

ГИГАНТСКА ЦИСТА ЈАЈНИКА И ЦИСТА НАДБУБРЕГА ДЕСЕТ ГОДИНА ПОСЛЕ ЕНУКЛЕАЦИЈЕ УНИЛАТЕРАЛНОГ РЕТИНОБЛАСТОМА

Вера КРСТИЋ¹, Зоран КРСТИЋ², Жељко СМОЉАНИЋ², Јелена ЂУРОВИЋ¹,
Вујица МАРКОВИЋ¹, Наталија КОСАНОВИЋ-ЈАКОВИЋ¹

¹Институт за очне болести „Проф. др Ђорђе Нешић”, Клинички центар Србије, Београд;

²Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ретинобластом је најчешћи малигни тумор ока код деце. С повећањем стопе и периода преживљавања код болесника с наследним ретинобластомом јавља се повећан ризик од развоја рекурентних и других примарних тумора (ДПТ), првенствено саркома. Ризик за настанак ДПТ је већи уколико су у лечењу ретинобластома примењене спољна зрачна терапија и хемиотерапија. Просечан латентни период од почетне дијагнозе обољења до настанка ДПТ је 10,4 године. Код ненаследних ретинобластома ДПТ се ретко описују. Појава бенигних ДПТ код болесника с наследним и ненаследним ретинобластомом у литератури није посебно анализирана.

Приказ болесника Приказана је болесница узраста 14 година код које је у четвртој години урађена енуклеација левог ока због унилатералног ретинобластома. После операције није зрачена, нити је примала хемиотерапију. На редовном контролном прегледу код офталмолога болесница је казала да јој се у последња четири месеца „надувава” трбух. Других тегоба није имала. Трбух је био знатно изнад равни грудног коша, напет, палпаторно безболан, с јасном флукутацијом. Ехосонографским прегледом трбуха утврђена је огромна мултилокуларна цистична формација величине 19×18 *cm*, која се простирала од мале карлице до епигастријума, потискујући јетру и слезину. На горњем полу левог бубрега уочена је циста пречника 4,7 *cm*. Кроз малу медијалну лапаротомију извађене су гигантска циста левог јајника масе 10,3 *kg* и циста левог надбубрега масе 30 *g*. Патохистолошки налаз је потврдио бенигну природу обе промене.

Закључак У овом раду је истакнут значај пажљивог, редовног (шестомесечног), дуготрајног и не само офталмолошког контролисања болесника с ретинобластомом. С обзиром на чињеницу да је код особа излечених од ретинобластома могуће очекивати настанак малигну или бенигну ДПТ, њихово рано откривање и лечење би смањили ризик од могућих компликација и лошег исхода и допринели побољшању квалитета живота болесника.

Кључне речи: ретинобластом; ненаследни; други неокуларни тумор

УВОД

Ретинобластом је најчешћи малигни тумор ока код деце. Наследан је код свих болесника са билатералним, односно унилатералним ретинобластомом с мултифокалним туморским чворовима, као и код болесника с тзв. позитивном породичном анамнезом [1]. Код наследних облика овог обољења све соматске ћелије имају герминалне мутације ретинобластомног гена *RBI* (локализован на хромозому *13q14*). Код правовремено откривених и правилно лечених ретинобластома стопа преживљавања болесника је већа. Међутим, код болесника с наследним ретинобластомом, услед ове мутације, повећан је ризик од развоја рекурентних и других примарних тумора (ДПТ), првенствено саркома.

Анализом каснијих резултата лечења особа оболелих од наследног ретинобластома уочено је да често оболевају од ДПТ. Познато је да спољна зрачна терапија (енгл. *external beam irradiation* – *EBRT*), нарочито ако је примењена код деце пре 12. месеца по рођењу, и хемиотерапија повећавају овај ризик. Абрамсон (*Abramson*) и сарадници [2] су код 89 болесника од 688 код којих је примењена *EBRT* због ретинобластома утврдили ДПТ (најчешће саркоме): 62 у пољу зрачења и 27 ван поља зрачења. Од 23 болесника која

нису зрачена, код пет су се развили ДПТ (четири неокуларна). Учесталост развоја ДПТ се временом повећава. Просечни латентни период је 10,4 године. Током 10 година инциденција ДПТ после наследног ретинобластома је била 20%, после 20 година 50%, а после 30 година чак 90%. Инциденција других неокуларних тумора код болесника који нису лечени зрачењем била је 10% после 10 година, 30% после 20 година и 68% после 32 године [2]. Није постојала веза између инциденције тумора и дозе зрачења, као и поновљене зрачне терапије.

Код деце преживеле од ретинобластома могућа је појава трећег, четвртог, па и петог неокуларног тумора. Абрамсон и сарадници [3] су анализирали 211 болесника са ДПТ после лечења ретинобластома, од којих су 142 умрла од другог тумора пре него што се развио трећи тумор (просечно време преживљавања било је 1,8±0,3 године). Трећи тумор се развио код 28 болесника (петогодишња инциденција била је 11%, а десетогодишња 22%; просечно време за развој трећег тумора било је 5,8±8,3 године). Двадесет и седам болесника са трећим тумором (96%) је примило зрачну терапију током лечења ретинобластома. Просечно време преживљавања болесника са трећим тумором било је 4,1±1,0 годину. Најчешће место развоја трећег тумора била су мека ткива главе (36% трећих

тумора) и кожа (36% трећих тумора). Код шест болесника се развио четврти тумор, а код два болесника и пети тумор. Сви четврти и пети тумори су се развили у меким ткивима главе, кожи или костима.

Код ненаследних ретинобластома ДПТ се ретко описују. Појава бенигних ДПТ код болесника с наследним и ненаследним ретинобластомима у литератури није посебно анализирана. Ненаследни унilaterални ретинобластоми се не сматрају сумњивим за развој других неокуларних тумора [4].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

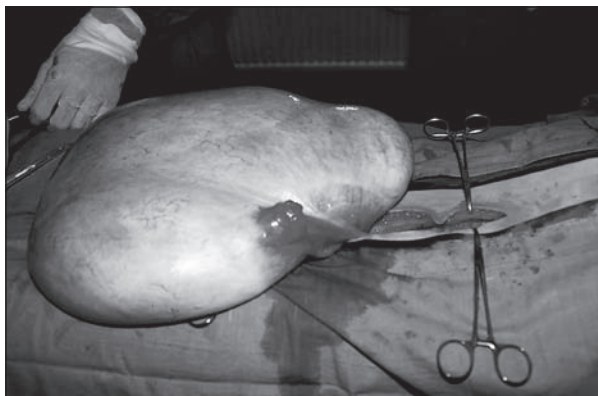
Код болеснице узраста од 14 година у четвртој години је урађена енуклеација левог ока због унilaterалног ретинобластома. После операције није зрачена, нити је примала хемиотерапију. На редовном контролном прегледу код офталмолога болесница је казала да јој се у последња четири месеца „надувава“ трбух. Других тегоба није имала. Трбух је био знатно изнад равни грудног коша (Слика 1), напет, палпаторно безболан, с јасном флукуацијом.

Ехосонографским прегледом трбуха утврђена је огромна мултилокуларна цистична формација промера 19×18 *cm*, која се простирала од мале карлице до



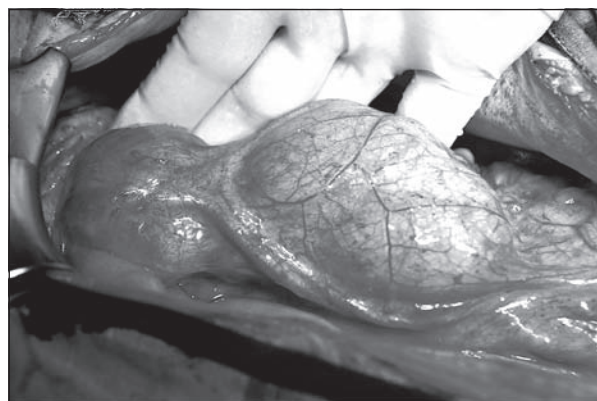
СЛИКА 1. Трбух изнад равни грудног коша, напет, палпаторно безболан, с јасном флукуацијом.

FIGURE 1. Abdomen was significantly above the level of chest, tense, palpatorly painless, with obvious fluctuations.



СЛИКА 2. Гигантска циста левог јајника масе 10,3 *kg*.

FIGURE 2. Gigantic cyst of the left ovary weighing 10.3 *kg*.



СЛИКА 3. Циста левог надбубрега масе 30 *g*.

FIGURE 3. Left suprarenal cyst weighing 30 *g*.

епигастријума, потискујући јетру и слезину. На горњем полу левог бубрега уочена је циста пречника 4,7 *cm*. Кроз малу медијалну лапаротомију су, после аспирације садржаја цисте (да се лапаротомија не би проширивала), извађене гигантска циста левог јајника масе 10,3 *kg*, (Слика 2) и циста левог надбубрега масе 30 *g* (Слика 3). Операција и опоравак после хируршког лечења су протекли без компликација. Патохишолошки налаз је потврдио бенигност обе промене.

ДИСКУСИЈА

Мета анализом 11 студија изведених између 1966. и 1995. године, где је свака обухватила 50 или више испитаника, утврђено је 35 различитих типова ДПТ (код 243 болесника) [5]. Најчешћи су били остеосаркоми (37,0%), затим меланоми (7,4%), саркоми меких ткива (6,9%), тумори мозга (4,5%), фибросаркоми (3,3%), хондросаркоми (3,3%), саркоми (3,3%), а ређе други тумори (бенигни тумори нису посебно разматрани). Упркос разликама, у свих 11 студија је утврђена већа учесталост ДПТ у поређењу с општом популацијом. Укупна инциденција ДПТ била је 8,4% 18 година после постављања дијагнозе, 15,7% после 20 година, а 19% после 35 година, док је релативни ризик за ДПТ био 15,4 [5].

Вонг (Wong) и сарадници [6] су анализирали инциденцију канцера после ретинобластома код 1.604 болесника која су преживела бар једну годину после откривања болести (од 1914. до 1984. године). Инциденција је била значајно већа само код 961 болесника с наследним ретинобластомом, од чега је 190 боловало од канцера (наспрам очекиване инциденције од 6,3 у општој популацији). Укупна инциденција секундарног канцера 50 година после постављања дијагнозе била је 51±6,2% за наследни ретинобластом, односно 5±3,0% за ненаследни облик овог обољења.

Мони (Mohney) и сарадници [7] су испитивали учесталост других неокуларних тумора код 180 деце лечене од наследног ретинобластома током педесетогодишњег периода, као и везу ових тумора с претходним лечењем зрачном терапијом. Код 76 испитани-

ка откривени су билатерални тумори, а код шест испитаника забележена је унилатерална болест с „позитивном” породичном анамнезом (укупно 82 детета; 46%). Испитаници су просечно надгледани 21,8 година. Аутори су проценили појаву других неокуларних тумора на 12% после 10 година, 16% после 25 година, односно 30% после 40 година. Код 14 од 15 болесника који су примали зрачну терапију развили су се други малигнитети. Код четири болесника ДПТ су се развили у пољу зрачења.

Различита учесталост других неокуларних малигнитета може бити последица промена у примени технике зрачне терапије и дози зрачења [7]. Друге примарне неоплазме се повремено тешко разликују од малих недиференцираних округлих туморских ћелија, које су типичне за рекурентне ретинобластома. Описане су метастазе ретинобластома у јајницима [8]. Упркос агресивној терапији, прогноза болесника са другим малигним тумором после ретинобластома је веома лоша [9]. Неки охрабрују ове болеснике на превентивне самопрегледе дојке, клинички преглед дојке, мамографију, Папаниколауов тест, самопреглед тестиса, магнетну резонанцију или *СТ* преглед [10].

Нема доказа да се други малигнитети јављају чешће код ненаследних ретинобластома. Други бенигни тумори практично нису били предмет ових истраживања. Међутим, бенигни тумори својом величином и локализацијом, као што је то забележено код приказане болеснице, могу изазвати тешке компликације. Занимљиво је да су се код ње оба бенигна тумора појавила на левој страни, као и ретинобластом. Претпоставља се да је код ње, с обзиром на унилатералност и унифокалност ретинобластома и „негативну” породичну анамнезу, у питању ненаследни облик овог обољења.

У овом раду истакнут је значај пажљивог, редовног (шестомесечног), дуготрајног и не само офталмолошког контролисања болесника с наследним и ненаследним ретинобластомом. С обзиром на чињеницу да је код особа излечених од ретинобластома могуће очекивати настанак малигних или бенигнух ДПТ, њихово рано откривање и лечење би смањили ризик од могућих компликација и лошег исхода и допринели побољшању квалитета живота болесника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shields JA, Shields CL. Ocular tumors of childhood. In: Nelson LB, Olitsky SE, editors. *Harley's Pediatric Ophthalmology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p.420-436.
2. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, Tung G. Second non-ocular tumors in retinoblastoma survivors. Are they radiation-induced? *Ophthalmology* 1984; 91(11):1351-5.
3. Abramson DH, Melson MR, Dunkel IJ, Frank CM. Third (fourth and fifth) nonocular tumors in survivors of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2001; 108(10):1868-76.
4. Hausmann N, Stefani FH. Second nonocular tumors in cured unilateral retinoblastoma patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117:4-5.
5. Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Tan KE. Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. *Ophthalmic Genet* 1997; 18(1):27-34.
6. Wong FL, Boice JD, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997; 278(15):1262-7.
7. Mohny BG, Robertson DM, Schomberg PJ, Hodge DO. Second nonocular tumors in survivors of heritable retinoblastoma and prior radiation therapy. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(2):230-7.
8. Moshfeghi DM, Wilson MW, Haik BG, et al. Retinoblastoma metastatic to the ovary in a patient with Waardenburg syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(5):716-8.
9. Aerts I, Pacquement H, Doz F, et al. Outcome of second malignancies after retinoblastoma: a retrospective analysis of 25 patients treated at the Institute Curie. *Eur J Cancer* 2004; 40(10):1522-9.
10. Sheen V, Tucker MA, Abramson DH, et al. Cancer screening practices of adult survivors of retinoblastoma at risk of second cancers. *Cancer* 2008; 113(2):434-41.

GIGANTIC OVARIAN AND SUPRARENAL CYSTS TEN YEARS AFTER ENUCLEATION OF UNILATERAL RETINOBLASTOMA

Vera KRSTIĆ¹, Zoran KRSTIĆ², Željko SMOLJANIĆ², Jelena DJUROVIĆ¹,
Vujica MARKOVIĆ¹, Natalija KOSANOVIĆ-JAKOVIĆ¹

¹Institute of Eye Diseases "Prof. Dr. Djordje Nešić", Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²University Children's Hospital, Belgrade

INTRODUCTION Retinoblastoma (RB) is the most common eye tumour in children and is curable. Patients with hereditary RB have increased risk of developing additional tumours, predominantly sarcomas. The published results on the treatment of bilateral RB have shown that 10-15% of patients develop second primary tumours (SPT). Average latent period, e.g. the period from the diagnosis of bilateral RB to the appearance of SPT is 10.4 years. In the literature, the appearance of second benign tumours in patients suffering from unilateral and bilateral RB has not been analyzed separately. However, the size and the location of benign tumours can cause serious complications.

CASE OUTLINE We present a 14-year-old female patient. At age 4 years, her left eye was enucleated owing to unilateral RB. In the postoperative period, she did not undergo irradiation, nor did she receive chemotherapy. On her regular ophthalmologic check-up, the patient informed us that her belly was "swelling" over the past four months. She had no pains or other complaints. The abdomen was significantly above the level of the chest, tense, painless on palpation, with obvious fluctuations. Abdominal echosonography confirmed the presence of a huge multilocular cystic formation, 19×18 cm in diameter, spreading

from the pelvis to the epigastrium, and pressing the liver and spleen. A cyst of 4.7 cm in diameter was observed in the upper pole of the left kidney. Both the gigantic cyst of the left ovary (weighing 10300 g) and the left suprarenal cyst (weighing 30g) were removed.

CONCLUSION We report a patient who developed second non-ocular tumours (ovarian and suprarenal cysts) after successful treatment of unilateral RB. Patients treated for RB (hereditary and non-hereditary) should be checked regularly and meticulously. Early recognition of tumours, treatment can prevent possible complications.

Key words: retinoblastoma; non-hereditary; second nonocular tumour

Vera KRSTIĆ
Institut za očne bolesti „Prof. dr Đorđe Nešić“
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel.: 011 363 5192
E-mail: drzorankrstic@yahoo.com