

РЕТИНОБЛАСТОМ – ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА И СОБСТВЕН ОПИТ

А. Оскар, Н. Сергеева, О. Младенов, Н. Велева, П. Кемилев, Г. Димитрова

Катедра по офталмология, Клиника по очни болести, УМБАЛ "Александровска", МУ – София

Резюме. Ретинобластомът е най-честият вътреочен тумор и една от най-честите малигнени солидни неоплазии в детска възраст. Характеризира се с изключително висок леталитет при липса на лечение поради развитието на метастази. Съвременният подход в лечението на децата цели не само запазването на живота, но и на зрителния орган и зрителната функция, което има пряко отношение към качеството на живот. В исторически план енуклеацията е първият успешен терапевтичен подход за намаляване на смъртността, последван преди повече от 100 години от първите опити за органосъхраняващо лечение с лъчетерапия. През последните две десетилетия консервативното лечение на ретинобластома претърпява впечатляващо развитие, позволяващо пълно излекуване с минимални поражения при навременно диагностициране и лечение. Съвременното лечение включва приложение на комбинация от неoadjuвантна селективна химиотерапия, последвана от локална терапия, а при необходимост и системна химиотерапия. Обект на тази статия са съвременните методи за лечение на ретинобластома, като се подчертава важноста на личния лекар, педиатрите и детските очни лекари за навременната диагностика и своевременното лечение.

Ключови думи: *енуклеация, очен тумор, ретинобластом, селективна химиотерапия*

RETINOBLASTOMA – A LITERATURE REVIEW AND OUR EXPERIENCE

A. Oscar, N. Sergeeva, O. Mladenov, N. Veleva, P. Kemilev, G. Dimitrova

Department of Ophthalmology, University Eye Clinic, "Alexandrovska" Hospital, MU – Sofia

Abstract. Retinoblastoma is the most common malignant eye tumor in children that is lethal if left untreated. The contemporary treatment modalities aim not only to save life, but also to preserve the eyes as an organ with form vision and the which would greatly reflect on the quality of children's lives. Historically, enucleation was the first successful therapeutic approach to reduce mortality, followed more than 100 years ago by the radiation therapy as the first attempt to save the eyes. Over the last two decades, conservative treatment of retinoblastoma has undergone an impressive development, allowing complete cure with minimal sequelae when timely diagnosed and treated. Today's treatment protocol includes combination of selective chemotherapy, radiation therapy, laser therapy and, if necessary, systemic chemotherapy. The goal of this article is to review the up-to-date conservative management of retinoblastoma and to emphasize the importance of general practitioners and pediatricians for timely diagnosis.

Key words: *enucleation, ocular tumor, retinoblastoma, selective chemotherapy*

ВЪВЕДЕНИЕ

Ретинобластомът е най-често срещаната очна неоплазия при деца, като представлява 4% от всички злокачествени педиатрични тумори. По литературни данни в САЩ годишно се диагностицират около 250-300 случая, а в световен мащаб около 5000-7000 [1, 2]. Сред-

ната честота е 1/20 000 живородени деца. Държави като Индия и Китай съобщават за диагностициране на 1000 случая годишно. Около 95% от децата с ретинобластом в развитите държави оцеляват въпреки заболяването, докато в останалата част от света процентът се свежда до 50%. Причина за лошата

прогноза в слаборазвитите държави е късно-то откриване на напредналите случаи, често представлящи се с орбитална инвазия и метастази. Водещият симптом, по повод на който родителите търсят помощ, е левкокорията (“бялата зеница”), наблюдаван при повече от 2/3 от всички случаи.

КЛАСИФИКАЦИЯ

Съществуват няколко класификации, включително Reese-Elsworth classification и най-съвременната International Classification of Retinoblastoma (ICRB) [3]. Класификацията на Reese-Elsworth, разработена през 1963 г., се базира на стадия на вътреочния ретинобластом, отразявайки локализацията и размера на тумора, както и наличието на един или множество туморни фокуси. Дава прогноза по отношение вероятността за запазване на окото след рентгенотерапия (external beam radiation), но не и по отношение на преживяемостта на детето. Класификацията е представена на табл. 1.

Таблица 1. Класификацията на Reese-Elsworth (1963 г.)

Група	Прогноза за окото	Характеристика на тумора
I	Много добра прогноза	А) солиден тумор < 4ПД на или зад екватора В) множество тумори не > 4ПД на или зад екватора
II	Добра прогноза	А) солиден тумор 4 – 10ПД на или зад екватора В) множество тумори 4 – 10ПД на или зад екватора
III	Съмнителна прогноза	А) всяка лезия напред от екватора В) солиден тумор > 10ПД зад екватора
IV	Лоша прогноза	А) множество тумори, някои > 10ПД В) всяка лезия напред от oга serrata
V	Много лоша прогноза	А) масивен тумор, засягащ ≥ 50% от ретината В) туморни клетки в стъкловидното тяло („vitreous seeding“)

*ПД – папилен диаметър

Международната класификация на ретинобластом (International Classification for Retinoblastoma – ICIR) е въведена поради по-широкото приложение на неoadjuвантната химиотерапия с последваща локална терапия в лечението на интрабулбарния ретинобластом и невъзможността на класификацията на Reese-Elsworth да прогнозира вероятността за хеморедукция. Тази система също отразява само прогнозата за запазване на окото, без да отчита вероятността за оцеляване на засегнатото дете. FCRB класификацията е представена на табл. 2.

Таблица 2. Класификация ICRB^a се отнася за 3 mm базален размер или дебелина

Група	Описание	Детайли
A	Малък тумор	RBL ≤ 3 mm ^a
B	Голям тумор Макула Юкстапапиларно разположение Субретинна течност	RBL > 3 mm ^a или Засягане на макулата ≤ 3 mm от фовеолата Юкстапапиларно разположение ≤ 1,5 mm от диска Субретинна течност (≤ 3 от ръба на тумора)
C	Фокален сийдинг	RBL със субретинен сийдинг ≤ 3 mm от RBL витреален сийдинг ≤ 3 mm от RBL
D	Дифузен сийдинг	Субретинен и витреален сийдинг ≤ 3 mm от RBL със субретинен сийдинг > 3 mm от RBL витреален сийдинг > 3 mm от RBL субретинен и витреален сийдинг 3 mm от RBL
E	Тумор с особено голям обем	Заемащ > 50% от очната ябълка или неоваскуларна глаукома, хеморагия в предна камера, инвазия в стъкловидното тяло или субретинното пространство на постламинарната част на CNII, хориодея (> 2 mm), склера, орбита, ПОК

Съществува и друга класификация, според която ретинобластомът е наследствен и ненаследствен. При наследствената форма на ретинобластома първата мутация на гена

е винаги герминативна, като се засягат всички клетки на организма. Втората мутация (вторият удар, описан от Knudson) на втория алел на гена, която е тумор-отключващото събитие, е винаги соматична на ниво недиференцирани ембрионални клетки на ретината. Типично за херeditарния ретинобластом е двуочното и мултифокално развитие на болестта, макар че наличието на едностранен тумор не изключва съществуването на герминативна мутация. В повечето случаи изявата на тумора е преди 1-годишна възраст.

При ненаследствената форма и двете мутации са соматични, като се засягат само клетки на ретината. Това е и причината да не се предава в следващото поколение. Нехерeditарният ретинобластом се характеризира с унилатералност и унифокалност на процеса.

Описана е и синдромна форма с делеции на малък участък от 13-а хромозома. Тази форма е асоциирана с аномалии (т.нар. 13-q делеционен синдром), при която липсва мутация на RB1 гена. Децата с тази хромозомна патология не винаги са с ретинобластом, но трябва да се следят редовно за евентуалната му поява.

Според съвременните схващания ретинобластомът може да бъде определен като спорадичен, наследствен или ненаследствен, едностранен или двустранен. Едностранните (унилатерални) ретинобластоми представляват 2/3 от всички случаи. Генетично туморът е представен в четири форми според времето на поява на RB1 мутацията:

1. Фамилен, наследствен, при който пациентът унаследява предиспозицията за възникване на ретинобластом от засегнат родител.

2. Изолирана, спорадична форма – ретинобластомът е по-често билатерален без фамилна анамнеза. Резултат е от *de novo* презиготна герминативна мутация.

3. Мозайчна форма – унилатерален ретинобластом, резултат от постзиготна мутация, наследствен само при засягане на герминативната линия.

4. Ненаследствена форма, при която ретинобластомът е винаги унилатерален, унифокален и спорадичен, резултат от соматична мутация.

Децата с ретинобластом са в риск от три животозастрашаващи проблема – метастатична болест, трилатерален ретинобластом и втори първичен (злокачествен) тумор. Метастазите се развиват средно една година след появата на вътреочния тумор, като рискът от метастазирание е най-висок при инвазия в *lamina cribrosa*, хориоидея, склера, орбита и предна очна камера [16]. Интракраниалната невробластна неоплазия или т.нар. трилатерален ретинобластом се среща при 3% от всички деца с ретинобластом и при 10% от пациентите с билатерален и фамилен ретинобластом. Манифестира се като пинеалобластом или друг параселарен тумор и е свързан с висок леталитет. Системната химиотерапия обаче, приложена навреме, може да предотврати появата му.

КЛИНИКА

Обект на тази статия е разглеждането на разнообразната клиника, с която ретинобластомът може да се прояви.

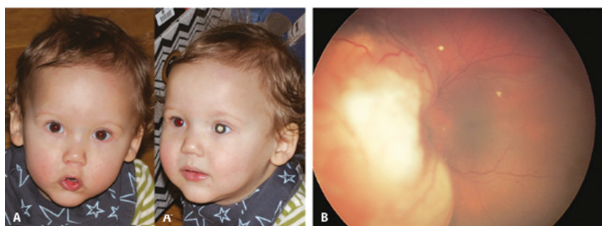
Възраст на диагностициране

Ретинобластомът се диагностицира на различна средна възраст в отделните държави. Основни фактори за навременната диагноза са степента на развитие на здравната система, профилактиката и превенцията на здравето. Ретинобластомът е тумор на ранната детска възраст, като 2/3 от случаите се диагностицират до 2 години, а 95% от заболяелите са под 5-годишна възраст [8]. В слабо-развитите държави средната възраст на диагностициране стига до 25-30 мес., докато в развитите тя може да бъде под 18 мес. Според наша статистика в Детско очно отделение на УМБАЛ „Александровска“ тя е 17 мес., но тези резултати са условни и са обсъдени в статията. Проява на заболяването след седем години е необичайна, независимо от описаните в литературата случаи на ретинобластом във възрастта от 20 до 74 г. В тези случаи се приема схващането, че се касае за лезии, които се развиват на базата на недиагностицирани поради липсата на клинична картина ретиноми. По данни на Американската академия по офталмология (AAO) около 1% от децата с ре-

тинобластом имат родител, при когото може да бъде открита лезия в очното дъно, която представлява или регресирал ретинобластом, или ретином [16].

Левкокория

Най-честият симптом е левкокорията – бял зеничен рефлекс, насочващ симптом при над 60% от случаите [8]. За съжаление, появата му вече означава напреднал туморен процес, често свързан с екстрабулбарно разпространение на тумора. Според големината и локацията на ретинобластома в началото левкокорията може да бъде интермитентна, зависеща от зеничния размер или погледната позиция. Това често обърква родители и общопрактикуващи лекари, които тълкуват симптома като оптична илюзия, докато туморът не обхване целия зеничен план.



Фиг. 1. Левкокория, зависеща от погледната позиция (А) в лявото око на 14-месечно момче. В първа погледна позиция (А) левкокория при този пациент не се наблюдава поради назалната локация на тумора (В) [6]

Често левкокория се забелязва от родителите при фотографиране със светкавица – фотолевкокория.

Страбизъм

Страбизмът, втори по честота симптом, се появява при отпадане на централното зрение – засягане на макулата от тумора. Наличен е при 20% от случаите в световен мащаб. В нашата практика сме установили, че децата посещават лекар при проявата на кривогледство, но като непопулярен симптом не се насочват към специалист, а се оставят да „израстат кривогледството“.

Други симптоми

Други симптоми могат да бъдат търкането на засегнатото око и/или честото мигане. Така например при наш пациент с ретинобластом водещи симптоми бяха постоянното премигване и търкане на окото от 1-годишна

възраст. Този пациент беше диагностициран с напреднал стадий ретинобластом на 2 г. 5 мес. Маскиращи симптоми могат да бъдат и увеити, глаукома, катаракта, предполагаема травма с вътреочен кръвоизлив [4]. Тези прояви на ретинобластома често водят до инвазивни диагностични и терапевтични манипулации, асоциирани с ятрогенен риск от разсейване на туморните клетки. Обяснение на тези симптоми е нарушаване на вътрешната лимитираща мембрана от тумора. При откъсването на фрагменти или клетки от туморната маса, те попадат в стъкловидното тяло (“vitreous seeding”) или в преден очен сегмент, имитирайки картина на ендофталмит, иридоциклит или хипопион. Друг насочващ признак е дисморфизмът на средната линия. Той предполага синдромна форма на ретинобластом със забавяне в развитието и вродени дефекти поради делеция в 13-а хромозома. При тези деца трябва да бъде провеждан скрининг на очните дъна.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапевтичният подход към ретинобластома е индивидуален и зависи от големината, локацията, латералитета, метастазите, риска за засягане на другото око, обективното състояние на пациента и възможностите на съответния център [7]. В нашата клиника спазваме протокола за лечение RB SFCE 2008-A, според който е задължителен оглед под обща анестезия на двете очи преди започването на лечение. Огледът цели изследване на ретината на 360° чрез периферна склерална идентификация поради високия риск от наличие на туморни клетки по ora serrata, ултразвуково изследване с детайлно описание на всяка туморна лезия (диаметър, дебелина, калцификати), ЯМР за верификация на тумора и търсене на метастази в ЦНС, лумбална пункция (ако папилата на зрителния нерв не се визуализира при офталмоскопия) и кръвни изследвания. Подобен оглед под обща анестезия се прави по протокол поне веднъж месечно по време на активната фаза на лечение и през първата година след приключване на терапията. Освен това се провеждат консултации с педиатър – онколог и хематолог, веднъж на месец, а при пациенти на терапия

с carboplatin – задължително изследване на слуха (аудиограма или слухови евокирани потенциали). Кръвни изследвания с ПКК се провеждат на всеки две седмици при пациенти на системна терапия. Редовното проследяване след края на терапията е нужно не само поради риска от възникване на нов тумор (често срещан феномен при наследствените форми на RBL до 4-годишна възраст [15]), но и поради възможна реактивация на вече третиран тумор. Рискът за рецидив на RBL, независимо от формата му, може да е най-висок в първите две години след последния терапевтичен курс. С възрастта, при добра колаборация от страна на пациента, огледите могат да не се правят под обща анестезия. С годините те се извършват на все по-голям интервал от време, но проследяването остава до края на живота на пациента.

Рискът за рецидив на заболяването в първите 3-5 години след поставяне на диагнозата е най-висок. Режимът на проследяване при децата с ретинобластом е различен в зависимост от това дали туморът се дължи на соматична, или герминативна мутация. При децата с доказана соматична мутация рискът от ретинобластом на другото око или втори злокачествен неочен тумор е много нисък за разлика от децата с герминативна мутация, при които е налице висок риск (30%) от развитието на втори неочен тумор (остеогенен сарком, фибросарком, меланом) до 40-годишна възраст. Проследяването може да се осъществява и по други протоколи, които разделят условно проследяването на период на активно и период на продължително проследяване. По време на активното проследяване (първите 5 години след провеждане на терапията или до навършване на 9 г.) се следи за поява на нов тумор или рецидив на лекувания, както и за поява на свързаните с лечението странични ефекти.

През периода на продължително проследяване (5 години след стартовата терапия или навършване на 9-годишна възраст на детето) се следи за поява на нов тумор или рецидив на лекувания, както и на вторичен неочен злокачествен тумор. Освен това се осигурява психологическа подкрепа за пациента и семейството му. Схемата на наблюдение включва преглед на всеки 1-2 години до навършване на 18-годиш-

на възраст и преглед на всеки 2 години след навършването им. При всички семейства с херeditарен ретинобластом, както и при тези с едностранен ретинобластом с неуточнен генетичен статус е необходимо стриктно проследяване на поколението и sibлингите на пробанда. Веднага след раждането е необходимо да се осъществи оглед на ретината, още един в първите седмици след раждането, а след това периодично на 3-4 месеца до 3-годишна възраст, на 6 месеца до 6-годишна възраст и след това веднъж годишно.

Ретинобластомът е най-успешно лекуваният тумор в педиатрията. Доскоро основният терапевтичен подход бе енуклеация, но поради социалната стигма в Япония Kaneko et al. разработват метод за лечение с мелфалан [10, 11]. Към днешна дата основните методи за лечение са интравенозна химиоредукция (карбоплатин, етопозид, винкристин), интраартериална химиотерапия (мелфалан, топотекан, карбоплатин), лазерна фотокоагулация, радиотерапия, лъчетерапия и в краен случай енуклеация. По данни на Shields et al. [12] таргетната терапия чрез директно доставяне на химиотерапевтичния агент в a. ophthalmica драматично променя прогнозата на този летален и все пак лечим тумор. Както е показано на табл. 2, благодарение на новия подход възможността за запазване на окоето при стадий А достига 100%, при В – 93%; С – 90%; Д – 47%, като по данни от последните години успешно е третиран ретинобластом в стадий Е при 28% от пациентите [13, 14].

Таблица 2. Успех чрез хеморедукция и фокално лечение на 249 очи по Международната класификация на ретинобластома (МКР)

МКР Голяма група*	Хеморедукция Успех Брой (%)	МКР Малка група*	Хеморедукция Успех Брой (%)
A (n = 23)	23 (100%)	A (n = 23)	23 (100%)
B (n = 96)	89 (93%)	B (n = 96)	89 (93%)
C (n = 21)	19 (90%)	C2 (n = 14) C3 (n = 1)	6 (100%) 13 (93%) 0 (0%)
D (n = 109)	51 (47%)	D2 (n = 10) D3 (n = 17)	47 (57%) 3 (30%) 1 (6%)

*Група Е не са включени в таблицата поради третирането им с енуклеация

Лъчетерапията се прилага предимно при лечение на екстраокуларен ретинобластом в случаите на орбитален рецидив след енуклеация и при пациенти, при които е налице прорастване на тумора в орбитата, резекционната линия на зрителния нерв, оптичната хиазма или мозъка. Брахитерапията е почти напълно изместена от химиотерапията, но все още се прилага при лечение на интраокуларен ретинобластом. По отношение на радиотерапията (ERBT – External Beam Radiotherapy) има значително ограничение в приложението ѝ. Докато през петдесетте години на XX век е въведена като основен метод за органосъхраняващо лечение, то след 90-те години този метод губи своята популярност. Известен е като „терапия на спасението“, за единствено око, само след като комбинацията хеморедукция и фокална терапия не е дала резултат. Лечението с радиотерапия е свързано както с редица локални тежки странични ефекти (нарушаване на нормалния процес на развитие на орбитата; сухо око; катаракта; радиационна ретинопатия и оптикопатия), така и с повишения риск от развитие на други

първични злокачествени неочни тумори в облъчвания регион.

Терапевтичният подход включва мултидисциплинарен екип от инвазивен неврорадиолог или неврохирург, офталмоонколог, детски офталмолог, анестезиолог, фармацевт, протезист и психолог. Изискват се добра организация, висок професионализъм и финансова обезпеченост, поради което основните центрове за лечение са в САЩ, Индия и Швейцария. За момента в България няма разработени центрове за лечение на ретинобластом, като през последните няколко години нашата клиника работи в тясна колаборация с Университетска болница „Жул Гонен“ – Лозана, Швейцария.

СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

На табл. 3 представяме обобщени данни от проследяването на 11 деца в нашата клиника, за период от три години, касаещи възрастта на поставяне на диагнозата, първите симптоми и резултата от проведеното лечение.

Представяме и два клинични случая от нашата практика.

Таблица 3

Име	Пол	Очи	Възраст на диагноза	Първи симптом	Селективна химиотерапия	Енуклеация
Д.Т.	М	OU	31 мес.	Бяла зеница	да	-
Д.С.	М	OS	30 мес.	Кривене ЛО навън от 12 мес.	да	-
Д.Д.	Ж	OS	27 мес.	Кривене ЛО навън	да	да
Д.М.	М	OS	8 мес.	Криви ЛО навътре от 3 мес.	да	-
Е.С.	Ж	OS	3 мес.	Бяла зеница от 2 мес.	да	-
И.Т.	Ж	OU	6 мес.	Буфталм ДО	да	да
К.К.	Ж	OS	36 мес.	Бяла зеница	да	-
К.К.	Ж	OS	23 мес.	Често мигане и търкане на ЛО от 1 г.в.	да	-
Н.Н.	М	OD	15 мес.		да	-
П.К.	М	OU	2 мес.	ЛО „блести“ на 40-дневна възраст	да	да
Й.Б.	М	OU	4 мес.	ЛО „блести“ и го криви навътре на 5 мес.	да	да

Средна възраст на диагностициране 17 мес.

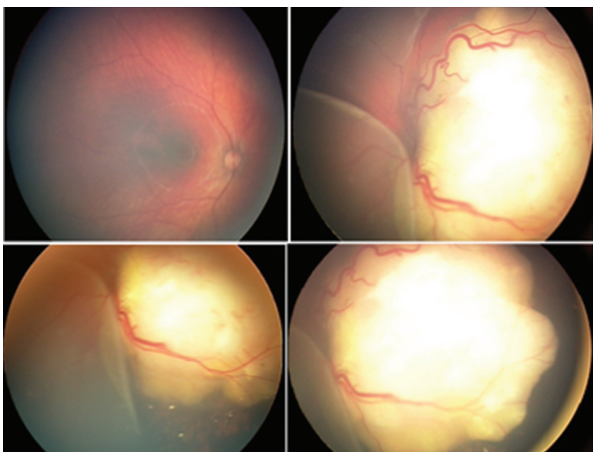
М – мъж, Ж – жена, OS = ЛО – ляво око, OD = ДО – дясно око, OU – двете очи, мес. – месечна възраст

Клиничен случай 1

Касае се за доносно дете, родено с тегло 3680 g. Родителите забелязали, че криви лявото око към носа от 3-месечна възраст. При очен преглед на 8-месечна възраст на детето е установен ретинобластом на лявото око. Проведена е медико-генетична консултация с генетичен анализ, при която се установява липса на мутация в гена RB1. На магнитнорезонансната томография не се установяват метастази в главния мозък и инвазия в орбитата. Лумбална пункция – липса на злокачествени туморни клетки.

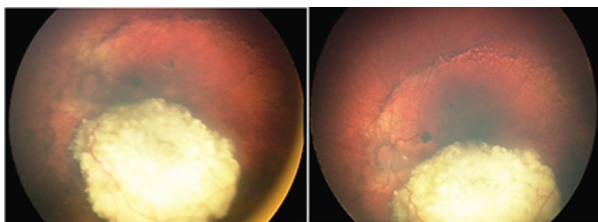
Детето е насочено за лечение в Клиника "Жул Гонен", Швейцария, където е проведена следната терапия: 2 интраартериални инжекции с мелфалан, термотерапия и криотерапия на лявото око.

На фиг. 2 са представени фундусови снимки на двете очи при диагностицирането на злокачествения процес.



Фиг. 2. Снимки на фундус на дясно око (здрaво) и ляво око с RBL при клиничен случай 1 преди терапията. От туморната маса не се виждат папилата и макулата

Крайният резултат след терапията е пълна регресия и калцификация на тумора (фиг. 3). По протокол пациентът остава под периодичен контрол до края на живота си, тъй като е възможна реактивация на RBL.

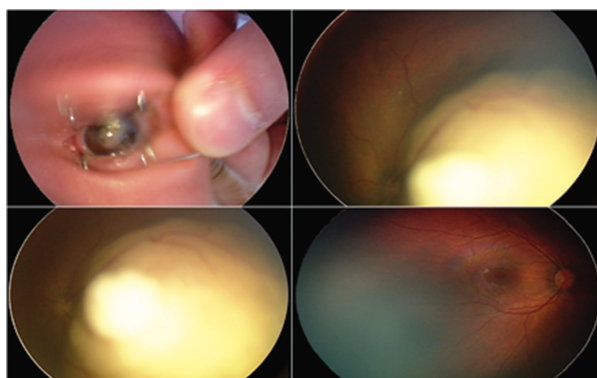


Фиг. 3. Снимки на фундус на ляво око след проведена терапия. Наблюдава се редукция на туморната маса и откриване на папилата и макулата

Клиничен случай 2

Във втория клиничен случай се касае за доносно дете, родено в 38 г.с. с тегло 2860 g от първа бременност, по оперативен механизъм. От двумесечна възраст родителите забелязали, че зеницата на ЛО е бяла. При преглед в УМБАЛ „Александровска“ е установен ретинобластом на лявото око с ендофитен растеж на около 3-4 mm от папилата. ЯМР – без метастази в главния мозък и инвазия в орбитата. Отсъствие на мутация в RB1 ген. Детето е насочено в Клиника "Жул Гонен", Швейцария. Проведена е следната терапия: системна химиотерапия – VP16-Carbo, криокоагулация; 2 вътреартериални инжекции на мелфалан на лявото око.

На фиг. 4 са представени снимките на очните дъна на дясното око (здрaво) и лявото око (с RBL, левкокория) при диагностицирането.



Фиг. 4. Снимки на ляво око (с RBL) и дясно око (здрaво). На първата снимка се наблюдава феноменът левкокория (бяла зеница)



Фиг. 5. Снимка на фундус на лявото око на кл. случай 2 след проведена терапия

На последната фигура (фиг. 5) се вижда регресирал и калцифицирал тумор с откриване на папилата и макулата на ретината. Пациентът остава под периодичен контрол през целия си живот.

ОБСЪЖДАНЕ

Като референтен център в България, в Детско очно отделение на УМБАЛ „Александровска“ се извършва обстоен офталмологичен преглед на почти всички деца с ретинобластом в страната. От табл. 2 е видно, че възрастта на диагностициране на тумора е средно 17 мес., което е сравнително рано. В Бразилия средната възраст за детекция на тумора е 25 месеца, докато в САЩ е 18 месеца [9]. Причината за ранната детекция у нас е билатеритетът на тумора, който дава ранни и притеснителни симптоми – средната възраст на диагностициране на билатерален ретинобластом у нас е 10,7 месеца, докато на монолатерален – 20,3 месеца. За сравнение по литературни данни средната възраст за диагностициране на билатерален тумор е 13 месеца, а монолатерален – 24 месеца [14]. По наши изчисления средната честота на ретинобластом в България е 1:15 000 (при средна раждаемост 60 000 деца на година). Според таблица 2 монолатерален тумор се открива при 7 от 11 деца, от които три момчета и четири момичета. Двустранният ретинобластом се открива при четири деца, три от които момчета. Това е интересно наблюдение и корелира с най-съвременните данни за по-висока честота на билатерален ретинобластом при момчета [17]. За съжаление, енуклеацията е била неизбежна като терапевтичен избор при 4 от единайсетте деца, като при три от тях туморът е бил двустранен. Всички деца с диагностициран преди 1-годишна възраст ретинобластом са суспектни за герминативна мутация и е необходимо тяхното внимателно проследяване. Важно е да се отбележи, че от представената група пациенти няма диагностицирани с метастатична болест деца.

Водещи симптоми и при нашите пациенти са кривогледството и бялата зеница [6]. Опитът ни показва, че страбизмът в ранна детска възраст сам по себе си не притеснява личните лекари и не е повод детето да бъде изпратено при специалист. Дори напротив, често в нашата практика се сблъскваме със случаи, при които на родителите се обяснява, че има „физиологично кривогледство“, което ще изчезне след определена възраст (срещали сме дори

и след 3-годишна възраст). А пропускането на нетипичната симптоматика, за съжаление, компрометира успеха на терапията.

За момента в България съвременното лечение на ретинобластом е трудно постижимо поради нуждата от добре подготвен мултидисциплинарен екип и модерна апаратура. Независимо от това, осигуряваме лечение на всичките ни пациенти в един от световните центрове за лечение на ретинобластом – болница „Жул Гонен“, Швейцария. Благодарение на създадена добра колаборация и стриктно проследяване и в Детско очно отделение се постига запазване не само на живота, но и на органа око, с наличие на зрителна функция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретинобластомът е единственият тумор в детска възраст, който не изисква патоанатомично потвърждаване на диагнозата поради патогномоничните фундусови прояви. Диагностициран навреме, той може да бъде успешно лекуван. Това е един от най-честите тумори в детска възраст, но отскоро той е и от най-успешно лекуваните. Основна задача на лекаря е ранната диагностика и навременната терапия. Ролята на личния лекар и педиатъра в случая е от много голямо значение. Те трябва целенасочено да разпитват родителите за необичайно очно поведение у техните деца и да не пропускат да им препоръчат задължителния профилактичен преглед на 6-месечна възраст на децата.

КНИГОПИС

1. Dilenge D, Ascherl GF Jr. Variations of the ophthalmic and middle meningeal arteries: Relation to the embryonic stapedia artery. *Am J Neuroradiol.* 1980;1:45-54.
2. Dillon AB, Douglass A, Jabbour P, Shields CL. Minimal exposure intra-arterial chemotherapy for children with retinoblastoma and 13q syndrome. *Oman J Ophthalmol.* 2016;9:164-6.
3. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP et al. Combined, sequential intravenous and intra-arterial chemotherapy (bridge chemotherapy) for young infants with retinoblastoma. *PLoS One.* 2012;7:e44322.
4. Grigorovski N, Lucena E, Mattosinho C et al. Use of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Results of a survey. *Int J Ophthalmol.* 2014;7:726-30.

5. Hutchinson A, Kaliki S, Shields CL. Two-dose exposure of intra-arterial chemotherapy for group D retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strab.* 2012;49.
6. Munier F, Popovic B, Chantada M et al. Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. Alive, with good vision and no comorbidity. *Prog Retin Eye Res.* 2019, 73:100764, doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.05.005.
7. Manjandavida FP, Stathopoulos C, Zhang J et al. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma – A paradigm change. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(6):740-754. doi: 10.4103/ij. IJO_866_19.
8. MacCarthy A, Bayne AM, Draper GJ et al. Non-ocular tumours following retinoblastoma in Great Britain 1951 to 2004. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93: 1159-1162.
9. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2276-80. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.06.018.
10. Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(3):228-34. doi: 10.1097/01.icu.0000193079.55240.18.
11. Shields CL, Bas Z, Tadepalli S et al. Long-term (20-year) real-world outcomes of intravenous chemotherapy (chemoreduction) for retinoblastoma in 964 eyes of 554 patients at a single centre. *Br J Ophthalmol.* 2020 Nov;104(11):1548-1555. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315572.
12. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: Outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology.* 2014;121:1453-60.
13. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S et al. Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy, then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation. *Retina.* 2013;33:2103-9.
14. Shields CL, Say EA, Pointdujour-Lim R et al. Rescue intra-arterial chemotherapy following retinoblastoma recurrence after initial intra-arterial chemotherapy. *J Fr Ophtalmol.* 2015;38:542-9.
15. Shields JA, Shields CL. Clinical Overview: Retinoblastoma, In: *Ocular Oncology*, Taylor & Francis Group, USA, 2003.
16. Veleva N. Monography. *Leukocoria – congenital and hereditary pathology.*
17. Wong JR, Tucker MA, Kleinerman RA et al. Retinoblastoma incidence patterns in the US Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Apr 1;132(4):478-83.
18. Yu CL, Tucker MA, Abramson DH et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009, 101, 581-591.
19. Zhang J, Benavente CA, McEvoy J et al. A novel retinoblastoma therapy from genomic and epigenetic analyses. *Nature.* 2012, 481, 329-334.
20. Zhao J, Dimaras H, Massey C et al. Pre-enucleation chemotherapy for eyes severely affected by retinoblastoma masks risk of tumor extension and increases death from metastasis. *J. Clin. Oncol.* 2011, 29,845-851.