

Умарова Барнохон Зафаржоновна

Кафедра офтальмологии

Андижанский государственный медицинский институт

## СКРИНИНГ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ

### РЕТИНОБЛАСТОМЫ

**Резюме:** Ретинобластома (РБ) — это агрессивная интраокулярная (внутриглазная) злокачественная опухоль сетчатки преимущественно детского возраста. Выживаемость пациентов и их шансы сохранить зрение напрямую зависят от ранней диагностики заболевания.

РБ имеет нейроэктодермальное происхождение и возникает в результате злокачественной трансформации клеток эмбриональной ретины.

При диагностике не обнаруживается однозначно интерпретируемая опухолевая масса, вместо этого выявляется диффузное утолщение без классической кальцификации. Клинические симптомы при таком типе роста включают хемоз (отек конъюнктивы), псевдогипопион (клеточная инфильтрация передней камеры глаза, имитирующая скопление гноя в передней камере глаза, то есть гипопион) и псевдовитреит (клеточная инфильтрация, напоминающая промежуточный увеит, локализованный в стекловидном теле, то есть витреит или гиалит).

Инструментальные исследования помогают провести дифференциальную диагностику и уточнить характеристики опухоли. Как и при многих других нозологиях, первое место ввиду простоты использования и скорости получения информации занимает ультразвуковое исследование (УЗИ). РБ имеет характерные ультразвуковые признаки. Она представлена округлым или неправильной формы внутриглазным образованием с отложениями кальция. Кровоток в

*опухолевой ткани не определяется. Дополнить УЗИ может флюоресцентная ангиография, которая особенно информативна при множественных внутриглазных опухолях.*

***Ключевые слова:** ретинобластома, глазные болезни, скрининг, ранняя диагностика.*

***Umarova Barnokhon Zafarzhonovna***

***Department of Ophthalmology***

***Andijan State Medical Institute***

## **SCREENING IN EARLY DIAGNOSIS OF RETINOBLASTOMAS**

***Resume:*** Retinoblastoma (RB) is an aggressive intraocular (intraocular) retinal malignant tumor of predominantly childhood age. The survival of patients and their chances of preserving vision directly depend on the early diagnosis of the disease.

RB has a neuroectodermal origin and occurs as a result of malignant transformation of embryonic retina cells.

Diagnostics does not reveal a unambiguously interpreted tumor mass; instead, diffuse thickening without classical calcification is detected. Clinical symptoms for this type of growth include chemosis (conjunctival edema), pseudohypopion (cell infiltration of the anterior chamber of the eye that simulates pus accumulation in the anterior chamber of the eye, i.e. hypopion) and pseudovitritis (cell infiltration resembling intermediate uveitis localized in the vitreous, i.e. vitritis or hyalitis).

Instrumental studies help to conduct differential diagnosis and clarify the characteristics of the tumor. As with many other nosologies, the first place due to the ease of use and speed of obtaining information is held by ultrasound (ultrasound). RB has characteristic ultrasonic features. It is represented by a round or irregular intraocular formation with calcium deposits. The blood flow in the tumor tissue is not determined. Ultrasound can be supplemented by

fluorescence angiography, which is especially informative for multiple intraocular tumors.

**Key words:** retinoblastoma, eye diseases, screening, early diagnosis.

**Введения.** Ретинобластома — редкая внутриглазная злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из незрелых клеток сетчатки. Встречается она в основном у детей от рождения до 5 лет (90%). В более старшем возрасте встречается реже [2,4].

Диагностика Рб представляет значительные трудности для офтальмологов, а ранняя диагностика этого заболевания дает возможность проведения эффективного органосохраняющего лечения [6]. Разработка алгоритма, с использованием современных и чувствительных методов диагностики Рб позволит установить возможную причину развития опухоли и прогнозировать течение заболевания у каждого пациента [1,5].

Проблема диагностики и лечения Рб является сложным разделом современной онкологии. Проведенный анализ лечения больных с ретинобластомой за предыдущие десятилетия показал, что страдает ранняя диагностика, в случаях подозрения на Рб не проводятся комплексные методы исследования. В результате отмечается позднее обращение больных с Рб к онкоофтальмологу или проведение неадекватных операций в глазных стационарах. Все это приводит ухудшению витального прогноза больных с ретинобластомой. Кроме того, неквалифицированно проведенная дифференциальная диагностика в случаях «псевдоретинобластом» может привести к неоправданным энуклеациям глаза [3,4].

Генетическое обследование близких родственников больных с ретинобластомой позволяет выявить лиц, у которых есть риск развития опухоли [6].

**Цель исследования.** Разработать программу дифференцированного обследования и рациональной тактики лечения детей с различными формами РБ с применением высокоэффективных методик и новых технологий для повышения эффективности лечения.

**Материал и методы исследования.** В основу работы положены результаты клинических наблюдений и исследований (2018 - 2020 год) 264 больных (528 глаз). Обследование больных и лабораторно-инструментальные исследования проводили до операции и каждые 3 месяца после операции в течение 1-го года, каждые 6 месяцев в течение 2-го года, затем ежегодно. Средний срок наблюдений составил 61, 8±1,8 месяцев.

**Результаты исследования.** Наши наблюдения подтвердили мнение о практически равном поражении правого и левого глаза при монокулярной форме (48,1 и 51,9% соответственно). При бинокулярных формах РБ отмечено более раннее поражение правого глаза (59,3 и 39,5% соответственно). Различий и по половому признаку не выявлено: к нам обратились 129 мальчика (48,9%) и 135 девочек (51,1%).

Монокулярная форма заболевания выявлена у 181 ребенка (68,5%), бинокулярная — у 83 (31,4%). Средний возраст детей с монокулярной форме при обращении в институт составил 34,5±2,3 месяца, при бинокулярной форме - 22,9 ±2,5 месяца. Среди детей, поступивших в стационар с диагнозом ретинобластома, РБ была подтверждена в 91,7% случаев. В остальных случаях имели место увеиты, пороки развития, ретиниты.

Дифференцированное лечение получили 247 больных. В комплекс хирургических методов входили ликвидационные (энуклеация, экзентерация) и органосохранные методы (брахитерапия, лазеркоагуляция, криодеструкция). Все больные находились под динамическим наблюдением. Средний срок наблюдения составил 61,8±1,8 месяцев.

Наши исследования подтверждают возросшую частоту бинокулярных форм (32%), как правило относящихся к наследственной РБ.

Полное молекулярно-генетическое обследование 60 больных с разными формами РБ и членов их семей (187 человек) позволило изучить спектр структурных и функциональных нарушений, приводящих к развитию РБ и выявить три основных механизма возникновения и развития ретинобластомы.

Первый механизм развития РБ обусловлен структурными нарушениями гена RB1, представленными точковыми мутациями, внутригенными делециями и потерей гетерозиготности. Поиск точковых мутаций проводили в промоторной области гена и во всех 27 экзонах гена, выявлено 47 точковых мутаций, 24 из них описаны впервые. Полиморфизмы (нуклеотидные замены) не приводят к изменению аминокислотной последовательности и не изменяют структуру и функцию белка, но могут влиять на кодирующую область гена. Мы выявили 6 полиморфизмов в интронах и экзонах гена, 3 из них описаны впервые.

Нами получены данные, позволяющие высказаться в пользу определенного влияния инактивации гена p16/CDKN2A на развитие опухолевого процесса в клетках сетчатки (в 17% выявлено метилирование промоторной области гена p16), которое опосредованно влияет на снижение активности RB1 и дальнейшее нарушение процессов пролиферации, дифференцировки клетки и апоптоза, что приводит к развитию РБ. Следует подчеркнуть, что закономерностей в последовательности возникновения этих нарушений не обнаружены.

Молекулярно-генетический анализ позволил нам выявить скрытую форму наследственной патологии у 24% больных со спорадической формой заболевания и уточнить особенности клинического течения ретинобластомы у этих пациентов (ранний возраст появления первых признаков заболевания, мультифокальное поражение при монокулярной

форме, экзофитный и смешанный характер роста опухоли, что обуславливает более тяжелое течение).

Разработанный нами ДНК-диагностический протокол позволил в 95% случаев выявить молекулярную патологию, сформировать группы риска, к которым относятся дети со спорадической монокулярной РБ с мультифокальным поражением, дети с бинокулярной РБ и дети с моно- и бинокулярной РБ в сочетании с другими пороками развития.

Отработаны оптимальные диагностические подходы, с помощью которых следует проводить обследование семей с различными формами РБ, позволяющие выявить носителей терминальных мутаций, оценить риск возникновения заболевания у близких родственников больного и оптимизировать пренатальную диагностику ретинобластомы в целях ее профилактики. При молекулярно-диагностическом обследовании больных с РБ и членов их семей рекомендована следующая тактика

Алгоритм инструментальных методов обследования на 1 этапе должен включать после углубленного офтальмологического осмотра обоих глаз (с максимально широким зрачком в условиях медикаментозного сна) УЗИ сканирование, которое оказалось наиболее распространенным благодаря своей безопасности и информативным при правильном использовании методики в 84% случаев, даже при начальных опухолях (проминенция 1мм). Следует обратить внимание на сложность интерпретации сканнограмм при плотных или при распадающихся опухолях, когда плотность опухоли значительно уменьшается. В таких случаях необходимо прибегать к КТ исследованию. КТ позволяет в начальных стадиях визуализировать топографию опухоли, выход за пределы склеральной капсулы, исключить или подтвердить наличие метастазов в головном мозге. Чувствительность метода составляет 87%.

Используемые нами иммунологические тесты, такие как РО-тест и определение ЭПО в СК, целесообразно применять в качестве дополнительных методов при трудных дифференциально-диагностических ситуациях (увеиты, ретинит Коатса). Чувствительность тестов примерно одинаковая и составляет 72-75%.

ТИАБ использовали только при невозможности установить диагноз другим неинвазивным методом. Его информативность при ретинобластоме составила 75%. Применение тонкоигольной аспирационной биопсии позволяет своевременно удалить опухолевый глаз и сохранить глаза с неопухолевым заболеванием.

Анализ наших исследований свидетельствует о том, что опухолевые очаги в большинстве случаев возникают в периферических, трудно доступных для осмотра отделах сетчатки (70%). Особенно показательны в этом отношении вновь появляющиеся очажки при мультицентричных формах опухоли. В 40 случаях (60%) новые очаги выявлены во время контрольных осмотров в состоянии медикаментозного сна и 57,5% из них локализовались на крайней и средней периферии сетчатки. Такие начальные очажки невозможно выявить без осмотра глазного дна с максимально-широким зрачком, что доказывается большим количеством диагностических ошибок, при которых в 21,7% случаев патология не выявляется и ребенка относят к категории здоровых, а это значит, что ребенок не подвергается диспансерному наблюдению и выпадает из поля зрения офтальмопедиатра.

Таким образом, комплексное обследование больных с РБ (оценка жалоб, особенностей клинических проявлений, различных методов клинического, инструментального, лабораторного исследования), а также изучения отдаленных результатов комбинированного лечения, показали, что РБ по праву считается наиболее частым внутриглазным опухолевым заболеванием детского возраста и развивается в результате структурно-



функциональных изменений в гене RB1 у детей с отягощенной наследственностью, живущих в неблагоприятных экологических и социальных условиях.

Разработанный нами алгоритм обследования больных с РБ, включающий последовательное применение скрининговых методов и специального медико-генетического анализа согласно ДНК-протоколу, позволяет повысить точность диагностики до 95% и определить группы риска по наследственным и семейным формам РБ, что имеет важное научное и практическое значение.

Комплексная оценка результатов лечения у 247 больных с РБ по разработанной нами программе комбинированного органосохранного лечения с учетом формы, стадии РБ и факторов риска по развитию и рецидивированию заболевания, включающего хирургическое разрушение опухоли, полихимиотерапию и локальные лучевые методы, свидетельствует о высокой эффективности неадьювантной полихимиотерапии с использованием карбоплатина. Продолжительность лечения, дозовые режимы, предложенные нами, с учетом особенностей детского организма и переносимости, позволили уменьшить опухолевый очаг в 2 раза, расширить показания для органосохранного лечения при снижении токсичности, побочных явлений и осложнений.

Снижение числа осложнений после полихимиотерапии, сохранение глаза и зрения (86,9%), бесспорно, повышают качество жизни детей, как в процессе лечения, так и в отдаленные сроки, а по мере взросления ребенка улучшает его социальную реабилитацию.

**Вывод.** Даны четкие клинические критерии диагноза РБ, описаны возможные осложнения, способные маскировать основной диагноз, особенно в старшей возрастной группе. На основании собственных наблюдений представлен дифференциально-диагностический ряд



заболеваний, манифестирующих ретинобластому и требующих пристального внимания.

Показано, что семейные и врожденные формы ретинобластомы имеют более тяжелое клиническое течение и худший прогноз, а первичные очаги РБ возникают на периферии сетчатки, что делает целесообразными профилактические осмотры детей на местах только в условиях максимального мидриаза.

На основании данных, полученных на большом однородном клиническом материале, разработана, научно обоснована и внедрена в клиническую практику система обследования и тактика лечения больных с РБ.

Установлено значение структурно-функциональных нарушений в гене KB-1 в возникновении и развитии РБ. Разработанный ДНК-протокол позволяет не только установить диагноз у 95% обследованных больных, но и выявить врожденные формы заболевания. Это подтверждает необходимость профилактических осмотров новорожденных и детального обследования групп высокого риска, их семей, что необходимо для планирования рождения здорового потомства.

Разработанная тактика лечения больных с РБ, основанная на обязательном применении полихимиотерапии, нового цитостатика (карбоплатина) и локальных методов разрушения опухоли, внедрена в практику и способствует повышению эффективности терапии. Уменьшение объема опухоли на фоне неадьювантной химиотерапии позволило проводить органосохраняющее лечение у детей с III стадией заболевания и сузить показания к энуклеации. Применение новой схемы лечения не увеличивает тяжесть и число побочных эффектов полихимиотерапии.

Анализ результатов комбинированного лечения РБ с учетом характера и стадии опухоли, а также факторов риска доказывает

необходимость использования в практике здравоохранения разработанной нами схемы лечения как наиболее целесообразной, эффективной, минимально травматичной и органосохраняющей.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1.Бровкина А.Ф. Современная концепция лечения ретинобластомы // Вестник офтальмологии. — 2005. — Т. 121, № 2. — С. 48-51.
- 2.Лихванцева В.Т., Кошелева И.И., Харлап С.И. Роль и место современных у.з. методов диагностики в офтальмоонкологии // Современные методы лучевой диагностики. Мат. н.-пр. конф. — М., 2004. — С. 89-93.
- 3.Насникова И.Ю., Харлап С.П., Круглова Е.В. // Пространственная ультразвуковая диагностика заболеваний глаза и орбиты: Клиническое руководство. — М.: Изд-во РАМН. — 2004. — С. 176.
- 4.Broaddus E. et al. Incidence of retinoblastoma in the United States: 1975-2004 // Br. J Ophthalmol. — 2009. — Vol. 93. — P. 21-23.
- 5.Neto De Aguirre J.C., Antoneli C.B., Ribeiro K.B. et al. Retinoblastoma in children older than 5 years of age // Ped. Blood Cancer. — 2007. — Vol. 48 (3). — P. 292-5.
- 6.Tero Kivela. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death // Br. J. Ophthalmol. — 2009. — Vol. 93. — P. 1129-1131.