

# РЕТИНОБЛАСТОМ

## ЕДНА ОТ НАЙ-ЧЕСТИТЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ НЕОПЛАЗИИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ



доц. г-р Невяна  
Велева, дм,  
г-р Йоанна Кънева,  
проф. г-р  
Александър Оскар,  
дм

Очна клиника, УМБАЛ  
„Александровска“,  
Катедра по  
офтальмология,  
МУ-София

Ретинобластомът е най-честият злокачествен вътречен тумор и една от най-честите солидни неоплазии в детска възраст, като се явява и втори по честота очен тумор след увеалния меланом. Средната му честота е 1/20 000 живородени деца. Ретинобластомът е ембрионален тумор на ранната детска възраст, като 95% от засегнатите се диагностицират до 5-годишна възраст. Дължи се на генетичен дефект, при който се наблюдава инактивация на двата алела на тумор супресорния ген RB1. В зависимост от това дали и двете мутации са на ниво ретина, или едната от тях засяга клетките на целия организъм, туморът бива ненаследствен (спорадичен, 85% от случаите на едностранен тумор) и наследствен (всички случаи на двучен ретинобластом). Макар че редица очни прояви могат да бъдат изява на заболяването, най-честите първи симптоми са левкокорията (60%) и страбизъмът (20%). Навременното поставяне на диагнозата е от изключителна важност с оглед риска от фатален изход за детето, като преживяемостта на засегнатите значително варира в различните страни по света. Независимо от значителния напредък в тера-

певтично отношение, свързан предимно с въвеждането на хеморедукцията и последващата фокална терапия, все още в големия процент от случаите енуклеацията остава първи и единствен метод на лечение поради късното диагностициране на болестта в редица страни. Рискът от рецидив на заболяването или появата му в другото око, както и повишеният риск от развитието на втори неочен злокачествен тумор в случаите с хередитарен ретинобластом, определят необходимостта от доживотно проследяване на пациентите.

Ретинобластомът е най-честата злокачествена интрабулбарна неоплазия в детска възраст и един от най-честите солидни тумори при децата, представляващ интерес за медицинарската общност векове наред.

Независимо че за първи път още през 1597 г. *Peter Pawuis* описва тумор в областта на орбитата, чиято “субстанция, наподобява мозъчна тъкан и е богата на кръвни коагулуми”, едва в началото на 19<sup>ти</sup> век шотландският хирург *James Wardrop* изказва предположението, че ретинобластомът произлиза от ретината<sup>[1]</sup>. Името на тумора неколкостранно е променяно съот-

ветно на актуалните теории за произхода му в различните периоди на развитие на медицината и офталмологията, докато през 1926 г. Американската академия по офталмология официално възприема термина ретинобластом.

Според различни автори честотата на тумора варира между 1/15 000 и 1/30 000 (средно 1/20 000) живородени деца, като съставлява около 4% от злокачествените тумори в детска възраст<sup>[2-5]</sup>. Честотата му за България по данни на *проф. Стои-мен Дъбов* е 1/23 214 деца<sup>[6,7]</sup>.

Независимо от факта че липсва полова и расова предиспозиция за ретинобластом<sup>[4]</sup>, налице е различна честота на тумора в различните региони на света<sup>[4,5]</sup>.

Ретинобластомът е тумор на ранната детска възраст, като 2/3 от случаите се диагностицират до 2 години, а 95% от болелите са под 5-годишна възраст<sup>[8]</sup>. С възрастта намаляват случаите на двучни тумори, чиято най-голяма честота е до 1-годишна възраст, а се увеличават случаите на едноочния ретинобластом. Проявата на заболяването след 7 години е необичайно, независимо от описаните в литературата

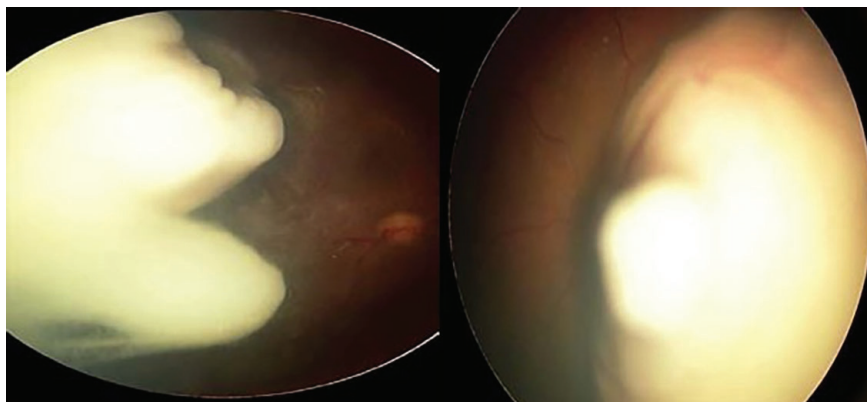
### Ключови гуми:

ретинобластом,  
интрабулбарна  
неоплазия, детска  
възраст

случаи на ретинобластом във възрастта от 20 до 74 год.<sup>[9,10]</sup>

Ретинобластомът е „прототип на наследствените тумори“<sup>[11]</sup>. Развива се в резултат на биалелна мутация на RB1 гена (първият описан тумор супресорен ген)<sup>[12,13]</sup>. В случаите на ретинобластом, най-честите генетични дефекти са мутации на RB1 гена, като рядко се наблюдават делеции на малък участък от 13 хромозома, като в последния случай са налице и асоциирани аномалии (т. нар. 13-q делеционен синдром) или мутации, свързани с амплификация на MYCN протоонкогена<sup>[14,15]</sup>.

От генетична гледна точка се различават два вида ретинобластом – херeditарен и нехерeditарен<sup>[13,16,17]</sup>. При наследствената форма на ретинобластома първата мутация на гена е винаги герминативна, като се засягат всички клетки на организма. Втората мутация на втория алел на гена, която е тумор отключващото събитие, е винаги соматична на ниво недиференцирани ембрионални клетки на ретината<sup>[11]</sup>. Херeditарната или наследствената форма на тумора съставлява около 40% от случаите на болестта<sup>[13-17]</sup>. Само в около 10% от всички случаи на ретинобластом е налице положителна фамилна анамнеза за тумора, като тук герминативната мутация се унаследява от един от родителите. В останалите случаи фамилност липсва, въпреки че мутацията може да е унаследена от един от родителите, но при него да не е наблюдавана изява на болестта. При наследствения ретинобластом се наблюдава повишен риск за развитие на тумора, както при сиблингите на засегнатото дете, така и при неговите бъдещи деца. Засегнатият пациент има и повишен риск от развитието до 40-годишна възраст и на друг злока-



**Фигура 1:**

Ендофитен ретинобластом – без и с ангажиране на папилата на зрителния нерв

чествен неочен тумор – остеогенен сарком, фибросарком, меланом<sup>[18]</sup>.

Ненаследственият или соматичният ретинобластом съставлява останалите 60% от болестта<sup>[13,16,17]</sup>. При ненаследствената форма и двете мутации са соматични, като се засягат само клетки на ретината и липсва риск от предаване на мутацията в следващото поколение. Нехерeditарният ретинобластом се характеризира с унилатералност и унифокалност на процеса. Мутацията е de novo събитие, засягащо само заболялото дете, няма риск за останалите членове на семейството и не се наблюдава повишен риск от втори неочен тумор. Изявата на заболяването е в по-късна възраст и с по-добра прогноза по отношение на преживяемостта.

Ретинобластомът е злокачествен тумор с невроектодермален произход, водещ началото си от ядрените слоеве на ретината, от злокачествено трансформирани ембрионални клетки, които все още не са достигнали крайния етап на диференциацията си<sup>[16]</sup>. Най-широко е възприета идеята, че клетката, даваща началото на ретинобластома, е клетка прекурсор на фоторецепторите, която съществува в ретината от периода преди раждането до около 7-годишна възраст<sup>[14]</sup>. Ето

защо, появата на тумора в по-късна възраст се свързва с малигнената трансформация на съществуваща от преди това доброкачествена лезия (вариант, прекурсор) на ретинобластома<sup>[19]</sup>.

Макроскопски се различават четири вида растеж – ендофитен, екзофитен, ендо-екзофитен и дифузно-инфилтративен растеж<sup>[5,9,16,20]</sup>. При ендофитния растеж се наблюдава нарушаване на вътрешната лимитираща мембрана от туморната маса, която има бял или кремав цвят, малко на брой съдове с неправилен ход и калибър или такива липсват (*Фиг. 1*). Тази форма е свързана с разсейки на туморни клетки или фрагменти в стъкловидното тяло, които са откъснати от основната туморна маса, т.нар. „vitreous seeding“. Туморната маса при екзофитния растеж е жълто белезникава, покрита с множество кръвоносни съдове, с увеличен калибър и изразен тортуозитет. Наблюдава се прорастване на тумора в субретиналното пространство, често с акумулиране на субретинална течност с последващо ексугативно отлепване на ретината. При повечето пациенти с ретинобластом се наблюдава т.нар. смесен растеж, при който туморът прораства едновременно и към витреалната кухина, и към субретинал-

Фигура 2:

Левкокория  
(бяла зеница)

ното пространство. Дифузно-инфилтративната форма се среща рядко. При нея има плоско инфилтриране на ретината и стъкловидното тяло от туморни клетки. Тази форма на ретинобластом се характеризира с най-лоша прогноза по отношение преживяемостта на детето.

Хистологично, клетките, които изграждат ретинобластома, са малки, кръгли или полигонални с оскъдна цитоплазма и големи, богати на хроматин ядра<sup>[9]</sup>, с множество митози<sup>[16]</sup>. Клетките са почти идентични с примитивните клетки на ембрионалната ретина, които по-късно се диференцират в пръчици и конусчета<sup>[21]</sup>. Характерно за туморната маса на ретинобластома е наличието на участъци с некроза и калцификати, разположени между струпванията от клетки с различна степен на диференциация<sup>[9,17]</sup>.

Туморът може да се диагностицира случайно при профилактичен преглед или след клинична изява на симптомите. В случаите с фамилна анамнеза туморът може да бъде диагностициран по време на целенасочени скринингови прегледи<sup>[9,16,20]</sup>.

Най-честият първи симптом при ретинобластома е левкокорията, наблюдаваща се в ~60% от случаите (Фиг. 2). Когато туморът е малък, левкокорията може да бъде видяна само в някои погледни позиции, за

разлика от бялата зеница при големи тумори (изпълващи повече от 1/3 от окото), когато липсва нормален червен рефлекс във всяка позиция на окото<sup>[20]</sup>. Вторият по честота симптом е страбизмът (конвергентен по-често), наблюдаващ се като първа изява в ~20% от засегнатите деца<sup>[9,16]</sup>. По-рядко първа изява на заболяването могат да бъдат увеит, глаукома, пресептален/орбитален целулит, хифема, хипопион и груги<sup>[9]</sup>.

Клиничните форми, които могат да се наблюдават, са едностранен, двустранен, трилатерален ретинобластом, ретином, спонтанно регресирал ретинобластом и 13q делеционен синдром.

Едностранният ретинобластом се наблюдава в 65-75% от случаите<sup>[3,16,22,23]</sup> и в 85% от децата е резултат от соматична мутация. Възниква обикновено след 1-годишна възраст, има по-бавен клиничен ход и се асоциира с по-добра прогноза.

Двустранният ретинобластом, наблюдаващ се в 25-35% от случаите<sup>[5,9,16]</sup>, винаги се дължи на герминативна мутация. Възниква във възрастта преди 1 година, има по-лоша прогноза, като има повишен риск от развитие на трилатерален ретинобластом или друг първичен злокачествен неочен тумор.

За трилатерален ретинобластом

говорим в случаите на асоциация на двучен ретинобластом с невробластен интракраниален тумор – най-често пинеалобластом<sup>[26]</sup>. Тази клинична форма е с лоша прогноза, тъй като пинеалобластомът обикновено е летален.

Ретиномът е доброкачествен прекурсор на ретинобластома, като е възможно да не настъпи никога малигнена трансформация<sup>[12,20,23]</sup>. Клинично се представя като прозрачна, сивкава, проминираща в стъкловидното тяло маса, характеризираща се с огнища от калцификати и хиперплазия на пигментния епител, но липсват специфичните за ретинобластома некрози.

Спонтанна регресия на ретинобластома е възможна, като както при него, така и при невробластома, тя се наблюдава по-често, отколкото при други злокачествени тумори<sup>[9,20]</sup>.

Ретинобластомът може да бъде и част от т.нар. „13q делеционен“ синдром<sup>[16,24]</sup>. При него, освен развитието на двучни тумори, могат да се наблюдават и умствена и психомоторна ретардация, специфичен фациес, микрофтальм, птоза, деформирани ниско разположени ушни миди, къса шия, анални и генитални аномалии, аномалии на долните крайници.

Ранната диагноза на ретинобластома е критична по отношение на смъртността на засегнатото дете. Леталитетът при пациентите се определя от наличието на три животозастрашаващи фактора: наличието на метастази, развитието на трилатерален ретинобластом, както и повишения риск от развитието на втори първичен злокачествен тумор<sup>[25]</sup>.

Метастазирането на тумора се наблюдава обикновено около 1 годи-

на след поставяне на диагнозата. Най-често разпространението в други органи и структури се наблюдава при екзофитните тумори. Това става или чрез директна инвазия през склерата и зрителния нерв, или хематогенно след инвазиране на хороидеята<sup>[25]</sup>. Далечни метастази се наблюдават в белите дробове, мозъка, костите и други вътрешни органи.

При наследствените форми на тумора, при които е налице герминативна мутация в RB1 гена, се наблюдава повишен риск от втори неочен злокачествен тумор, особено ако пациентът е бил подложен на лъчелечение<sup>[18,26]</sup>. Най-честият втори първичен малигнен тумор, който се наблюдава, е остеогенен сарком, но може да се развият и саркоми на меките тъкани, тумори на нервната система, левкемия, малигнен меланом и други.

Съществуват различни класификации, които се базират на различни критерии<sup>[11]</sup>, като основната класификация, която се използва в момента с въвеждането на неоадювантната химиотерапия, е Международната класификация на Интрабулбарния ретинобластом, която измести основната класификация на Reese-Ellsworth, използвана в годините, когато основен метод на лечение е било лъчелечението.

Ключови за поставянето на диагнозата са снемането на подробна медицинска и фамилна анамнеза, провеждането на обстоен офталмологичен преглед и провеждане на допълнителни образни изследвания – задължително ехография на окоото, като се търсят специфичните за тумора калцификати в наличната маса и ЯМР с оглед установяване на мозъчни метастази<sup>[11]</sup>.

В диференциално-диагностичен план се обсъждат заболявания, които могат да наподобяват ретинобластом като други тумори (астроцитен хамартом, метастатични тумори и др.), синглом на персистираща фетална васкуларизация, болест на Coats, токсикароза, както и такива, които могат да маскират състоянието – катаракта, страбизъм, хемифталм, отлепване на ретината, увеит, хифема, буфталм и др.<sup>[2,3,5]</sup> Изключително важно е всяка левкокория (бяла зеница) да бъде смятана за ретинобластом до доказване на противното<sup>[11]</sup>.

В продължение на десетилетия единствен метод, а по-късно и основен метод на лечение е била енуклеацията. С въвеждането на нови терапевтични методи и особено след въвеждането на химиотерапията се наблюдава намаляване на процента деца, лекувани с енуклеация, особено в страните с високо икономическо развитие. Изборът на лечение при всеки пациент трябва да бъде индивидуализиран, комплексен и осъществяван от мултидисциплинарен екип. Основните цели в лечението са запазване на живота на детето, запазване на окоото като анатомична структура, съхраняване на полезно зрение, както и намаляване страничните ефекти от лечението<sup>[27]</sup>.

В зависимост от използвания метод лечението бива хирургично, лъче- и химиотерапия, а в зависимост от обема на дейността – фокално, локално и системно лечение.

Фокалната терапия включва хирургично лечение (криотерапия, лазерна фотокоагулация, термотерапия) и лъчетерапия (брахитерапия с радиклоактивни плаки)<sup>[25]</sup>. Тези методи на лечение се използват обикновено за малки тумори, отдалечени от

зрителния нерв и макулата. В зависимост от първоначалните размери на ретинобластома туморната маса може да е била подложена на предварителна хеморедукция. Фокалните методи на лечение запазват булба, като често се наблюдава и постоперативно полезно зрение<sup>[16]</sup>.

Локалната терапия включва хирургичните подходи на енуклеация и екзентерация, лъчелечение чрез рентгенотерапия и локална неоадювантна химиотерапия. Първичната енуклеация е основен избор на лечение в случаите с авансирал интрабулбарен ретинобластом, при който туморът заема над 60% от витреалната кухина, налице е неоваскуларизация на ириса, вторична глаукома и други, както и при очи, при които не се очаква/наблюдава зрителна функция или в случаите на двучни тумори, като в този случай се прилага на окоото с по-напреднал процес<sup>[16,18,26,28]</sup>. Резултатите от енуклеацията в повечето случаи са отлични, като над 95% от третираниите деца оцеляват<sup>[16]</sup>. Екзентерацията е метод на избор при всички случаи на екстериоризация на тумора в орбитата. Рентгенотерапията е органосъхраняващ метод, който възниква в средата на 20<sup>ти</sup> век, но през 90<sup>те</sup> години на същия век неговото приложение значително се ограничава поради високия процент локални тежки странични ефекти и повишения риск от развитие на други злокачествени неочни тумори в облъчвания регион<sup>[29]</sup>. Локално се прилага неоадювантна химиотерапия.

Системната химиотерапия се дели на адювантна и неоадювантна. Адювантната се прилага при пациенти с екстраокуларна и метастатична болест или при деца след проведена енуклеация и висок риск от мета-

статична болест. Прилагат се различни химиотерапевтични режими, включващи винкристин, етопозид, карбоплатина, цисплатина, комбинирани с автоложна трансплантация на стволови клетки<sup>[30]</sup>. Неoadювантната системна химиотерапия или т.нар. хеморедукция целѝ намаляване размерите на тумора до такива, позволяващи провеждането на фокална терапия<sup>[16,26-28]</sup>. Локално може да се прилага интравитреално чрез канюлиране на а. ophthalmica<sup>[22]</sup>, интравитреално<sup>[31]</sup>, субтенононално/субконюнктивално<sup>[32,33]</sup>.

Рецидивирание на заболяването се наблюдава най-често в първите 3-5 години след поставяне на диагнозата<sup>[16,26]</sup>. Режимът на проследяване се дели на две фази – активно и продължително проследяване. Първият период трае 5 години след провеждане на терапията или до навършване на 9-годишна възраст на детето и включва интензивно наблюдение в рамките на 1 месец след лечението, последвано от прегледи на всеки 3-4 седмици в продължение на 1 година при пациенти със соматични мутации и до навършване на 3-годишна възраст при деца с наследствена форма. След това прегледите се разреждат на 3-6 месеца. При всички деца с двустранен ретинобластом до 5-годишна възраст е необходимо провеждането на всеки 6 месеца на ЯМР с оглед диагностицирането на трилатерален ретинобластом. Периодът на продължително проследяване започва при навършване на 9-годишна възраст на детето или след като се навършат 5 години от стартовата терапия<sup>[26]</sup>. Прегледи се осъществяват на всеки 1-2 години между 9 и 18-годишна възраст и след това на всеки 2 години.

Изключително важно е определяне-

то и съответно проследяването на всички застрашени членове на семейството, както и спазване на правилото, „че всяка бяла зеница е ретинобластом до доказване на противното“.

#### Книгопис:

1. Н. Велева. Вродени и наследствени катаракти, В: Левкокория – вродена и наследствена патология. Монография, София, 2018 г.
2. Stacey A, Bowman et al., Global Retinoblastoma Study Group. Incidence of Retinoblastoma Has Increased: Results from 40 European Countries *Ophthalmology*. 2021 Sep;128(9):1369-1371. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.01.024.
3. Retinoblastoma. In: *Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors*. AAO. 2015-2016. 388-407.
4. Dimaras H, Kimani K, Dimba EAO, Grondahl P, et al. Retinoblastoma. *Lancet* 2012; 379:1436-46.
5. RETINOBLASTOMA. Union for International Cancer Control. Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines. 2014.
6. Дъбов Ст. Ретинобластом. Медицина и физкультура. София, 1973.
7. Дъбов Ст. Тумори на ретината. В: *Детска Офталмология*, ред. В. Василева и Ив. Иванова. Медицина и физкультура. София, 1987. 110-114.
8. MacCarthy A, et al. Non-ocular tumours following retinoblastoma in Great Britain 1951 to 2004. *British Journal of Ophthalmology* 2009; 93: 1159-1162.
9. Ellsworth RM. The practical management of retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1969; 67:463-534.
10. Singh SK, Das D, Bhatattacharjee H, et al. A rare case of adult onset retinoblastoma. *Oman J Ophthalmol* 2011; 4(1): 25-27.
11. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;323:643-646.
12. Akdeniz Odemis D, Kebudi R, et al. RB1 gene mutations and genetic spectrum in retinoblastoma cases. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Sep 8;102(36):e35068.
13. Houdayer C, et al. Retinoblastoma – Genetic Counseling and Molecular Diagnosis. In: *Retinoblastoma: an update on clinical, genetic counseling, and molecular tumor*. InTech., 2012.
14. Soliman S, Racher H, Zhang C, MacDonald H, Gallie B. Genetics and molecular diagnostics in retinoblastoma – an update. *AsiaPacific Journal of Ophthalmology*. 2017 (6): 1-20.
15. Rushlow DE, Moi BM, Kennett JY, et al.: Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol* 14 (4): 327-34, 2013.
16. O'Brien JM, Gombos DS. Retinoblastoma. In: *Pediatric Retina* (ed. Hartnett ME; 2 edition). 2014.
17. Vogel F. Genetics in retinoblastoma. *Hum Genet* 1979;52:1-54.
18. Abramson DH, Ronner HJ, Ellsworth RM. Second tumors in nonirradiated bilateral retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1979;87:624-627.
19. Dimaras H, Khetan V, Halliday W, et al. Loss of RB1 induces nonproliferative retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma. *Hum Mol Genet*. 2008;17:1363-1372.
20. Bubbait L, Alburayk K, et al. A Case Series. *Cureus*. 2023 Aug 4;15(8):e42958.
21. Popoff, N., Personal communication. In: R M Ellsworth. The practical management of retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1969; 67: 462-534.
22. Abramson DH, Marr BP, Brodie SE, et al.: Ophthalmic artery chemosurgery for less advanced intraocular retinoblastoma: five year review. *PLoS One* 2012; 7 (4): 341-20.
23. Bader JL, Miller RW, Meadows AT, et al. Trilateral retinoblastoma. *Lancet*.1980;2:582-583.
24. Allderdice PW, et al. The 13q- deletion syndrome. *Am J Hum Genet*. 1969;21:499-512.
25. Shields C, Shields J. Diagnosis and Management of Retinoblastoma. *Cancer Control* 2004;11(5):317-328.
26. National Retinoblastoma Strategy: Canadian Guidelines for Care. December 2009.
27. <https://www.cancer.gov/types/retinoblastoma/retinoblastomatreatment-pdq>
28. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Nov;68(11):2356-2365.
29. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998;105:573-80.
30. Feng ZX, Zhao J, Zhang N, Jin M, Gallie B. Adjuvant Chemotherapy Improves Survival for Children With Massive Choroidal Invasion of Retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023 Aug 1;64(11):27.
31. Francis JH, Abramson DH, Gaillard MC, et al.: The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. *Ophthalmology* 2015; 122 (6): 1173-9.
32. Mallipatin AC, Dimaras H, Chan HS, et al.: Periocular topotecan for intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2011; 129 (6): 738-45.
33. Marr BP, Dunkel LJ, Linker A, et al.: Periocular carboplatin for retinoblastoma: long-term report (12 years) on efficacy and toxicity. *Br J Ophthalmol* 2012; 96 (6): 881-3.