

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования "Красноярский государственный  
медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра офтальмологии с курсом ПО им. проф. М.А. Дмитриева Зав.  
кафедрой: д.м.н., доцент, Козина Е.В.

## **Реферат**

### **Ретинобластома**

**Выполнила:** Михайлова И.В.  
Ординатор 1 года обучения

**Проверила:** ассистент кафедры  
Кох И.А.

Красноярск 2022

## **Оглавление**

Введение.....	3
Этиология и патогенез .....	3
Классификация.....	5
Клиническая картина .....	6
Диагностика .....	7
Лечение .....	8
Список литературы .....	11

## **Введение**

Ретинобластома (РБ) – злокачественная опухоль оптической части сетчатки (внутренней оболочки глаза), одна из наиболее распространённых злокачественных опухолей глаз у детей.

Удельный вес РБ в структуре врожденных заболеваний глаз составляет примерно 0,7%, а среди злокачественных опухолей детского возраста от 1,1% до 4% (Аветисов Э.С., 1987, Белкина Б.М., 1993). Среди всех внутриглазных опухолей у детей частота РБ достигает 31,7-35%, а среди злокачественных внутриглазных опухолей – 90-95% (Бровкина А.Ф., 2002-14; Поляков В.Г., 2004-12; Саакян С.В., 2005-14; Abramson D., 2010; Shields C.L., 2001-2012) В 80% случаев это заболевание диагностируется в возрасте до 3 – 4 лет. При одностороннем поражении чаще встречаются запущенные стадии заболевания, как правило, выявляется солитарный очаг опухоли. При односторонней РБ пик заболеваемости отмечается в возрасте 24 – 29 мес., при двусторонней — в первый год жизни, причем поражение парного глаза может развиваться метакхронно.

Наследственная РБ чаще представлена мультифокальной и/или двусторонней опухолью и манифестирует в более раннем возрасте – до 12 мес.

Интерес к ретинобластоме, как к генетическому заболеванию, возник в результате обнаружения у больного с РБ хромосомной патологии.

## **Этиология и патогенез**

РБ имеет нейроэктодермальное происхождение. Выделяют две формы заболевания – наследственную и спорадическую.

Наследственная форма РБ обусловлена наличием герминальной мутации в одном из аллелей гена *RB1*, передающейся потомству по аутосомно-доминантному типу наследования с варьированием экспрессивности и неполной пенетрантностью, выявляется в 40% случаев [3,4]. Наследственная РБ встречается у большинства детей с двусторонней РБ и у 15% детей с односторонней формой заболевания. Для возникновения злокачественной трансформации клетки необходима мутация второго аллеля гена *RB1*. Она происходит в одной или нескольких клетках сетчатки глаза, но в течение жизни пациента мишенью возникновения второй мутации могут быть и другие соматические клетки, что увеличивает риск развития вторых

злокачественных опухолей, таких как остеосаркома, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак половых органов, лимфолейкоз.

Спорадическая форма РБ обусловлена мутацией в обоих аллелях гена *RB1* только в клетках сетчатки и составляет 60% всех случаев заболевания, диагностируется в более позднем возрасте как одностороннее монофокальное опухолевое поражение глаза.

*По характеру роста РБ различают:*

**Экзофитный рост РБ.** Опухоль возникает и растет между наружными слоями сетчатки и пигментным эпителием. По мере роста опухоли на сетчатке образуется очаг в виде полупрозрачного облачка, которое постепенно увеличивается и образует гладкий узел бело- серого цвета неравномерной структуры, отслаивающий сетчатку. Дальнейший рост приводит к развитию высокой субтотальной отслойки сетчатки, достигающей до хрусталика, при этом под ее куполом выявляется резко проминирующий узел опухоли, нередко с очагами белой плотной ткани – кальцификатами. При гистологическом исследовании характерным признаком экзофитного роста опухоли является ее инвазия в подлежащую хориоидею и выход за пределы глаза.

**Эндофитный рост РБ.** Опухоль распространяется на внутреннюю поверхность сетчатки и в стекловидное тело. Поверхность опухоли бугристая, структура дольчатая, пронизана собственными новообразованными сосудами, быстро прорастает в стекловидное тело, образуя множество округлых разнокалиберных отсеков, которые плавают в стекловидном теле в виде «стеариновых капель» - от мелких точечных до глыбчатых. Иногда часть «хвоста» отсеков фиксирована к сетчатке. Таким образом, основным отличительным признаком эндофитного роста РБ является наличие отсеков в стекловидном теле.

**Смешанный рост РБ.** Опухоль сочетает признаки первых двух форм, то есть характеризуется наличием клонов опухолевых клеток в стекловидном теле и в передней камере на фоне куполообразной отслойки сетчатки.

**Диффузный рост РБ.** Опухоль инфильтрирует все слои сетчатки, не формируя крупных узлов и кальцификатов, прорастая в передние отделы глаза, симулируя воспалительные изменения и формируя псевдогипопион.

Для витального прогноза наиболее неблагоприятен экзофитный и смешанный рост опухоли, для возможности проведения органосохраняющего лечения – эндофитный.

Отличительной особенностью РБ является наличие мультифокальных очагов на сетчатке, независимо от характера роста опухоли. Наиболее часто мультицентричная РБ встречается при двустороннем поражении.

Монокулярная форма РБ наиболее часто развивается у детей в возрасте до 3-х лет (90%). У детей старшей возрастной группы РБ встречается примерно в 10% случаев. К этой группе относятся пациенты, у которых первые признаки заболевания появились в возрасте после 60 мес. Важным аспектом для раннего выявления заболевания является диспансеризация детского населения с обязательной офтальмоскопией и медикаментозным мидриазом каждые 3 мес. на первом году жизни, далее – не реже 1 раза в 6 мес.

Клиническое течение РБ у детей в возрасте старше 60 мес. характеризуется монокулярным поражением со снижением зрения и косоглазием. При этом преобладает вовлечение переднего отрезка глаза с наличием псевдопреципитатов и псевдогипопиона, характерно развитие вторичной глаукомы и отслойки сетчатки. Такая клиническая картина нередко ошибочно расценивается как увеит, что приводит к необоснованному противовоспалительному лечению, удлиняет сроки начала специализированного лечения, что значительно уменьшает шансы на сохранение глаза и жизни пациента, т. к. может привести к генерализации заболевания.

## **Классификация**

### **Классификация ABC (Амстердам, 2001):**

**Группа А** – Малые интратинальные опухоли с максимальным размером 3 миллиметра (мм) и менее, расположенные не ближе, чем 1,5 мм от диска зрительного нерва (ДЗН) и 3 мм от центральной ямки.

**Группа В** – Прочие отдельно лежащие опухоли, ограниченные сетчаткой, с наличием опухоль-ассоциированной субретинальной жидкости, менее, чем в 3 мм от основания опухоли, без субретинального опухолевого обсеменения.

**Группа С** – Дискретные локальные опухоли с локальным опухолевым обсеменением стекловидного тела над опухолью или субретинальным обсеменением менее, чем в 3 мм от опухоли, с возможным наличием жидкости в субретинальном пространстве более 3 мм и менее 6 мм от основания опухоли.

**Группа D** – Диффузно распространенная опухоль с наличием крупных опухолевых масс, множественных разнокалиберных опухолевых отсеков в стекловидном теле и/или субретинальном пространстве, более, чем в 3 мм от опухоли, с наличием субретинальной жидкости более 6 мм от основания опухоли, вплоть до тотальной отслойки сетчатки.

**Группа E** - Наличие какого-либо из следующих факторов неблагоприятного прогноза: опухоль, прилежащая к хрусталику; опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая цилиарное тело или передний сегмент глаза; диффузная инфильтративная РБ; неоваскулярная глаукома; непрозрачность стекловидного тела из-за кровоизлияния; некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты; фтизис глаза.

**При стадировании пациентов используется классификация TNM, 7-е издание (2010 г.).**

При возникновении билатеральных опухолей поражение каждого глаза классифицируется отдельно. Классификация не применима при полной спонтанной регрессии опухоли.

### **Клиническая картина**

Заболевание зачастую протекает бессимптомно и манифестирует, когда опухоль распространяется на центральную часть сетчатки или увеличивается в размерах, влияющих на зрение. Ранним симптомом развития опухоли при её локализации в центральном отделе сетчатки может быть косоглазие. Наиболее распространенным симптомом поздней стадии заболевания является свечение зрачка – лейкокория или симптом «кошачьего глаза», что возникает в результате отражения света от поверхности опухолевого очага. Кроме этого, поздними симптомами заболевания являются: паралитический мидриаз (стойкое расширение зрачка и отсутствие световой реакции), возникающий вследствие вторичной отслойки сетчатки; гемофтальм – кровоизлияние в стекловидное тело; опухоли, распространяющейся до передних отделов стекловидного тела, рубеоз радужки (патологический рост сосудов – неоваскуляризация – на радужке и в углу передней камеры – пространстве между роговицей и радужкой), при котором сетчатка

испытывает недостаток в кислороде, что приводит к образованию патологических сосудов. Новообразованные сосуды блокируют отток водянистой влаги из глаза, вызывая подъем внутриглазного давления (ВГД), что приводит к развитию вторичной неоваскулярной глаукомы, и, как следствие, к увеличению глаза в размере – буфтальму, при этом наблюдается покраснение и боль в глазу, симптом псевдогипопиона, при прорастании опухоли в орбиту наблюдается экзофтальм.

## **Диагностика**

### *Жалобы и анамнез*

- Тщательный сбор анамнеза врачом детским онкологом и офтальмологом у родителей или законных представителей с целью выявления наследственной предрасположенности, оценки состояния здоровья сиблингов (родных братьев и сестер) .
- Установить врачом офтальмологом наличие (отсутствие) лейкокории, косоглазия, паралитического мидриаза, рубеоза радужки, вторичной неоваскулярной глаукомы, буфтальма, покраснения и болей в глазу, симптомов псевдогипопиона, экзофтальма .

### *Физикальное обследование*

- Оценка врачом офтальмологом состояние век, положение глаз и объем их движений, фиксацию взгляда каждого глаза на неподвижном предмете, реакцию зрачка на световой раздражитель, уровень ВГД .

### *Лабораторные диагностические исследования*

- Молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене RB1 в биопсийном (операционном) материале и/или в крови пациенту и всем родственникам пациента первой степени родства (братьям, сестрам, родителям) с целью выявления наследственной природы заболевания.

### *Инструментальные диагностические исследования*

- Всем пациентам следующие методы офтальмологической инструментальной диагностики: визометрия, тонометрия, биомикроскопия, сканирование глазного дна с помощью ретинальной камеры, прямая и обратная офтальмоскопия при максимальном мидриазе под общей анестезией с использованием офтальмоскопа.

- УЗИ глаз всем пациентам с целью выявления внутриглазных патологических образований, оценки распространенности опухолевого

*процесса, определения интенсивности обсеменения стекловидного тела (локальное, диффузное), интраокулярной локализации патологического образования и его размеров, особенностей кровотока, сохранности оболочек глаза, вторичной отслойки сетчатки, гемофтальма.*

-ОКТ рекомендуется пациентам при РБ групп А и В с целью подтверждения диагноза, дифференциальной диагностики других патологических процессов сетчатки, определения формирования хориоретинального рубца и выявления продолженного или скрытого роста РБ.

-Электрофизиологические методы, включающие электроретинографию и регистрацию зрительных вызванных потенциалов коры головного мозга, рекомендуется применять у пациентов с РБ с целью оценки функций сетчатки, зрительного нерва и зрительных областей коры головного мозга после органосохраняющего лечения.

-МРТ орбит и головного мозга с контрастным усилением

Рекомендуется консультация врача-генетика на этапе первичной диагностики пациенту и всем родственникам первой степени родства

## **Лечение**

Выбор тактики лечения зависит от возраста пациента, стадии заболевания, размера и локализации опухоли, характера роста опухоли, наличия одно- и двустороннего поражения, факторов наследственности.

### *Химиотерапия*

Применение ХТ в лечении РБ традиционно использовалось при локальном экстраокулярном росте по зрительному нерву или в орбиту, в ряде случаев — при дистанционных метастазах или эктопированной первичной опухоли, такой как пинеалобластома.

Химиоредукция — понятие, охватывающее стратегию предварительного лечения пациентов системной ХТ, которая делает опухоль более доступной к другим видам терапии: криодеструкция (КД), лазерокоагуляция, транспупиллярная термотерапия (ТТТ), брахитерапия, наружное облучение (ДЛТ).

Несмотря на доказанную эффективность показания к ДЛТ в настоящее время резко сокращаются. Связано это с высоким риском постлучевых осложнений



(катаракта, кератит, гемофтальм, рубеоз радужки, ретинопатия, торможение роста костей глазницы, атрофия кожи век и параорбитальной области), а также вероятностью развития вторых злокачественных опухолей.

При инициальном лечении интраокулярной одно- и двусторонней РБ в последние годы используются следующие режимы ХТ.

### *Режимы терапии*

#### Монохимиотерапия

Карбоплатин — 560 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день, интервал между введениями 3 нед., не менее 6 курсов.

#### Комбинированная химиотерапия Режим 1 (группа В)

Винкристин — 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день. Карбоплатин — 560 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

#### Режим 2 (группы С и D)

Винкристин — 1,5 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день. Этопозид — 150 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 2-й дни. Карбоплатин — 560 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день.

Детям в возрасте до 36 мес. дозу рассчитывают на 1 кг массы тела:

винкристин — 0,05 мг/кг, карбоплатин — 18,6 мг/кг, этопозид — 5 мг/кг.

#### Локальная химиотерапия

Селективная внутриартериальная химиотерапия мелфаланом проводится за 1 день до начала 2-4 курсов, в дозе 5-7,5 мг/м<sup>2</sup> каждого пораженного глаза со степенью распространения опухоли, соответствующей группам С или D. Доза мелфалана 5 мг/м<sup>2</sup> используется при одновременном лечении обоих глаз, тогда как при односторонней РБ вводится 7,5 мг/м<sup>2</sup>.

Интравитреально (в стекловидное тело) вводится 16 мкг мелфалана (0,05 мл). Данная концентрация безопасна и эффективна в отношении опухолевых отсевов.

Как с целью химиоредукции, так и в послеоперационный период используется следующая схема:

Этопозид — 100 мг/м<sup>2</sup> (при массе тела до 12 кг — 3,3 мг/кг) в/в в 1-5-й день.  
Циклофосфамид — 400 мг/м<sup>2</sup> (13 мг/кг) в/в в 1-5-й день. Карбоплатин — 500 мг/м<sup>2</sup> (12 мг/кг) в/в в 5-й день.

## Химиотерапия второй линии (противорецидивная)

Ифосфамид 1,8 г/м<sup>2</sup> (при массе тела до 12 кг — 60 мг/кг) в/в в 1, 2, 3, 4 и 5 дни  
Доксорубин 20 мг/м<sup>2</sup> (при массе тела до 12 кг — 1 мг/кг) в/в во 2 и 4 дни  
Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (в возрасте до 36 мес. — 0,05 мг/кг) в 1, 8 и 15 дни  
Разовая доза винкристина при расчете на 1 м<sup>2</sup> не должна превышать 2 мг.

Условиями, влияющими на стратегию комплексного лечения РБ, служат распространенность опухоли, ее чувствительность к медикаментозному лечению, возникновение рецидива заболевания, что определяет назначение наружного облучения, объем хирургического вмешательства от энуклеации до поднадкостничной экзентерации орбиты и более расширенных операций.

## *Хирургическое лечение*

- Выполнение энуклеации при распространенных формах РБ при отсутствии экстраокулярного роста опухоли и наличии следующих показаний (массивное поражение сетчатки и стекловидного тела; вторичная глаукома; прорастание опухоли в переднюю камеру; гемофтальм; безуспешное органосохраняющее лечение.)
- Транспупиллярная термотерапия – разновидность лазерного лечения – рекомендуется при центральной локализации опухоли с проминенцией не более 3,0 мм и мультифокальном характере роста.
- Брахитерапия – локальное облучение опухоли с помощью подшивания к склере радиоактивного офтальмоаппликатора (стронций-96, рутений-106) рекомендована при проминенции опухоли не более 6 мм

## *Дистанционная лучевая терапия*

- ЛТ рекомендована пациентам с интраокулярными формами РБ, резистентными к другим методам лечения, либо в случае выявления после энуклеации ретроламинарной инвазии зрительного нерва, экстрасклерального распространения опухоли и/или наличия клеток опухоли в крае резекции зрительного нерва

### **Список литературы**

1. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И. Руководство по детской офтальмологии. 1987 г.
2. Тейлор Д., Хойт К. Детская офтальмология. 2007 г.
3. Общероссийский союз общественных объединений. Ассоциация онкологов России. Проект Клинические рекомендации по диагностике и лечению ретинобластомы у детей. Москва 2014 г.