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:** Гайделис Владислава

Сергеевна

Ординатор 1 года

**Проверила:**

Красноярск 2020

Содержание

Определение

Эпидемиология

Этиология

Классификация

Клинические проявления

Диагностика

Дифференциальная диагностика

Движение пациента с диагнозом Ретинобластома в ККОМБ им. проф. П.Г. Макарова

Лечение

Литература

Определение

РБ – тяжелейшее настледственное заболевание, имеющее две формы течения – наследственную и спорадическую.

Злокачественная опухоль оптической части сетчатки (внутренней оболочки глаза), одна из наиболее распространённых злокачественных опухолей глаз у детей. Опухоль нейроэпителиального происхождения. РБ может иметь различную степень роста, солитарные и множественные очаги в одном или обоих глазах.

Эмидемиология

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 метахронно.

Наследственная РБ чаще представлена мультифокальной и/или двухсторонней 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

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, выявляется в 40% случаев. Наследственная РБ встречается у большинства детей с двусторонней РБ и у 15% детей с односторонней формой заболевания.

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

В редких случаях у детей со структурными мутациями в гене RB1 могут развиться внутричерепные опухоли, так называемые **трилатеральные** РБ, при которых двусторонняя РБ сочетается с опухолью шишковидной железы (пинеалобластомой), по гистологическому строению аналогичной РБ.

Третья опухоль, помимо локализации в области шишковидной железы, может распространяться и на срединные структуры головного мозга.

Клинически опухоль проявляется спустя 2 – 3 года после диагностирования двусторонней РБ с признаками интракраниального новообразования. Трилатеральную РБ выявляют у детей первых 4-х лет жизни, при этом признаки внутричерепного поражения могут наблюдаться до появления видимых признаков поражения глаз. Заболевание выявляется в 5 – 10% у детей с бинокулярной РБ, отличается тяжелым течением и высокой смертностью.

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, доходящей 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 отсевов, которые плавают в стекловидном теле в виде «стеариновых капель» - от мелких точечных до глыбчатых. Иногда часть «хвоста» отсевов фиксирована к сетчатке. Таким образом, основным отличительным признаком эндофитного роста РБ является наличие отсевов 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 больные, у которых первые признаки заболевания появились в возрасте после 60 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 АВС (Амстердам, 2001):**

**Группа А** – Малые интраретинальные 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 отсевов 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 Е** - 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.

Клинические проявления

Эндофитная форма ретинобластомы характеризуется поражением внутренних слоев сетчатки, что обуславливает клиническую картину с ранней диссеминацией опухолевых клеток в стекловидное тело и формированием в нем опухолевых отсевов в виде «стеариновых капель». Узел опухоли, как правило, неправильной формы с бугристой поверхностью, беловато-желтоватого цвета, с участками некроза опухоли. На поверхности опухоли наблюдаются собственные новообразованные сосуды опухоли с геморрагиями. Офтальмоскопическая визуализация кальцификатов зависит от плотности опухоли. При данной форме отслойка сетчатки минимальна. В запущенной стадии (группа Е) при распространение опухоли в переднюю камеру глаза имеется псевдогипопион, повышение ВГД, рубеоз радужки, синехии, буфтальм.

Экзофитная форма ретинобластома характеризуется поражением наружных слоев сетчатки и ранним развитием ее отслойки. Опухоль распространяется субретинально. В процессе некроза опухоли возможно субретинальное распространение опухолевых клонов, дающее рост новым опухолевым очагам. Офтальмоскопически опухоль в виде одного или нескольких отграниченных узлов опухоли с ровной поверхностью, покрытых сетчаткой. К опухоли подходят расширенные извитые ретинальные сосуды. В запущенных случаях (группа Е) наблюдается тотальная отслойка сетчатки со смещением иридохрусталикового блока кпереди, закрытию УПК и развитию вторичной гипертензии.

Смешанная ретинобластома может включать в себя все вышеперечисленные признаки и зависит от стадии и локализации опухолевого процесса.

Диагностика

**Жалобы и анамнез.**

- Тщательный сбор анамнеза у родителей или законных представителей с целью выявления наследственной предрасположенности, оценки состояния здоровья сиблингов (родных братьев и сестер). (Уточнить течение беременности, родов и состояние здоровья новорожденного, возможное проживание членов семьи в экологически неблагоприятной зоне.)

- Установить наличие (отсутствие) лейкокории, косоглазия, паралитического мидриаза, рубеоза радужки, вторичной неоваскулярной глаукомы, буфтальма, покраснения и болей в глазу, симптомов псевдогипопиона, экзофтальма. (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 межу 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.)

**Физикальное обследование**

- В случае подозрений на развитие у пациента РБ, направить пациента в профильную медицинскую организацию.

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

**Лабораторная диагностика**

- Провести молекулярно-генетический анализ крови всей семье пациента (братьям, сестрам, родителям).

- При подозрении на экстраокулярное распространение РБ провести расширенную лабораторную диагностику: цитологическое исследование ликвора, костного мозга и биоптатов из всех доступных для пункции опухолевых очагов.

- Гистологическое исследование удаленного глаза или иных удаленных органов и тканей

- Неспецифическая лабораторная диагностика (включает в себя общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови (с определением содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, аспартатаминотрансфераза (АСT), аланинаминотрансфераза (AЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфотаза (ЩФ), Na +, K +, Са +, Cl-), а также коагулограмму).

**Инструментальная диагностика**

- Провести для каждого глаза следующие методы 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 (Перечисленные методы исследования важны для подтверждения диагноза РБ, уточнения внутриглазного распространения, наличия вторичных осложнений опухолевого процесса, оценки сохранившихся зрительных функций. Картину глазного дна с патологическими очагами документировать зарисовками и фотографиями (минимум 8 квадрантов) с помощью ретинальной камеры).

- Комплексное УЗИ глаз (с целью выявления внутриглазных патологических образований, оценки распространенности опухолевого процесса и отсевов, определения интенсивности обсеменения (локальное, диффузное), интраокулярной локализации патологического образования и его размеров, особенностей кровотока, сохранности оболочек глаза, вторичной отслойки сетчатки, гемофтальма).

- Оптическая когерентная томография (ОКТ) при РБ группы А и В (подтверждение диагноза, дифференциальная диагностика других процессов сетчатки, определение формирования хориоретинального рубца или выявление продолженного или скрытого роста опухоли).

- Электрофизиологическое исследование (ЭФИ). (позволяет оценить функции глаза и их прогноз)

- Магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит и головного мозга с контрастным усилением (с целью исключения экстраокулярного роста опухоли, трилатеральной РБ, метастазов, второй опухоли и иной патологии центральной нервной системы (ЦНС) или компьютерной томографии (КТ) орбиты у пациентов старше 1 года).

- Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (с целью исключения патологии органов грудной клетки, в том числе метастазов)

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатических узлов для исключения патологии.

- При подозрении на экстраокулярную форму РБ проводить расширенное обследование.

**Консультации**

Кардиолог, невролог, стоатолог, оториноларинголог, офтальмолог.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с передним и задним увеитом различной этиологии, ретинитом Коатса, катарактой, ретинопатией недоношенных и отслойкой сетчатки, глаукомой, кистами стекловидного тела, гемофтальмом, колобомой ДЗН, глиомой зрительного нерва.

Движение пациента с диагнозом Ретинобластома в ККОМБ им. проф. П.Г. Макарова

Диагноз ретинобластома подтвержден

Монокулярное поражение Бинокулярное поражение

Решение ВК о возможности

оказания помощи

Возможно Не возможно «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»

3 ХО ККОМБ

Результаты неудовлетворительные

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 XT 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 XT, которая делает опухоль более доступной к другим видам терапии: криодеструкция (КД), лазерокоагуляция, транспупиллярная термотерапия (TTT), 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 XT.

Режимы терапииМонохимиотерапия

Карбоплатин — 560 мг/м2 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/м2 в/в в 1-й день. Карбоплатин — 560 мг/м2 в/в в 1-й день.Режим 2 (группы C и D)

Винкристин — 1,5 мг/м2 в/в в 1-й день. Этопозид — 150 мг/м2 в/в в 1 -й и 2-й дни. Карбоплатин — 560 мг/м2 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/м2 каждого пораженного глаза со степенью распространения опухоли, соответствующей группам С или D. Доза мелфалана 5 мг/м2 используется при одновременном лечении обоих глаз, тогда как при односторонней РБ вводится 7,5 мг/м2.

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 сле- дующая схема:

Этопозид — 100 мг/м2 (при массе тела до 12 кг — 3,3 мг/кг) в/в в 1-5-й день. Циклофосфамид — 400 мг/м2 (13 мг/кг) в/в в 1-5-й день. Карбоплатин — 500 мг/м2 (12 мг/кг) в/в в 5-й день.

Химиотерапия второй линии (противорецидивная)

Ифосфамид1,8г/м2 (при массетеладо12кг—60мг/кг) в/в в1,2,3,4и5дни Доксорубицин 20 мг/м2 (при массе тела до 12 кг — 1 мг/кг) в/в во 2 и 4 дни Винкристин 1, 5 мг/м2 (в возрасте до 36 мес.— 0,05 мг/кг) в 1, 8 и 15 дни Разовая доза винкристина при расчете на 1 м2 не должна превышать 2 мг.

Условиями, влияющими на стратегию комплексного лечения РБ, служат распростра- ненность 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 распространении опухоли и/или наличия клеток опухоли в крае резекции зрительного нерва

Литература

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.
4. Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов»/ Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов» Клинические рекомендации Ретинобластома. Москва 2017 г.