendy v dětské oftalmologii a strabologii: program a sborník transakt: Lázně Bělohrad, 1. - 2. června 2012*. Praha: Česká společnost dětské oftalmologie a strabologie ve spolupráci s agenturou B/P/P, 2012. Folia strabologica et neuroophthalmologica. ISBN 978-80-260-2488-0.

SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ A TABULEK

Obr. 1: <i>Pravděpodobnosti dědičnosti retinoblastomu a lateralita</i>	str. 8
Obr. 2: <i>Bilaterální leukokorie jako důsledek retinoblastomu</i>	str. 10
Obr. 3: <i>Rozdíl mezi bílým a červeným pupilárním reflexem</i>	str. 11
Obr. 4: <i>Duhovkové noduly a pseudohypopyon</i>	str. 11
Obr. 5: <i>B – mód ultrasonografie retinoblastomu</i>	str. 16
Obr. 6: <i>CT bilaterálního nitroočního retinoblastomu</i>	str. 16
Obr. 7: <i>Makulární změny</i>	str. 17
Obr. 8: <i>Léčba retinoblastomu chemoterapií</i>	str. 22
Obr. 9: <i>Brachyterapie retinoblastomu</i>	str. 23
Obr. 10: <i>Fundus pravého oka</i>	str. 31
Tab. 1: <i>Symptomatologie retinoblastomu</i>	str. 10
Tab. 2: <i>Sumarizace léčebných postupů u retinoblastomu podle jeho velikosti</i>	str. 24
Tab. 3: <i>Harmonogram kontrolních vyšetření</i>	str. 28