

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

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав.кафедрой д.м.н., профессор Зуков Р.А.

## Реферат

Тема : Ретинобластома

Проверил:

Руководитель ординатуры , к.м.н., доцент

Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Выполнил:

Клинический ординатор 2 года обучения

По специальности 31.08.57 онкология

Рамазанова Севда Орудж-кызы

Красноярск , 2023 г.

## Содержание

Введение .....	3
Диагностика.....	5
Стадирование.....	6
Лечение.....	8
Заключение.....	10
Список используемой литературы.....	11

## **Введение**

Ретинобластома (РБ) — опухоль нейроэпителиального происхождения. РБ может иметь различную степень роста, солитарные и множественные очаги в одном или обоих глазах.

## **Эпидемиология.**

Удельный вес РБ среди всех злокачественных опухолей у детей составляет 2,5-4,5 %. РБ встречается с частотой 1 на 22000 - 1 на 15 000 детей во всем мире. В 80 % случаев это заболевание диагностируется в возрасте до 3-4 лет. На долю двусторонней РБ приходится от 20 до 40%. При одностороннем поражении чаще встречаются запущенные стадии заболевания. Пик заболеваемости при односторонней РБ отмечается в возрасте 24-29 мес., при двусторонней — в первые 12 мес. жизни.

По гистологическому варианту различают дифференцированную (зрелый компонент > 80%), недифференцированную (мелкие базофильные клетки с плотным ядром и небольшим ободком цитоплазмы) и смешанную (зрелый компонент < 80%) РБ.

## **Клиническая картина.**

Часто первым симптомом, который замечают родители, является белое отражение от зрачка, называемое лейкокорией.

Клинические проявления РБ зависят от размера и локализации опухоли. Небольшие одиночные опухоли могут быть случайно обнаружены офтальмологом на профилактическом осмотре.

Следует отметить основные клинические признаки РБ: лейкокория, косоглазие (при заинтересованности макулярной области), гетерохромия радужки, как проявление увеита; мидриаз с отсутствием реакции зрачка на свет выявляется более, чем у трети пациентов с РБ. Рубеоз радужки, как результат ишемии значительной площади сетчатки. Частота возникновения данного признака зависит от запущенности опухолевого процесса. Реже выявляются гифема (кровь в передней камере глаза) и гемофтальм (кровоизлияние в стекловидное тело), которые чаще выявляются при смешанном росте РБ.

Обсеменение стекловидного тела вызывает помутнение последнего.

Псевдогипопион, узелки опухоли на радужке также могут наблюдаться при распространении опухолевых отсеков в переднюю камеру глаза.

Буфтальм («бычий глаз») развивается при вторичной глаукоме или при смещении кпереди опухолью иридохрусталиковой зоны.

При неправильном лечении опухоль распространяется экстрабульбарно в орбиту, околоносовые пазухи, полость носа, интракраниально, появляются регионарные и отдаленные метастазы в костном мозге, костях, ЦНС.

### **Генетика.**

У большинства детей с двусторонней РБ и у 15 % детей с односторонней формой заболевания при выполнении молекулярно-генетического исследования диагностируется мутация гена RB1.

В редких случаях у детей со структурными мутациями в RB1 гене могут развиваться внутричерепные опухоли, так называемые трилатеральные ретинобластомы, когда двусторонняя РБ сочетается с опухолью шишковидной железы, по гистологическому строению аналогичной РБ.

Наследственная РБ чаще представлена мультифокальной и/или двухсторонней опухолью с более ранним возрастом манифестации (до 12 мес.). Спорадическая РБ составляет 60% всех случаев заболевания и диагностируется в более позднем возрасте как одностороннее монофокальное поражение.

ДНК-диагностика позволяет проводить скрининг членов семей с целью определения риска развития РБ, индивидуализации лечебных и профилактических подходов, а так же планирования семьи и деторождения.

В более взрослом возрасте у носителей герминальных мутаций гена RB высок риск развития других злокачественных опухолей, включая первично множественные.

## Методы диагностики

Основными методами обследования являются исследование преломляющих сред и глазного дна под общей анестезией и максимально расширенным зрачком с использованием биомикроскопии, прямой и обратной офтальмоскопии, сканирования глазного дна с помощью ретинальной камеры (RETCAM). Однако отслойка сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело или непрозрачные среды крайне затрудняют осмотр глазного дна и интерпретацию данных.

Важным и дополнительным к офтальмоскопии является ультразвуковое исследование глаз. При РБ выявляется высокий уровень акустического сигнала, что обусловлено наличием в опухоли кальцификатов, а также зонами между жизнеспособными и некротическими тканями. Отслойка сетчатки может выявляться при экзофитном росте опухоли.

Кальцификаты обнаруживаются также рентгенологическими методами исследования. Предпочтительно проведение компьютерной томографии (КТ), при которой не только четко определяются кальцификаты, но и возможна общая оценка опухолевого поражения, распространение его за пределы глазного яблока в орбиту, по зрительному нерву, в субарахноидальное пространство, головной мозг.

При отсутствии кальцификатов более информативной может оказаться магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ – метод выбора для выявления очагового распространения опухолевых масс. Опухоль имеет сигнал эквивалентный или немногим более интенсивный, чем стекловидное тело. МРТ, также как и КТ выявляет распространение опухоли по зрительному нерву и орбитальную клетчатку.

Первичное обследование РБ предполагает оценку состояния шишковидной железы для исключения трилатеральной РБ. Выполнение МРТ предпочтительно при подозрении на опухолевую диссеминацию по ЦНС.

Радиоизотопное исследование (РИИ) скелета с технецием  $^{99m}\text{Tc}$  и мягких тканей с цитратом галлия  $^{67}\text{Ga}$  используется для выявления отдаленного метастазирования. При необходимости энуклеации с выявленными в последующем патоморфологическими факторами риска для возможного метастазирования, а также всем пациентам группы высокого риска показано диагностическое исследование костного мозга и спинномозговой жидкости, в которых могут выявляться опухолевые клетки.

Генетическое расследование и генетические консультации больных и их родственников необходимы во всех случаях РБ. После проведения комплекса

диагностических мероприятий удастся установить распространенность поражения и соответственно стадию заболевания .

## **Стадирование**

Новая международная классификация интраокулярной РБ предложена в Амстердаме в 2001 году для определения возможности органосохраняющего лечения с учетом современных методов лечения.

### **КЛАССИФИКАЦИЯ ABC (АМСТЕРДАМ, 2001)**

#### **Группа А**

Малые интравитреальные опухоли вдали от ДЗН и центральной ямки

- все опухоли интравитреальные, максимальный размер опухоли 3 мм и менее
- расположение опухоли не ближе чем 1,5 мм от ДЗН и 3 мм от центральной ямки

#### **Группа В**

Все остальные отдельные опухоли, ограниченные сетчаткой (кроме группы А)

- Все остальные интравитреальные опухоли, кроме группы А
- Опухоль-ассоциированная субретинальная жидкость менее чем в 3 мм от основания опухоли, без субретинального опухолевого обсеменения

#### **Группа С**

Дискретная локальная опухоль с минимальным витреальным и субретинальным опухолевым обсеменением

- дискретная опухоль(и) с локальным нежным опухолевым обсеменением стекловидного тела над опухолью или субретинальным обсеменением менее, чем в 3 мм от опухоли
- с наличием субретинальной жидкости более 3мм и менее 6 мм от основания опухоли

#### **Группа D**

Диффузные субретинальные и витреальные отсевы

- массивное витреальное/субретинальное опухолевое обсеменение более чем в 3 мм от опухоли
- крупные опухолевые массы в стекловидном теле и/или субретинально

- с наличием субретинальной жидкости более 6 мм от основания опухоли, вплоть до тотальной отслойки сетчатки

## Группа E

Наличие одного и более факторов неблагоприятного прогноза для сохранения зрения и глаза

- опухоль занимает более 2/3 глазного яблока, опухоль достигает хрусталика, расположена в или у цилиарного тела, в переднем отрезке; вторичная глаукома, непрозрачные преломляющие среды в связи с кровоизлиянием (гемофтальм, гифема), орбитальный целлюлит, субатрофия глазного яблока.

Для пациентов, не подлежащих органосохраняющему лечению применима международная классификация IRSS, которая используется в случае энуклеации глаза и/или экстрабульбарного распространения опухоли, в том числе метастатического. Данная классификация определяет прогноз для жизни и необходимую программу лечения.

Стадия 0: Пациенты получающие консервативное лечение (используется дооперационная классификация)

Стадия I: Глаз энуклеирован, радикальное удаление опухоли подтверждено гистологически

Стадия II: Глаз энуклеирован, микроскопически резидуальная опухоль

Стадия III: Регионарное распространение

а) Метастатическое поражение орбиты

б) Метастазирование в предушные или шейные лимфатические узлы

Стадия IV: Метастатическая болезнь

а) Гематогенное метастазирование

1. Единичное поражение органа

2. Множественное поражение органов

б) Распространение на ЦНС

1. Прехиазмальное поражение

2. Очаги в ЦНС

3. Лептоменингеальное распространение заболевания

TNM классификация злокачественных опухолей (8е издание).

Данная классификация дает более детальное интраокулярное представление об опухолевом процессе, в то же время позволяет оценить экстраокулярное распространение .

## Лечение

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 Си 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 винкрестина 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.

Совершенствование методов локальной терапии после адекватной химиоредукции — основное направление в программах современного лечения РБ. Выбор тактики лечения должен проводиться в зависимости от возраста пациента, размера и локализации опухоли, одно- и двусторонности поражения, наследственности.

## Заключение

## Реабилитация

Рекомендуются следующие реабилитационные мероприятия:

1. Глазное - протезирование после энуклеации глаза в ранние сроки после операции;
2. Эктопротезирование глазницы;
3. Плеоптическое компьютерное лечение после окончания органосохраняющего лечения для улучшения остаточного зрения;

## Профилактика

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес.											
	1	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48	Пожизненно 1 раз в год
Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
УЗИ глаз и орбит	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
МРТ орбит и глаз с в/в контрастированием	-	-	-	x	-	x	-	x	-	x	-	x
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x	-	x	-	x	x	x	x	x	x	x	x
КТ органов грудной клетки	-	-	-	x	-	x	-	x	-	x	-	*

Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Неблагоприятные факторы, влияющие на исход лечения:

1. Присоединение инфекционных осложнений;
2. Развитие анемического, тромбоцитопенического синдромов, требующие трансфузий компонентов крови;
3. Удлинение интервалов между введениями химиопрепаратов;
4. Редукция доз химиопрепаратов;

## Список используемой литературы

- Клинические рекомендации по диагностике и лечению ретинобластомы у детей  
<https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2017/9d.pdf>
- Современные подходы к лечению ретинобластомы Ушакова Т.Л.  
<https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-podhody-k-lecheniyu-retinoblastomy/viewer>
- Современные возможности органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой Горовцова О.В. Ушакова Т.Л. Поляков В.Г.  
<https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-vozmozhnosti-organosohranyayuschego-lecheniya-detey-s-intraokulyarnoy-retinoblastomoy/viewer>
- Результаты лечения билатеральной ретинобластомы  
<https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-lecheniya-bilateralnoy-retinoblastomy>