

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Retinoblastoma. Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga
Retinoblastoma. A clinical case and literature review**

Giedrė Gudžiūnaitė, VI kursas, 13 gr.

Klinikinės medicinos instituto Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika

Darbo vadovė

Lekt. gyd. Aušrinė Misevičė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Eugenijus Lesinskas

2023-05-20

giedre.gudziunaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
SUMMARY.....	3
RAKTAŽODŽIAI.....	4
1. ĮVADAS.....	4
2. LITERATŪROS PAIEŠKOS KRITERIJAI.....	5
3. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS.....	5
4. KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS.....	8
5. LITERATŪROS APŽVALGA.....	10
5.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	10
5.2. ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ.....	11
5.3. KLASIFIKACIJA.....	13
5.4. KLINIKINIAI POŽYMIAI.....	15
5.5. DIAGNOSTIKA.....	16
5.6. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA.....	18
5.7. GYDYMO METODAI.....	21
5.8. PROGNOZĖ.....	22
6. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	23
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	24
PRIEDAI.....	28

SANTRAUKA

Retinoblastoma yra dažniausias vaikų akių navikas, sudarantis apie 2 % visų vaikų vėžio atvejų, pasireiškiantis maždaug 1 iš 17 000 gyvų gimusių kūdikių, diagnozuojamas vidutiniškai 18 mėnesių amžiaus, bet retais atvejais gali pasireikšti ir vyresniems vaikams bei suaugusiems. Šią ligą sukelia retinoblastomos naviko slopinimo geno (Rb1) abiejų alelių inaktyvacija, dėl kurios susidaro nefunkcinis retinoblastomos baltymas (pRb), leidžiantis nekontroliuojamai dalytis ląstelėms ir formuotis navikui. Išskiriami trys pagrindiniai naviko augimo tipai: endofitinis (plitimas į stiklakūnį), egzofitinis (plitimas po tinklaine link gyslainės bei odenos) ir difuzinis infiltracinis (plokščia naviko ląstelių infiltracija į tinklainę, horizontalus augimas). Naujoje tarptautinėje intraokulinės retinoblastomos klasifikacijoje (IIRC) navikai yra skirstomi į A–E ligos stadijas, atsižvelgiant į jų dydį, vietą ir papildomus požymius. Tai padeda tiksliau prognozuoti gydymo galimybes be enukleacijos ar išorinio spindulinio gydymo. Ankstyvoje stadijoje dažniausiai pasitaikantys retinoblastomos klinikiniai požymiai yra leukokorija, žvairumas, prastas regėjimas, retais atvejais gali pasireikšti skausmas ir akies uždegimas, imituojantys kitas ligas, kai kuriais atvejais gali nepasireikšti jokie simptomai. Proptozė ir periorbitinis uždegimas siejami su vėlyva ligos stadija ir yra tipiški simptomai daugumoje besivystančių šalių. Retinoblastomos diagnozę galima įtarti pagal klinikinius požymius ir tiksliau nustatyti atlikus akių dugno tyrimą netiesioginės oftalmoskopijos būdu, o papildomi instrumentiniai tyrimai padeda išsamiau įvertinti ligą ir diferencijuoti nuo kitų būklių. Ankstyva retinoblastomos diagnostika yra labai svarbi siekiant išsaugoti vaiko gyvybę, jo akį/akis ir regėjimą. Gydymas gali apimti įvairius metodus, tokius kaip: chemoterapiją, radioterapiją, enukleaciją, židininę transvyzdinę termoterapiją, krioterapiją, arba naujausių metodų, pavyzdžiui, taikinių terapijos ir imunoterapijos, taikymą. Šiuolaikiniai gydymo būdai siekia sumažinti sisteminį toksinį poveikį, pagerinti gydymo rezultatus. Laiku pradėjus gydymą galima sustabdyti naviko išplitimą ir pasiekti visišką ligos remisiją.

SUMMARY

Retinoblastoma is the most common eye tumour in children, accounting for about 2% of all childhood cancers, with a wide range of frequencies and mutations, diagnosed at an average age of 18 months, but can rarely occur in older children and adults. Retinoblastoma is caused by inactivation of both alleles of the retinoblastoma tumour suppressor gene (Rb1), which results in the production of the non-functional retinoblastoma protein (pRb), allowing uncontrolled cell division and tumour formation. Three main types of tumour growth are observed, namely endophytic (spreading into the vitreous), exophytic (spreading under the retina towards the choroid and sclera) and diffuse infiltrative

(flat infiltration of tumour cells into the retina, horizontal growth). The new International Classification of Intraocular Retinoblastoma (IIRC) classifies tumours into stages A to E according to size, location and additional features. This helps to predict treatment options without enucleation or external beam therapy more accurately. In the early stage, the most common clinical features of retinoblastoma are leukocoria, strabismus, poor vision, and in rare cases pain and inflammation of the eye mimicking other diseases. However, in some cases there may be no symptoms. Proptosis and periorbital inflammation are associated with a late stage of the disease and are typical symptoms in most developing countries. The diagnosis of retinoblastoma can be suspected by clinical signs and established by examination of the fundus with indirect ophthalmoscopy, while additional instrumental examinations help to assess the disease in more detail and to distinguish other differential diagnosis. Early diagnosis of retinoblastoma is essential to save the child's life, eye/eyes and vision. Treatment can include a variety of methods such as chemotherapy, radiotherapy, enucleation, focal transpupillary thermotherapy, cryotherapy, or the use of the latest techniques such as target therapy and immunotherapy. Modern therapies aim to reduce systemic toxicity and improve treatment outcomes. Timely treatment can stop the spread of the tumour and achieve complete remission.

RAKTAŽODŽIAI

Retinoblastoma, leukokorija, žvairumas, intraarterinė chemoterapija, Rb1 genas. *Retinoblastoma, leukocoria, strabismus, intraarterial chemotherapy, Rb1 gene.*

1. ĮVADAS

Retinoblastoma yra piktybinė vėžio forma, kuri pirmiausia pažeidžia besivystančias mažų vaikų tinklainės ląsteles. Tai dažniausias intraokulinis piktybinis navikas vaikystėje, sudarantis apie 2 % visų vaikų vėžio atvejų. Šis akies navikas atsiranda dėl genetinių pakitimų, kurie sutrikdo normalų tinklainės ląstelių augimą ir vystymąsi, jos pradeda nekontroliuojamai daugintis ir dėl to susiformuoja navikinės masės, kurios vėliau gali metastazuoti. Retinoblastoma gali atsirasti sporadiškai arba dėl paveldėtos genetinės mutacijos. Dažniausi ligos požymiai yra leukokorija (baltas vyzdys), žvairumas ir pablogėjęs regėjimas. Retinoblastomos prognozė ir gydymo galimybės priklauso nuo įvairių veiksnių, tokių kaip: ligos stadija, naviko dydis ir vieta bei metastazių buvimas. Ligos požymius dažnai galima aptikti atliekant įprastus akių tikrinimus, o ankstyva diagnozė yra labai svarbi sėkmingam gydymui. Per paskutinius pora dešimtmečių buvo stebėta kliniškai ir statistiškai svarbi gydymo pažanga, siejama su akies/akių, regėjimo išsaugojimu bei mažesniu toksiniu terapiniu poveikiu. Šiuo metu yra taikomi chemoterapijos, spindulinės terapijos ir chirurginės intervencijos metodai, tačiau jie yra nuolat tobulinami bei ieškoma naujų gydymo galimybių, pavyzdžiui, tikslinės molekulinės

terapijos, imunoterapijos ir genų terapijos taikymas. Tęstiniai moksliniai tyrimai yra labai svarbūs norint suprasti kompleksinius mechanizmus, lemiančius retinoblastomos vystymąsi, bei kuriant vis labiau individualizuotas gydymo taktikas.

Pateikiame 8 mėnesių pacientės, kuriai diagnozuota kairiosios akies endofitinė B stadijos retinoblastoma, ligos eigos ir gydymo aprašymą. Šio aprašomojo darbo tikslas: pagal klinikinį atvejį ir literatūros apžvalgą išanalizuoti svarbiausius retinoblastomos klinikinius aspektus.

2. LITERATŪROS PAIEŠKOS KRITERIJAI

Literatūros paieška buvo atlikta PubMed (MEDLINE), Google Scholar, UpToDate elektroninėse duomenų bazėse. Analizei atrinkti 60 šaltinių pagal šiuos kriterijus: 1) turinys atitinka baigiamąjį darbo tikslą, 2) pilno teksto prieinamumas, 3) prioritetas teiktas 10 paskutinių metų publikacijoms, tačiau buvo daroma išimčių. Paieškos metu naudoti raktiniai žodžiai ir jų deriniai anglų kalba: *epidemiology, pathogenesis, symptoms, diagnostic, management of retinoblastoma, germline mutations, exophytic, endophytic growth pattern, diffuse infiltrating, unilateral, bilateral, unifocal, multifocal, chemotherapy, eye salvage*.

3. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

8 mėnesių pacientė 2016 m. gegužės mėnesį hospitalizuota planine tvarka ištyrimui ir gydymui į Vaikų ligoninę, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialą, Vaikų akių ligų skyrių dėl pažvairavimo į nosies pusę bei profilaktinio tikrinimo metu rastų pakitimų kairiosios akies dugne.

KLINIKINIS IŠTYRIMAS IR DIAGNOSTIKA

Klinikinis ištyrimas:

- Regos aštrumas: neištiriamas dėl amžiaus.
- Refrakcija (žr. *Lentelė 1*):

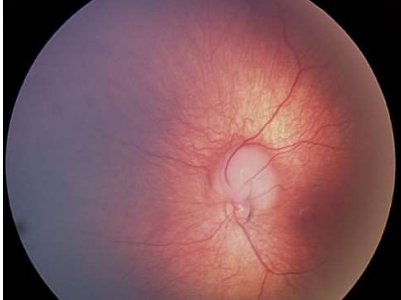
Lentelė 1. Refrakcija pirmo ištyrimo metu

	SPH	CYL	AX
OD (dešniosios akies)	+0.75	-2.0	179°
OS (kairiosios akies)	+1.0	-1.5	10°

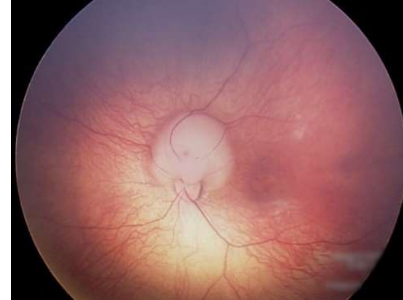
- Žvairumo kampas (pagal Hiršbergą): OS retkarčiais žvairuoja iki 5° į vidų (ezotropija).
- Akių judesiai laisvi visomis kryptimis.
- Akių dugno ištyrimas (oftalmoskopija): OU (abi akys) ramios, optinės terpės skaidrios, OD dugne – regos nervo diskas (papila) šviesiai rausvas, tinklainė, kraujagyslės – be patologijos, OS dugne – aiškiais ribomis baltas purus darinys virš regos nervo disko, dengia beveik pusę

diske, ~ 4 papilų diametro dydžio, prominuoja į stiklakūnį, (žr. *Paveikslas 1*). Po dviejų savaičių buvo atliktas pakartotinis akių dugno tyrimas darinio dinamikos įvertinimui (žr. *Paveikslas 2*). Matomas darinio augimas.

Paveikslas 1. OS akies dugnas, 2016-05-12



Paveikslas 2. OS akies dugnas, 2016-05-31



Papildomi instrumentiniai tyrimai:

- Akiduobių ultragarsinis tyrimas B sistema: OS nuo regos nervo į stiklakūnį prominuojantis 3,13 x 2,07 mm darinys. Atliktos akių dugno nuotraukos *Cobra* sistema.
- Akiduobių magnetinio rezonanso tomografija: OS regos nervo srityje matomas 3,6 x 2 mm dydžio darinys T2 režimu hipointensinio, T1 izointensinio signalo, galimas minimalus kontrastinės medžiagos kaupimas (atlikta vaizdų substrakcija). Darinys už akies obuolio ribų neplinta, regos nervas nepakitęs. Išvada: OS regos nervo srityje darinys – retinoblastoma, diferencijuoti su glioma.
- Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija: galvos smegenyse patologiinių židinių signalo pakitimų nematyti. Vidurio struktūros nedislokuotos. Šoniniai skilveliai simetriški, III ~ 41 mm, IV skilvelis ~ 2,5 mm, IV skilvelis vidurio linijoje ~ 8mm. Subarachnoidiniai tarpai konveksitaliai nepraplėsti. Matomi prienosiniai ančiai, etmoidinės ir mastoidinės celės oringos. Išvada: galvos smegenys be židinių pakitimų.
- Rb1 naujos kartos sekoskaita (angl. *Next Generation Sequencing*): Rb1 geno mutacija neaptikta.

Galutinė diagnozė: OS endofitinė retinoblastoma (unilateralinė, unifokalinė, B stadija, be Rb1 geno mutacijos).

GYDYMAS

2016 metais taikytas gydymas Lozanoje, Šveicarijoje:

- Intraarterinės melfalano injekcijos (2016-06-22; 2016-07-20)
- Kombinuota intraarterinė melphalano/topotekano injekcija (2016-08-17)
- Termoterapija (2016-09-08; 2016-10-06; 2016-10-31; 2016-11-17)

Iš viso buvo atliktos 3 intraarterinės chemoterapijos, 4 transvyzdinės termoterapijos.

KONTROLINIAI IŠTYRIMAI PO GYDYMO

2018-06-07 atliktas kontrolinis ištyrimas:

Regos aštrumas: OD – 0.8, OS – 0.6.

- Refrakcija (žr. *Lentelė 2*):

Lentelė 2. Refrakcija kontrolės po gydymo metu

	SPH	CYL	AX
OD (dešniosios akies)	+0.25	-0.75	43°
OS (kairiosios akies)	+1.0	-0.25	10°

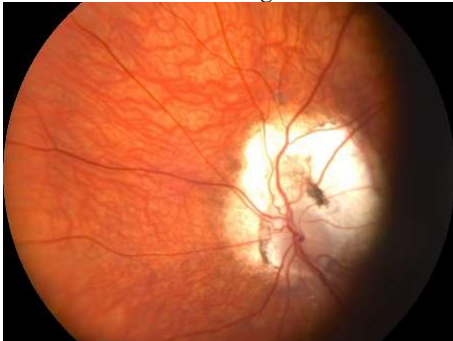
- Žvairumo kampas 0°.
- Akių judesiai laisvi visomis kryptimis.
- Akių dugno ištyrimas: OD dugne – oftalmoskopijos metu neaptikta jokių įtartinų pakitimų ar pažeidimų. OS – oftalmoskopijos metu regos nervo disko projekcijoje matomas blyškus, ribotas, plokščias neaktyvus darinys. Atlikus optinės koherentinės tomografijos (OKT) tyrimą parapiliariniame rande nerasta aktyvaus darinio požymių. Nėra recidyvo požymių.

Išvada: onkologinė prognozė palanki. Nėra retinoblastomos recidyvo ar naujo naviko.

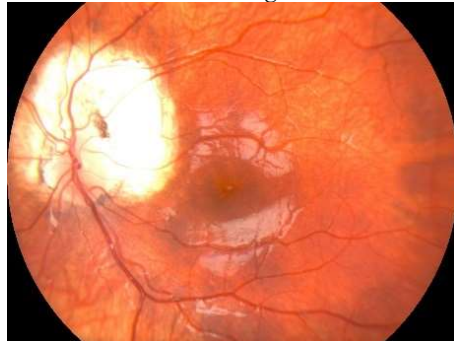
Gydymo, ambulatorinės priežiūros rekomendacijos: dengti OS 7 – 8 val. per dieną kasdien. Po 4 mėnesių kartoti kontrolinius tyrimus Lietuvoje.

Lietuvoje kontroliniai tyrimai kartoti kas metus: 2019 (žr. *Paveikslas 3*), 2020 (žr. *Paveikslas 4*), 2021, 2022 (žr. *Paveikslas 5*) ir 2023 (žr. *Paveikslas 6*) metais, kurių metu nestebėtas OS retinoblastomos recidyvas ar naujas navikas. OS regos nervo disko projekcijoje matomas blyškus, su nedaug pigmento, ribotas, plokščias neaktyvus darinys, tinklainės periferija, kraujagyslės – be pataloginių pakitimų.

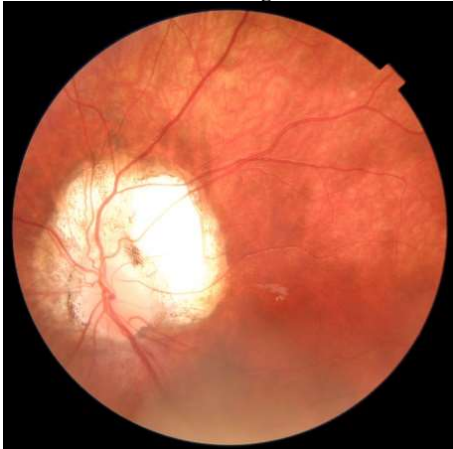
Paveikslas 3. OS akies dugnas, 2019 metai



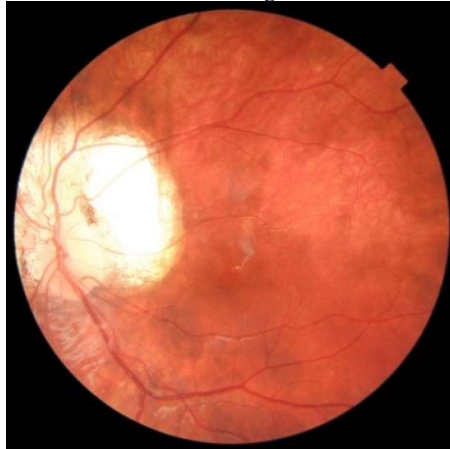
Paveikslas 4. OS akies dugnas, 2020 metai



Paveikslas 5. OS akies dugnas, 2022 metai



Paveikslas 6. OS akies dugnas, 2023 metai



Taip pat matomi oftalmologinio tyrimo teigiami klinikiniai pokyčiai. Žvairumo kampas 0° (2016 metais buvo nustatyta 5° OS ezotropija). Regos aštrumas: OD – 1.0, OS – 0.9 (2018 metais OD – 0.8, OS – 0.6).

Tolimesnės ambulatorinės priežiūros rekomendacijos: kontrolė pagal gyvenamą vietą po 1–2 metų.

4. KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS

8 mėnesių pacientei anksti diagnozavus endofitinę retinoblastomą ir taikant chemoterapinį gydymą, praėjus beveik 7 metams po pirmą kartą diagnozuoto tinklainės naviko, klinikinio oftalmologinio ištyrimo metu nerasta ligos recidyvų ar naujų aktyvių navikų. Taip pat nėra pirminio naviko išplitimo į kitus organus. Pacientei nebėra retinoblastomos pradžioje buvusios kairiosios akies ezotropijos. Abiejų akių regos aštrumas normalus. Palankią onkologinę prognozę lemia ankstyva diagnozė ir anksti pradėtas gydymas. Čia aprašomos pacientės tėvai pastebėjo kairės akies mažo laipsnio ezotropiją gana anksti – 7 mėnesių amžiaus kūdikiui. JAV atliktame retrospektyviame tyrime su 1831 retinoblastoma sergančiu pacientu vertinant pacientų išgyvenamumą (neįskaitant mirčių nuo kitų pirminių navikų) ir retinoblastomos paveiktos akies/akių išsaugojimą, pastebėta, jog žvairumo atpažinimas dar prieš akivaizdžiai pastebimą leukokoriją koreliuoja su dideliu pacientų išgyvenamumu ir akies/akių išsaugojimu (1). Nors leukokorija dažniausiai yra pirmasis požymis, kurį tėvai pastebi, ypač fotografuodami su blykste, tačiau diagnostika dažnai neatliekama, nes sveikatos priežiūros paslaugų teikėjai ir visuomenė apie šios ligos egzistavimą yra nepakankamai informuota. Pastebėta, jog sergamumas retinoblastomos vėlesnėmis stadijomis yra didesnis besivystančiose šalyse, kur informacijos sklaida ir jos prieinamumas yra dar mažesni. Žinių trūkumas yra viena iš pagrindinių priežasčių, kodėl tėvai anksti nesikreipia į medikus. Visuomenės švietimas ir informavimas apie ankstyvuosius retinoblastomos požymius lemtų ankstyvą ligos diagnostiką, o tai padidintų vaikų

išgyvenamumą bei tikimybę išsaugoti akį/akis ir regėjimą, pritaikius tausojančią terapiją vietoj radikalaus gydymo būdo (2).

Naujos kartos sekoskaitos būdu (angl. *Next Generation Sequencing*) pacientei nenustatyta Rb1 geno mutacija, o tai yra retas radinys retinoblastomos diagnozės atveju. 2013 metais atliktame tyrime apžvelgus 1 068 vienpusės (unilateralinės) nepaveldimos retinoblastomos atvejus, tik 2,7 % pacientų neturėjo Rb1 geno mutacijų (3). Tokiu atveju retinoblastomos atsiradimo priežastis gali būti MYCN onkogeno amplifikacija (28–121 DNR kopijos vietoj įprastų 2–9 kopijų). Šiame darbe aprašomos pacientės epikrizėje iš Loanos ligoninės detalesnių genetinių duomenų ar tyrimų rezultatų nepateikiama. Tolimesni tyrimai dėl MYCN onkogeno amplifikacijos būtų naudingi moksliniais tikslais, tačiau gydymo strategijai toks radinys įtakos šiandien neturėtų.

Taip pat šios pacientės atveju retinoblastoma buvo vienpusė (nepaveldima, sporadinė). 2013 metais Vokietijoje atlikta retrospektyvi 868 pacientų klinikinių įrašų analizė, kurie 1961–2006 m. Eseno Oftalmologijos skyriuje buvo gydyti dėl vienpusės retinoblastomos. Tyrimo metu išanalizuoti vaikų, sergančių sporadine vienpuse retinoblastoma, rizikos veiksniai dvipusės retinoblastomos vystymuisi. Šis tyrimas rodo, kad onkogeninė Rb1 geno mutacija yra statistiškai reikšmingas dvipusės retinoblastomos rizikos veiksnys. Be to, vėliausias naviko išplitimas į kitą, anksčiau retinoblastomos nepaveiktą akį, pasireiškė nuo pradinės diagnozės praėjus 2,3 metams (4). Mūsų aprašomai pacientei nenustatyta Rb1 geno mutacija ir sveikoje akyje per 7 metus nuo pradinės diagnozės nerasta jokių pakitimų, todėl išplitimo rizika ateityje taip pat labai maža. Kita vertus, pacientams, sergantiems nepaveldima retinoblastoma (unilateraline, unifokaline forma), liga dažniausiai diagnozuojama vėlesniame amžiuje, palyginus su paveldimais atvejais (5). Vidutinis amžius, kai vaikams nustatoma abipusė (bilateralinė) retinoblastoma, yra 9–12 mėnesių ir 24 mėnesiai vienpusės (unilateralinės) formos atvejais (6). Aprašomos pacientės atveju ankstyva diagnozė (8 mėnesių amžiuje) būtų labiau traktuojamas kaip atipinis negu tipinis variantas.

Kitas palankus prognostinis veiksnys – aiškių ribų unifokalinis navikas tinklainėje be kraujagyslių pažeidimo požymių. Mūsų pacientei diagnozuotas endofitinis retinoblastomos augimo tipas, kuriam įprastai būdingas naviko ląstelių atsiradimas iš vidinių tinklainės sluoksnių ir išplitimas į stiklakūnį. Mažos gyvybingų naviko ląstelių sankaupos gali atsiskirti nuo navikinės masės, sudarydamos daugybę plūduriuojančių naviko salelių visame stiklakūnyje, vadinamasis išsisėjimas (angl. *seeding*) (7). Toks ląstelių išplitimas turi prastą prognostinę vertę. Tačiau tiriamos pacientės atveju neaptiktas navikinių ląstelių išsisėjimas stiklakūnyje lemia palankią prognozę.

Kalbant apie šios ligos perdavimą būsimoje kartose, svarbi ir genetiko konsultacija bei rizikos įvertinimas. Genetinis tyrimas rekomenduojamas visiems vaikams, sergantiems retinoblastoma, ypač tiems, kurie serga vienpuse (unilateraline) forma, nes tai gali padėti įvertinti retinoblastomos riziką

kitiems šeimos nariams. Šiuo klinikiu atveju pacientei nebuvo nustatyta Rb1 geno mutacija, todėl nėra didesnės rizikos būsimeis palikuonims.

Toliau bus aptariamas pacientei taikytas gydymas. Pacientė buvo gydoma intraarterine chemoterapija: dvejomis intraarterinėmis melfalano injekcijomis ir kombinuota intraarterine melfalano/topotekano injekcija, po to paskirtas židininis naviko konsolidacijos gydymas keturiomis transvyzdinėmis termoterapijomis. Intraarterinė chemoterapija šiais laikais taikoma kaip pirminis nepaveldimos, vienpusės B, C, ar D grupės retinoblastomos arba kaip antrinis vienpusės ar abipusės pažengusios ligos, kuriai gresia enukleacija, gydymas. Tokiu būdu galima išsaugoti tiek akies obuolį, tiek regėjimą. Transvyzdinės termoterapijos ciklais siekta lazeriu sukelti visišką naviko nekrozę, kurią lemia tiesioginis šiluminis lazerio poveikis, o antrinį poveikį sukelia išemija dėl kraujagyslių okliuzijos, paliekant randą arba visiškai kalcifikuotą naviką. Galima teigti, jog ši gydymo strategija buvo sėkminga, nes per 7 metus kontrolinių tikrinimų metu nebuvo pastebėta retinoblastomos recidyvų. Kairėje akyje regos nervo disko projekcijoje matomas blyškus, su nedaug pigmento, ribotas, plokščias neaktyvus darinys. Išsaugota pacientės akis ir regėjimas.

Dažniausiai po sėkmingo gydymo pacientai tikrinami kasmet iki 7 metų amžiaus, o vėliau rečiau, tačiau visą likusį gyvenimą. Daugumai pacientų recidyvai išryškėja per pirmuosius 3 metus po gydymo (8), o vėliau tikimybė labai maža. Tačiau yra duomenų, jog itin retais atvejais recidyvai gali pasikartoti praėjus 11 metų po gydymo (9). Šios pacientės atveju ir buvo pasirinkta ši kontrolinių tikrinimų po gydymo taktika – dažnesni kontroliniai oftalmologiniai ištyrimai iškart po gydymo (kas 3–6 mėnesius) ir kasmetinė apžiūra iki 7 metų amžiaus. Tolimesnės rekomendacijos – kontrolė pagal gyvenamą vietą kas 1–2 metus.

5. LITERATŪROS APŽVALGA

5.1. EPIDEMIOLOGIJA

Retinoblastoma yra labiausiai paplitęs akių navikas vaikų amžiaus grupėje. Tai sudaro apie 2 % visų vaikų vėžio atvejų (10). Apskaičiuotas retinoblastomos dažnis įvairiose šalyse skiriasi nuo 3,4 iki 42,6 atvejo milijonui arba maždaug 1 iš 17 000 gyvų gimusių kūdikių, o pasaulyje kasmet diagnozuojama apie 8 000 naujų atvejų (11) (12). Dauguma šių navikų yra atsitiktiniai (sporadiniai) ir vienpusiai (unilateraliniai) iki 60 % atvejų. Likę 40 % yra paveldimi, o abipusiai (bilateraliniai) pasireiškimai būdingi 25 % atvejų (13). Visiems pacientams, sergantiems bilateraline forma, ir 15 % pacientų, sergančių unilateraline forma, nustatoma retinoblastomos naviko slopinimo geno (Rb1) mutacija. Nėra rasinės ar lyties predispozicijos sirgti retinoblastoma. Taip pat vienodai dažnai atsiranda dešinėje ar kairėje akyje. Vidutinis amžius diagnozuojant šią ligą yra 18 mėnesių:

vidutiniškai 12 mėnesių vaikams, sergantiems bilateraliu forma, ir 24 mėnesių vaikams, sergantiems unilateraline forma. Maždaug 95 % vaikų, sergančių retinoblastoma, suserga būdami iki penkerių metų amžiaus (14). Tačiau literatūroje yra aprašytų pavienių klinikinių atvejų, kai liga diagnozuojama 18 metų vaikams (15) (16), o itin retai – net suaugusiems (17) (18).

5.2. ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

Beveik visais atvejais retinoblastomą sukelia abiejų retinoblastomos naviką slopinančio geno (Rb1) alelių inaktyvacija (19). Rb1 genas yra 13q14 chromosomoje ir koduoja retinoblastomos baltymą (pRb) – svarbų daugumos ląstelių tipų dalijimosi ciklo reguliatorių (20). Funkcinis Rb baltymas riboja ląstelės gebėjimą pereiti nuo G1 fazės į ląstelės ciklo S fazę ir neleidžia ląstelėms dalytis per greitai arba nekontroliuojamai. Dėl Rb1 geno mutacijų gali susidaryti nefunkcinis Rb baltymas, kuris leidžia ląstelėms nekontroliuojamai dalytis ir formuoti navikus (21). Amerikiečių genetikas Alfredas Knudsonas 1971 metais aprašė „dviejų smūgių“ (angl. „two-hit“) navikogenezės mechanizmą pacientams, sergantiems retinoblastoma. Pradinė mutacija inaktyvuoja vieną geno kopiją. Ši mutacija gali atsirasti somatinėse arba lytinėse (germinalinėse) ląstelėse ir dažniausiai įvyksta nuo trečio mėnesio po motinos pastojimo iki 4 metų amžiaus. Pastarasis laikotarpis nusako retinoblastų atsiradimo ir galutinės brandos periodą (22). Antroji mutacija vyksta somatinėse tinklainės ląstelėse. Daugeliu atvejų tai įvyksta dėl heterozigotiškumo praradimo. Jei pirmoji mutacija atsiranda lytinės linijos ląstelėse – kiaušialąstėje arba spermatozoiduose – iki pastojimo, pacientas serga paveldima retinoblastoma, nes pacientas „paveldėjo“ pirmąją Rb1 geno mutaciją iš motinos arba tėvo, o vėliau pacientas gali perduoti šią Rb1 geno mutaciją per savo lytinės linijos ląsteles (23). Paveldimos retinoblastomos tipas būdingas 30–40 % visų retinoblastomos atvejų. Pacientai, turintys paveldimą retinoblastomos formą, dažniausiai turi abipusius (bilateralinius) ir daugiažidinius (multifokalius) navikus, retai liga yra vienusis (unilateralinė). Be to, šiems pacientams yra žymiai didesnė antrinių navikų, įskaitant primityvius neuroendokriniškus navikus smegenyse (vadinamą „trišalę retinoblastomą“ su pinealoblastoma), rizika. Taip pat jų palikuonys turi didelę riziką susirgti retinoblastoma, nes šis požymis perduodamas autosominiu dominantiniu būdu ir yra būdingas nepilnas penetrantiškumas (maždaug 90 % genotipiniams nešiotojams (su viena mutuoja alele) anksčiau ar vėliau pasireškia piktybinis navikas). Dažniausiai nepaveldimos retinoblastomos atveju abi alelinės mutacijos atsiranda spontaniškai vienoje somatinėje tinklainės ląstelėje, todėl susidaro įprasta klinikinė vienusio, vieno židinio (unifokalinio) naviko eiga (24). Tačiau atliktame tyrime apžvelgus 1068 vienusis nepaveldimos retinoblastomos atvejus, 2,7 % pacientų (kaip ir darbe nagrinėjamas klinikinis atvejis) neturėjo Rb1 geno mutacijų. (3) Tokiu atveju retinoblastomos atsiradimo priežastis

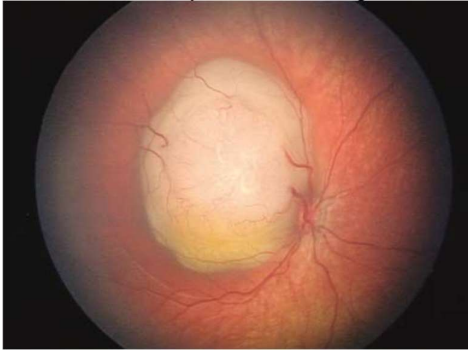
gali būti MYCN onkogeno amplifikacija. Kiti pasikartojantys genomo pokyčiai, retai pasitaikantys retinoblastomos atveju, yra BCOR mutacija/delecija ir OTX2 amplifikacija (25).

Intraokuliariai retinoblastomos ląstelės pasižymi įvairiais augimo modeliais, kurie aprašyti toliau (26).

Endofitinis augimas

Endofitinė retinoblastoma (žr. *Paveikslas 7*) pasireiškia kaip vienas ar keli navikai, pavieniai ar susijungę, įvairaus dydžio, apvalios ar ovalios formos, gelsvai baltos spalvos (kalcifikatai) arba rausvos spalvos (autonominė neovaskuliarizacija), su taisyklingu arba vingiuotu kraujagyslių tinklu. Naviko lokalizacija statistiškai priklauso nuo amžiaus – anksčiausiai navikai išsivysto užpakaliniame poliuje, periferiniai navikai išsivysto vėliau. Navikas dalijasi vidiniuose tinklainės sluoksniuose ir auga link stiklakūnio. Šis augimo modelis paprastai yra susijęs su naviko ląstelių išplitimu (angl. *seeding*) į stiklakūnį, kai maži navikinio darinio fragmentai atsiskiria nuo pagrindinio naviko. Kai kuriais atvejais gali būti gausus retinoblastomos ląstelių išplitimas, todėl naviko ląstelės gali būti matomos kaip eksudaciniai dariniai, plūduriuojantys stiklakūnyje ir priekinėje kameroje (pseudohipopionas), imituojantys endoftalmitą arba iridociklitą ir uždengiantys pirminį navikinį darinį. Užleistu atveju būdingas ir dalinis ar net pilnas hemoftalmas iš pataloginių kraujagyslių, antrinė rubeozinė glaukoma. Antrinės nuosėdos arba naviko ląstelių išplitimas į kitas tinklainės sritis gali būti supainioti su daugiacentriniais navikais (26).

Paveikslas 7. Endofitinis naviko augimo modelis, B grupės retinoblastoma

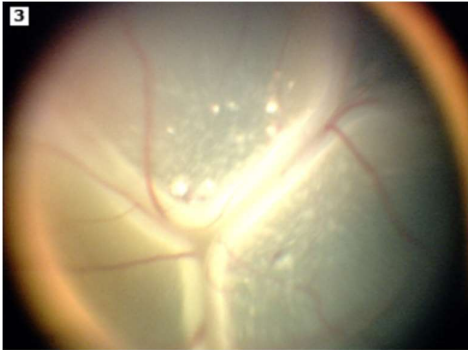


Diagnosis and current management of retinoblastoma A Balmer et al 2006

Egzofitinis augimas

Egzofitinis augimas (žr. *Paveikslas 8*) vyksta po tinklaine link gyslainės bei odenos. Naviko paviršius ilgesnį laiką išlieka lygesnis ir mažesnės prominacijos (27). Šis augimo modelis dažnai siejamas su subretinalinio serozinio skysčio kaupimusi ir tinklainės atšoka, kuri daugiau ar mažiau maskuoja po ja esančią navikinę masę. Naviko ląstelės gali prasiskverbti per Bruch'o membraną į gyslainę, odeną, gali peraugti regos nervą ir jo diską (22).

Paveikslas 8. Egzofitinis naviko augimo modelis, D grupės retinoblastoma su tinklainės atšoka ir naviko išplitimu po tinklainę



Panels 3 courtesy of Jesse L Berry, MD

Difuzinis infiltracinis augimas

Tai retas potipis, apimantis 1,5 % visų retinoblastomų. Jam būdinga santykinai plokščia naviko ląstelių infiltracija į tinklainę (labai mažas vertikalus augimas), gali imituoti retinitą, hifemą, hipopioną (28). Būdingas lėtas augimas, palyginus su tipine retinoblastoma. Ši retinoblastomos forma dažnai pasireiškia pažengusioje stadijoje, vėliau nei kiti klinikiniai augimo modeliai (vidutiniškai nuo 4 metų, palyginus su bendru visos pacientų populiacijos amžiaus vidurkiu, kuris yra maždaug 18 mėnesių). Daugumai pacientų nustatoma glaukoma, yra pažengusių priekinio segmento ir postlaminarinio regos nervo invazijos požymių.

Retinoblastomos augimo modelis taip pat gali skirtis, kai navikas didėja. Egzofitinis navikas gali erozuoti per tinklainę ir patekti į stiklakūnio ertmę, todėl toks klinikinis vaizdas yra kombinuotas egzofitinis – endofitinis pažeidimas (žr. *Paveikslas 9*).

Paveikslas 9. Kombinuota egzofitinė – endofitinė retinoblastoma



Panel 4 courtesy of Ronald GW Teed, MD.

5.3. KLASIFIKACIJA

Septintajame dešimtmetyje Reese'as ir Ellsworthas (R–E) pristatė pirmąją intraokulinės retinoblastomos klasifikavimo sistemą, pagal kurią buvo galima prognozuoti, ar po išorinės

spindulinės radioterapijos pavyks išsaugoti akį. XX a. dešimtajame dešimtmetyje pradėjus taikyti intraveninę chemoterapiją intraokulinei retinoblastomai gydyti (dėl padidėjusios antrinių navikų rizikos po išorinės radioterapijos), R–E klasifikavimo sistema nebebuvo tinkama, nes nebeatspindėjo tikslios prognozės taikant naujesnius gydymo metodus (29). Taigi buvo sukurta nauja klasifikavimo sistema – tarptautinė intraokulinės retinoblastomos klasifikacija (angl. *International Intraocular Retinoblastoma Classification (IIRC)*) (žr. *Lentelė 3*) (30). Pagal IIRC schemą navikai skirstomi į A – E grupes, atsižvelgiant į jų dydį, vietą ir papildomus požymius, įskaitant retinoblastomos išsiskėjimą (angl. *seeding*) (mažas vėžinių ląstelių kolonijas, atsiskyrusias nuo pradinio naviko). Pagal šią klasifikaciją galima tiksliau prognozuoti, kurie pacientai gali būti išgydyti be enukleacijos ar išorinio spindulinio gydymo (31).

Lentelė 3. Intraokulinės retinoblastomos klasifikacija (ICRB) (29) (32)

Grupė	Apibūdinimas	Požymiai
A	Labai maža rizika: Mažas aiškių ribų navikas toliau nuo svarbių struktūrų	Retinoblastoma ≤ 3 mm (baziniu skersmeniu arba storiu)
B	Maža rizika: Didesnis aiškių ribų navikas šalia geltonosios dėmės arba regos nervo	Retinoblastoma > 3 mm (baziniu skersmeniu arba storiu) arba <ul style="list-style-type: none"> • geltonosios dėmės vieta (≤3 mm iki foveolės) • jukstapapiliarinė vieta (≤1,5 mm iki regos disko) • papildomas subretinalinis skystis (≤3 mm nuo naviko ribų)
C	Vidutinė rizika: Aiškių ribų navikas su židininio išplitimu į stiklakūnį ARBA po tinklaine (angl. <i>seeding</i>)	Retinoblastoma su: <ul style="list-style-type: none"> • subretinalinėmis navikinėmis ląstelėmis ≤ 3 mm nuo pradinio naviko • navikinėmis ląstelėmis stiklakūnyje ≤ 3 mm nuo pradinio naviko • navikinėmis ląstelėmis po tinklaine ir stiklakūnyje ≤ 3 mm nuo pradinio naviko
D	Didelė rizika: Masyvus navikas be aiškių ribų ir/ar su židininio išplitimu į stiklakūnį ARBA po tinklaine (angl. <i>seeding</i>)	Retinoblastoma su: <ul style="list-style-type: none"> • subretinalinėmis navikinėmis ląstelėmis > 3 mm nuo pradinio naviko • navikinėmis ląstelėmis stiklakūnyje > 3 mm nuo pradinio naviko • navikinėmis ląstelėmis po tinklaine ir stiklakūnyje > 3 mm nuo pradinio naviko
E	Labai didelė rizika: Navikas anatominio ar funkciniu aspektu negrįžtamai pažeidė akį/akis	<ul style="list-style-type: none"> • išplitusi retinoblastoma, užimanti > 50 % akies obuolio arba yra bet kuris iš šių požymių: • neovaskulinė glaukoma • postlaminarinio regos nervo, gyslainės (>2 mm), odenos, akiduobės, priekinė kamera invazija

2006 metais atlikta retrospektyvi klinikinių įrašų analizė su 163 pacientais, 1994–2004 m. gydytais pagal chemoredukcijos 5-ąjį ir 10-ąjį protokolus. Buvo įtrauktos 249 retinoblastomos

paveiktos akys. Šiuo tyrimu buvo siekiama įvertinti ICRB klasifikacijos patikimumą prognozuojant gydymo chemoredukcija (6 ciklai vinkristino, etopozido ir karboplatinos bei vietinė konsolidacija termoterapija arba krioterapija) sėkmę. Chemoredukcijos sėkmė apibrėžiama kaip išorinės spindulinės radioterapijos ar enukleacijos išvengimas. Chemoterapija sumažinamas naviko dydis, o po taikoma vietinė termoterapija arba krioterapija. Nustatyta, jog ICRB gali būti naudinga prognozuojant chemoredukcijos sėkmę retinoblastomos atveju. A – C stadijos: akies obuolį pavyko išsaugoti ≥ 90 % atvejų. D stadija: akies obuolį pavyko išgelbėti 47 % atvejų. E stadija: buvo atlikta pirminė enukleacija, todėl šie pacientai nebuvo įtraukti į analizę (31).

5.4. KLINIKINIAI POŽYMIAI

Atlikus retrospektyvinę 1 265 pacientų, sergančių retinoblastoma, apžvalgą, dažniausiai pasitaikantys požymiai buvo leukokorija (56,2 %) (baltas vyzdys) (žr. *Paveikslas 10*), žvairumas (23,6 %) (žr. *Paveikslas 11*), prastas regėjimas (7,7 %) ir šeimyninė anamnezė (6,8 %) (33). Leukokorija iš pradžių būna nepastovi, matoma tik tam tikru kampu ir esant tam tikram apšvietimui. Šis požymis gali būti matomas fotografuojant su blykste, kartais vadinamas „amaurotine katės akimi“. Žvairumas išlieka pastovus ir rodo regėjimo sutrikimą (34) (35). Žvairumas gali formuotis dėl centrinio matymo sutrikimo, jei retinoblastoma pradeda vystytis netoli geltonosios dėmės, nes dingsta bifiksacijos galimybės, o jei akį judinančių raumenų pusiausvyra netolygi, blogai matanti akis dėl stipriau veikiančių raumenų bus pasukama į kurią nors pusę (27).

Paveikslas 10. Kairiosios akies leukokorija



Courtesy of Paul L Kaufman, MD and Richard A Saunders, MD.

Paveikslas 11. Egzotropija ir šiek tiek padidėjęs kairės akies ragenos skersmuo bei raudonojo reflekso praradimas.



Tasman W, Jaeger E. The Wills Eye Hospital Atlas of Clinical Ophthalmology, 2e. Lippincott Williams & Wilkins, 2001. Copyright ©2001 Lippincott Williams & Wilkins

Retais atvejais retinoblastoma gali pasireikšti skausmu ir akies uždegimu, imituojančiu endoftalmitą, uveitą, kraujavimą iš stiklakūnio ar orbitalinį celiulitą. Tai gali pasireikšti bet kurio naviko atveju, tačiau dažniau – difuzinės infiltracinės retinoblastomos formos atveju. Periorbitinis uždegimas yra blogos prognozės požymis ir gali pasireikšti, kai navikas išplinta už akies obuolio ribų arba navikas nekrozuoja. Retinoblastoma gali pasižymėti vietiniu plitimu į gyslainę ar odeną arba išilgai regos nervo tiesiai į akiduobę. Navikas taip pat gali hematogeniškai metastazuoti į kaulus, kepenis, centrinę nervų sistemą ir kitus organus (11). Proptozė yra dažnesnis simptomas daugumoje besivystančių šalių (14) (36) (37). Tretinės priežiūros ligoninėje Rytų Nepale atliktame retrospektyviniame 43 retinoblastoma sergančių pacientų tyrime (1995–2002 m.) nustatyta, jog proptozė buvo dažniausias anksčiausiai pastebėtas retinoblastomos požymis. Šiuo atveju navikas net 40 % pacientų buvo išplitęs į akiduobės sritį (38). Proptozė su išplitimu į akiduobę siejama su regos nervo infiltracija navikinėmis masėmis (žr. *Paveikslas 12*). Kai kuriems retinoblastoma sergantiems vaikams gali nebūti jokių simptomų.

Paveikslas 12. Dešinėsios akies akiduobės retinoblastoma su akies proptoze ir mazginiu tumoro išplitimu į odeną



Saudi J Ophthalmol . 2011 Apr; 25(2): 159–167 (37)

5.5. DIAGNOSTIKA

Diagnozę galima įtarti pagal klinikinius požymius (leukokorija, žvairumas) ir tiksliau nustatyti atlikus akių dugno tyrimą netiesioginės oftalmoskopijos būdu, dažnu atveju taikant bendrąją anesteziją dėl vaiko amžiaus. Šis metodas padeda ištirti tinklainę ir nustatyti pavienius/daugiažidinius navikus ir/arba navikinių ląstelių išplitimą į stiklakūnį ar po tinklaine link gyslainės bei odenos. Būdingas radinys yra balkšvas, minkštas ir purus tinklainės darinys. Taip pat gali būti matoma vidinė naviko kalcifikacija, išsiplėtęs kraujagyslių tinklas.

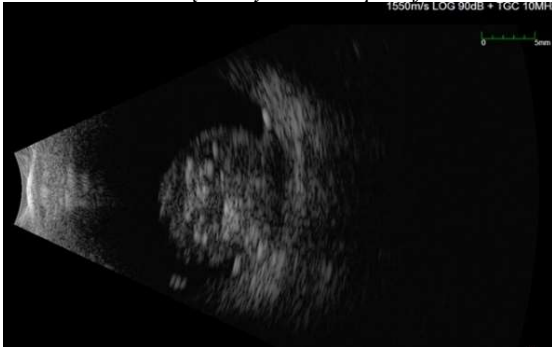
Nors retinoblastomai diagnozuoti paprastai pakanka klinikinių požymių ir netiesioginės oftalmoskopijos, papildomi tyrimai, tokie kaip: ultragarsinis tyrimas, fluoresceino angiografija, optinė

koherentinė tomografija (OKT), kompiuterinė tomografija (KT) ir magnetinio rezonanso tomografija (MRT), padeda detaliau įvertinti ligą ir atskirti kitas diferencines būkles nuo retinoblastomos.

Akių ultragarsinis tyrimas (B–skenuavimas) (žr. *Paveikslas 13*) leidžia pamatyti kalcifikatus navikiniame darinyje. Didelės skiriamosios gebos vaizdai, gaunami naudojant optinę koherentinę tomografiją, padeda lengviau aptikti nedidelius navikus, kurie nenustatomi atliekant akių dugno apžiūrą (39). OKT taip pat dažnai naudojama stebėjimui gydymo metu ir po jo (žr. *Paveikslas 14*), nes ja galima aptikti recidyvus, kuriuos maskuoja tinklainės randai. MRT leidžia įvertinti naviko dydį, galimą regos nervo pažeidimą ir susijusio intrakranijinio naviko (t. y. trišalės retinoblastomos) buvimą. Pacientams, kuriems įtariama retinoblastoma, paprastai vengiama atlikti KT, nes sergantiems galimai paveldima liga, kyla radiacijos sukulto antrojo vėžio rizika (40). Tačiau kartais KT gali būti naudojama diagnostškai sudėtingais atvejais. Tai ypač padeda įvertinti ekstraokulinį išplitimą bei intraokulinius kalcifikatus.

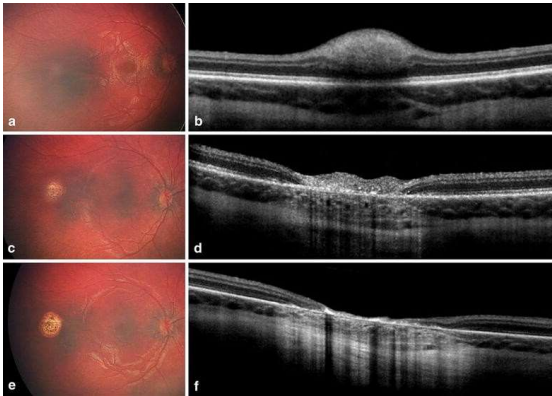
Diagnozuojant retinoblastomą nereikėtų atlikti diagnostinės biopsijos su histopatologiniu ištyrimu, nes biopsija sukelia navikinių ląstelių išplitimo riziką (41). Tačiau vis dažniau atliekama laisvosios ląstelių DNR analizė kraujyje ir vandeniniame kamerų skystyje (vadinamoji „skystoji biopsija“). Dalis atliekamų mokslinių tyrimų rodo, kad šis metodas gali suteikti vertingos informacijos, kuri gali padėti nustatyti diagnozę ir prognozę (42)(43). Keliuose pasaulio centruose pradėtas taikyti skystosios biopsijos metodas retinoblastomai diagnozuoti ir ištirti (44). Skystosios biopsijos tyrimai parodė, kad pacientai, kuriems vėliau išsivystė ligos metastazės, turėjo didesnę ląstelių DNR kiekį (43).

Paveikslas 13. Akių UG tyrimas. Kupolo formos tinklainės navikas su difuziniais kalcifikatais (hiperechogeninės sritys)



Courtesy of Jesse L Berry, MD

Paveikslas 14. OKT. Dešiniojos akies retinoblastomos regresija. (a) Nedidelė 1,51 mm bazinio matmens ir 372 μm storio retinoblastoma (b). Praėjus mėnesiui po transvzdinės termoterapijos (TTT), navikas (c) regresavo, o tai patvirtina 166 μm storio hiperdensinis randas OKT (d). Praėjus 5 mėnesiams po TTT, plokščiojo rando (e) storis OKT 73 μm (f)



Rootman DB Br J Ophthalmol. 2013 (45)

Atrankinė patikra (angl. Screening)

Kūdikiams ir vaikams, kuriems yra padidėjusi retinoblastomos rizika dėl teigiamos šeimos anamnezės, netrukus po gimimo turėtų būti atliekama papildoma oftalmologinė patikra, kad būtų lengviau anksti diagnozuoti ir gydyti ligą. Amerikos oftalmologų ir patologų asociacijos konsensuso rekomendacijose nurodoma, kaip dažnai vaikas, turintis mažą, vidutinę ar didelę riziką susirgti retinoblastoma, turėtų būti papildomai ištiriamas (46). Įrodyta, kad atrankinė patikra pagerina ligos išėitis. Atlikus retrospektyvinę 1 654 pacientų, sergančių retinoblastoma apžvalgą, nustatyta, kad pacientams, kurių šeimos anamnezė buvo teigiama ir kurie nuo gimimo buvo stebimi dėl retinoblastomos, liga diagnozuota jaunesniame amžiuje ir ankstesnėje stadijoje nei tiems, kurių šeimos anamnezė buvo teigiama ir kurie nebuvo stebimi (1). Pacientas, kuriam patvirtinta Rb1 geno mutacija, priskiriamas aukštos rizikos atvejui retinoblastomos išsivystymui.

5.6. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Kai vaikui pasireiškia leukokorija, žvairumas, stebima paraudusi akis arba į celiulitą panašus vaizdas, retinoblastoma visada turi būti įtraukta į diferencinės diagnostikos sąrašą. Nors retinoblastoma yra svarbiausia leukokoriją turinčio vaiko diferencinė diagnostika, yra ir kitų ligų, kurioms būdingas šis patologinis požymis (žr. Lentelė 4): Koats'o retinitas, neišnešiotų naujagimių retinopatija, toksokarozė, gyslainės koloboma, kraujavimas į stiklakūnį, mielinizuotos tinklainės nervinės skaidulos ir kiti tinklainės navikai, tokie kaip astrocitinė hamartoma. Ragenos drumstumas taip pat gali būti balto vyzdžio priežastimi, tačiau tai galima lengvai atskirti atlikus išsamesnį klinikinį ištyrimą. Retinoblastomos diferenciacija nuo tokių būklių kaip: Koats'o retinitas, išliekantis hiperplastinis

pirminis stiklakūnis (angl. *persistent hyperplastic primary vitreous*) ar toksokarozė, kliniškai gali būti sudėtingesnė (47) (48).

Lentelė 4. Diferencinė retinoblastomos diagnostika, susijusi su leukokorija

Diagnozė	Patofiziologija, diferenciacija
Koats'o retinitas (žr. <i>Paveikslas 16</i>)	Koats'o ligai būdingos patologinės tinklainės kraujagyslės, kurių pralaidumo padidėjimas sukelia eksudacinio skysčio ir lipidų kaupimąsi po tinklaine, dėl to matoma leukokorija. Abi ligos gali sukelti leukokoriją, tačiau kaip ankstyvasis ligos požymis yra dažnesnis retinoblastomai. Koats'o retinitas būdingas berniukams nuo 6 iki 8 metų amžiaus, o retinoblastoma dažniausiai serga vaikai iki 4 metų amžiaus. Koats'o retinitas paprastai būna vienpusis, o retinoblastoma gali pasireikšti vienoje arba abiejose akyse. Vėlesnėse stadijose retinoblastoma gali sukelti pažeistos akies skausmą, paraudimą ir uždegimą, o Koats'o retinitas paprastai būna neskausmingas.
Granuliominė toksokarozė (žr. <i>Paveikslas 17</i>)	Toksokarozė yra infekcinė liga, kurią sukelia šunų (<i>Toxocara canis</i>) ir kačių (<i>Toxocara cati</i>) kirmėlių lervos. Akių toksokarozė gali sukelti baltą periferinę tinklainės masę (granulomas), imituojančią egzofitinę retinoblastomą. Toksokarozė paprastai yra vienpusė (retinoblastoma gali būti vienpusė arba dvipusė) ir labiau uždegiminė nei retinoblastoma, būdingas skausmas, fotofobija. Be to, karščiavimas, eozinofilija, pneumonitas ar hepatosplenomegalija anamnezėje gali rodyti sisteminius periferinių migruojančių lervų pasireiškimus. <i>Toxocara canis</i> teigiami serologiniai titrai patvirtintų diagnozę.
Netaisyklingas stiklakūnio vystymasis (išliekantis hiperplastinis pirminis stiklakūnis) (žr. <i>Paveikslas 18</i>)	Išliekantis hiperplastinis pirminis stiklakūnis (angl. <i>persistent hyperplastic primary vitreous</i>) yra įgimta būklė, atsirandanti dėl nepilnos vaisiaus kraujagyslių regresijos akies vystymosi metu. Būdingos embrioninio mezenchiminio audinio liekanos stiklakūnio ertmėje. Pacientams dažnai matoma leukokorija, tačiau nėra kalcifikatų, kurie būdingi retinoblastomai. Paprastai tai yra vienpusė būklė (retinoblastoma gali būti vienpusė arba dvipusė), dažna mikroftalmija (retinoblastomos atveju akis yra įprasto dydžio). Dažnai būna katarakta, kuri gali būti susijusi su pailgėjusiomis krumplyno ataugomis, ir sekli priekinė kamera.

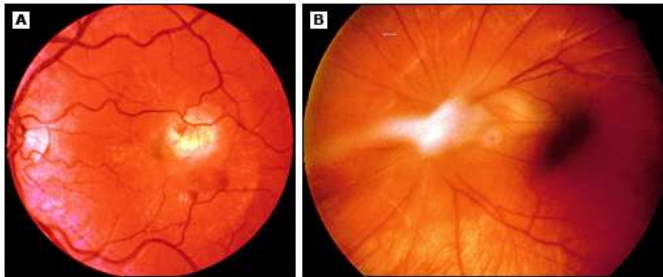
Paveikslas 15. Kairiosios akies Koats'o retinitas



Courtesy of Richard A Saunders, MD

Paveikslas 16. (A) Kairiosios akies granuliozinė toksokarozė. Gilus subretinalinis baltas darinys su aplinkiniais kraujavimais, lipidais ir tinklainės edema.

(B) Kairiosios akies granuliozinė toksokarozė. Baltas darinys virš regos nervo, besitęsiantis į periferinę tinklainę, ir su juo susijęs vitritas.



Gold DH, Weingeist TA. Akių spalvų atlasas sergant sisteminėmis ligomis. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Autoriaus teisės © 2001 Lippincott Williams & Wilkins.

Paveikslas 17. Dešinėsios akies išliekantis hiperplastinis pirminis stiklakūnis (angl. persistent hyperplastic primary vitreous). Tipiškas ezotropijos, leukokorijos ir mikroftalmijos pasireiškimas.



Tasman W, Jaeger E. The Wills Eye Hospital Atlas of Clinical Ophthalmology, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001. Autoriaus teisės © 2001 Lippincott Williams & Wilkins.

5.7. GYDYMO METODAI

Gydant retinoblastomą siekiama išgelbėti gyvybę, išsaugoti akies obuolį ir regėjimą. Svarbi vėlyvųjų pasekmių, ypač vėlesnių navikų, prevencija, todėl gydymas turi būti individualus. Reikia atsižvelgti į šiuos veiksnius: ligos vienpusiškumą ar dvipusiškumą, galimybę išsaugoti regėjimą, intraokulinį ir ekstraokulinį išplitimą. Jauniems pacientams taip pat labai svarbu kuo labiau sumažinti šalutinį toksinį poveikį ir gydymo komplikacijas. Konservatyviam retinoblastomos gydymui priskiriama: intraveninė chemoterapija, transvyzdinė termoterapija (TTT), lazerinė fotokoaguliacija, krioterapija, plokštelinė brachiterapija (I-125), išorinė spindulinė radioterapija (taikoma tik progresuojančios ar pasikartojančios intraokulinės retinoblastomos ir ekstraokulinės retinoblastomos atvejais) ir vietinė chemoterapija, atliekama subkonjunktyviniu (karboplatinas), intravitrealiniu (melfalanas ir topotekanas) arba intraarteriniu (vien melfalanas arba kartu su topotekanu) būdu. Chirurginis gydymo būdas – enukleacija, po kurio, taikant vien šį gydymo būdą, pilnai išgydomi 85 – 90 % vaikų, sergančių intraokuline, vienpuse, nepaveldima retinoblastoma (49). Tačiau ši taktika siejama tik su pažengusiomis retinoblastomos stadijomis (D – E). Intraveninė chemoterapija skiriama pacientams, kuriems yra ekstraokulinė, abipusė, paveldima retinoblastoma su didelės rizikos histologiniais požymiais po enukleacijos (50). Antinavikiniai vaistai yra platinos junginiai (karboplatinas), etopozidas, ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas ir ifosfamidai (50). Vinkristinas, karboplatinas ir etopozidas yra dažniausiai naudojamas derinys. Šiuolaikinis intraarterinės chemoterapijos taikymas prasidėjo po to, kai 2006 metais Abramsonas ir Gobinas pritaikė oftalminės arterijos kaniuliacijos techniką vedant mikrokateterį per šlaunies arteriją (51). Nuo to laiko visame pasaulyje ji pradėta taikyti kaip pirminis vienpusės ir abipusės retinoblastomos gydymas (tikslinėms grupėms), šiuo metu atliekamas daugiau kaip 45 šalyse. Intraarterinė chemoterapija, naudojant melfalaną, topotekaną arba karboplatiną atskirai arba jų derinį, leidžia skirti vaistą tiesiai į akies arteriją taip apribojant sisteminę chemoterapijos pasiskirstymą ir jos nepageidaujamą poveikį (52). Po pirminio gydymo chemoterapija yra taikoma židininė konsolidacinė terapija, pavyzdžiui, transvyzdinė termoterapija ir/arba krioterapija. Taikant šią strategiją siekiama užtikrinti, kad likusios navikinės ląstelės nekrozuotų ir būtų išvengtas ligos recidyvas (32). Ši gydymo taktika buvo pasirinkta ir mūsų klinikiniame atvejuje aptartai pacientei, kur buvo pasiekta visiška naviko remisija. Tačiau pirminės intraarterinės chemoterapijos taikymo būdas netinka gydymui esant navikinių masių išplitimui pažengusiose ligos formose ir išlieka vietinis toksinis poveikis kraujagyslinio dangalo ir tinklainės kraujotakai. Svarbu laikytis dažniausiai priimtinių dozių (20–30 µg melfalano), kad būtų išvengta didelių komplikacijų, įskaitant akies obuolio sunykimą (*phthisis bulbi*), kai dozės yra didesnės nei 50 µg (53). Per pastarąjį dešimtmetį dėl įprastinio vietinio chemoterapijos

taikymo labai pagerėjo akies obuolio išsaugojimo rodikliai net ir pažengusiose retinoblastomos stadijose. Pavyzdžiui, Niujorko Memorial Sloan Kettering vėžio centre per dešimt metų enukleacijos dažnis sumažėjo nuo 95 % iki mažiau nei 10 % (54). Ši sėkmė greičiausiai susijusi su tuo, jog buvo atrasta galimybė tiekti chemoterapinius vaistus tiesiai į akies kraujagysles, kurios aprūpina naviką, sumažinant sisteminį toksinį poveikį sveikiems audiniams.

Tačiau klinikinėje praktikoje įrodyta, kad chemoterapija turi trūkumų, dažniausiai dėl to, kad retinoblastoma gali tapti atspari gydymui (55). Taigi ieškoma kitų alternatyvų. Nors naujausi retinoblastomos gydymo metodai dar vis yra klinikinių tyrimų lygmenyje, tikėtinas taikymas praktikoje netolimoje ateityje (56). Tai individualizuotas gydymas, pagrįstas genetinėmis naviko savybėmis. Vienas iš tokio individualizuoto požiūrio pavyzdžių – taikinių terapija, imunoterapija ir onkolitiniai adenovirusai (57). Retinoblastomos atveju imunoterapija gali apimti imuninių kontrolinių taškų inhibitorių arba CAR–T ląstelių terapiją. Šie vaistai gali būti veiksmingesni ir turėti mažiau šalutinių poveikių nei tradiciniai chemoterapijos vaistai, o tai gali lemti dar didesnę akių išsaugojimo lygį ir naviko išplitimo prevenciją. Be šių naujausių metodų, tradiciniai gydymo būdai – chemoterapija ir spindulinė terapija – vis dėlto ir toliau išlieka svarbūs retinoblastomos gydymo komponentai. Tačiau šie gydymo būdai vis tobulinami, taikomos mažesnės dozės ir tikslingesni gydymo metodai, siekiant sumažinti toksinį poveikį, antrinių navikų riziką ir pagerinti rezultatus.

5.8. PROGNOZĖ

Pacientų, sergančių retinoblastoma, išgyvenamumas išsivysčiusiose pasaulio šalyse siekia 95 %, bet tik < 30 % visame pasaulyje. Buvo atlikta prospektyvinė analizė su 4 064 pacientais iš 149 šalių, kuriems nuo 2017-01-01 iki 2017-12-31 buvo diagnozuota retinoblastoma. Jie buvo gydomi ir stebimi 3 metus 260 specializuotuose gydymo centruose visame pasaulyje. Gauti duomenys apie pirminį ir papildomą gydymą, stebėjimo trukmę, metastazes, akies obuolio išsaugojimą ir išgyvenamumo rezultatus. Šis tyrimas rodo didelę vaikų išgyvenamumo nelygybę. Dideles pajamas gaunančiose šalyse nuo retinoblastomos mirštama retai, o mažas pajamas gaunančiose šalyse apytikslis 3 metų išgyvenamumas yra šiek tiek didesnis nei 50 % (58). Nors pagrindiniai gydymo būdai prieinami beveik visose šalyse, ankstyva diagnostika ir gydymas mažas pajamas gaunančiose šalyse yra labai svarbūs siekiant pagerinti išgyvenamumo rezultatus. Regėjimo funkcijos išsaugojimas priklauso nuo akies išsaugojimo, pradinio naviko tūrio, anatominių navikų santykių su geltonąja dėme ir regos nervo disku bei nepageidaujamo gydymo poveikio (kataraktos, kraujavimo iš stiklakūnio). Svarbiausias rizikos veiksnys, susijęs su bloga prognoze, yra ekstraokulinis naviko išplitimas per odeną arba regos nervą. Metastazinė liga pasireiškia 10–15 % pacientų ir paprastai būna susijusi su ryškiais akies vidaus histologiniais požymiais, pavyzdžiui, giliu išplitimu į gyslainę ir odeną arba regos nervo pažeidimu už

akytosios plokštelės (59). Tikėtina, jog ateityje pacientams, kuriems yra didelė metastazių rizika, ligos stadijos nustatymo pagrindas bus kraujyje cirkuliuojantys biomarkeriai. Viena iš galimybių yra mikro RNR aptikimas (35).

Ilgalaikiam išgyvenamumui paveldimos formos atveju grėsmę kelia antrinių navikų atsiradimo rizika. Labiausiai paplitęs antrojo piktybinio naviko tipas yra osteosarkoma. Pacientų, kuriems išsivystė sarkoma, išgyvenamumas yra mažesnis nei 50 %.

6. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Esant plačiai prieinamoms mobiliųjų telefonų kameroms, didinant informuotumą apie leukokoriją ir profilaktinio akių tikrinimo svarbą vaikams, galima nustatyti ligą dar ankstyvoje stadijoje. Agresyvus gydymas gali padėti tinkamai kontroliuoti ligą ir išsaugoti regėjimą.

Kinijoje atliktame ilgamečiame retrospektyviniame tyrime dalyvavo 2 552 pacientai, kuriems per 1989–2017 metus 38 medicinos centruose 31 Kinijos provincijoje buvo diagnozuota retinoblastoma. Analizuoti gydymo pažangos ir rizikos veiksnių, susijusių su mirtingumu ir enukleacija, pokyčiai per tris dešimtmečius (60). Pastaraisiais dešimtmečiais pacientams liga buvo diagnozuojama ankstyvesnėse stadijose ir būdinga vis ankstesnės diagnozės tendencija. Vis dažniau buvo taikomas konservatyvus gydymas, įskaitant intraarterinę chemoterapiją. Minėti pokyčiai gali turėti įtakos mažėjančiam enukleacijos skaičiui. Per tris dešimtmečius pastebėta didėjanti išgyvenamumo tendencija, atitinkamai – 81 %, 83 % ir 91 %. Tai skatina toliau aktyviai šviesti visuomenę ir medicinos personalo bendruomenę ankstyvam tipinių simptomų – leukokorijos, žvairumo – atpažinimui ir klinikiniam ištyrimui. Anksti pradėtas gydymas gali turėti ne tik geresnes ligos išėitis, bet ir būti mažiau radikalus, išsaugant regėjimą ir tokiu būdu pagerinant jauno paciento gyvenimo kokybę. Svarbu paminėti, jog per pastarąjį dešimtmetį žinių apie naviko biologiją ir atsaką į vaistus pažanga bei naujų vaistų tiekimo būdų kūrimas leidžia tikėtis, jog atsiras papildomų naujų, veiksmingesnių ir mažiau toksiškų retinoblastomos terapinių būdų. Naujausias retinoblastomos gydymas yra orientuotas į individualizuotą, tikslinį gydymą, kurį taikant atsižvelgiama į unikalias genetines naviko savybes.

Šiame aprašomajame darbe analizuojamas klinikinis atvejis gali būti laikomas sektinu pozityviu pavyzdžiu, atsižvelgiant tiek į savalaikę ligos diagnostiką, tiek į pasitelktą šiuolaikinį retinoblastomos gydymą.

Aptartame klinikiniame atvejuje mažajai pacientei išsaugotas regėjimas ir pagerinta gyvenimo kokybė. Anksti pastebėti pirmieji simptomai (ezotropija), atliktas oftalmologinis ištyrimas ir ankstyva diagnozė leido nedelsiant pradėti pacientės gydymą siekiant geriausių rezultatų ir palankios prognozės. Pasirinkta individuali gydymo taktika (pirminės 3 intraarterinės chemoterapijos ir antrinės 4 transvyzdinės termoterapijos) atitinka šiuolaikinius gydymo standartus.

Retinoblastomos diagnozę turėjusiems pacientams rekomenduotina tolimesnė oftalmologo kontrolė ir stebėjimas visą likusį gyvenimą. Nors šiuo atveju, esant nepaveldimai retinoblastomos formai, recidyvo ar antrinio naviko atsiradimo rizika yra maža, rekomenduotina pacientei lankytis kontroliniam ištyrimui pas oftalmologą kas 1–2 metus, praėjus 7 metams po gydymo.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, Vora RA, Lee TC, Hochberg HM, et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics*. 2003 Dec;112(6 Pt 1):1248–55.
2. Epelman S. Preserving vision in retinoblastoma through early detection and intervention. *Curr Oncol Rep*. 2012 Apr;14(2):213–9.
3. Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, Yee S, Pajovic S, Thériault BL, et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol*. 2013 Apr 1;14(4):327–34.
4. Temming P, Viehmann A, Biewald E, Lohmann DR. Sporadic unilateral retinoblastoma or first sign of bilateral disease? *Br J Ophthalmol*. 2013 Apr 1;97(4):475–80.
5. Retinoblastoma: Clinical presentation, evaluation, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Apr 26]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/retinoblastoma-clinical-presentation-evaluation-and-diagnosis?search=Retinoblastoma%20differential%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~78&usage_type=default&display_rank=1
6. Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol*. 1999 Dec;83(12):1320–3.
7. Razek A a KA, Elkhamary S. MRI of retinoblastoma. *Br J Radiol*. 2011 Sep;84(1005):775–84.
8. Shah SU, Shields CL, Lally SE, Shields JA. Hydroxyapatite orbital implant in children following enucleation: analysis of 531 sockets. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2015;31(2):108–14.
9. Shields CL, Honavar SG, Shields JA, Demirci H, Meadows AT, Naduvilath TJ. Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2002 Apr;120(4):460–4.
10. Key Statistics for Retinoblastoma [Internet]. [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/retinoblastoma/about/key-statistics.html>
11. Review of Retinoblastoma [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2016 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.aaof.org/education/disease-review/review-of-retinoblastoma>
12. Global Retinoblastoma Study Group, Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, Abdulqader RA, Adamou Boubacar S, et al. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncol*. 2020 May 1;6(5):685–95.
13. Naik AS, Jyothi S, Shah PK. Retinoblastoma: A comprehensive review. *Kerala J Ophthalmol*. 2016 Dec;28(3):164.
14. Shifa JZ, Gezmu AM. Presenting signs of retinoblastoma at a tertiary level teaching hospital in Ethiopia. *Pan Afr Med J*. 2017;28:66.
15. Shields JA, Michelson JB, Leonard BC, Thompson R. Retinoblastoma in an eighteen-year-old male. *J Pediatr Ophthalmol*. 1976;13(5):274–7.
16. Shields CL, Shields JA, Shah P. Retinoblastoma in older children. *Ophthalmology*. 1991 Mar;98(3):395–9.
17. Biswas J. Unilateral retinoblastoma in an adult. *Ophthalmology*. 1997 Nov;104(11):1728.
18. Zhou N, Yang L, Xu X, Liu Y, Wei W. Retinoblastoma in Adults: Clinical Features, Gene Mutations and Treatment Outcomes: A Study of Six Cases. *Front Oncol*. 2022;12:835965.

19. Finger PT, Harbour JW, Karcioğlu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(1):1–16.
20. RB1 RB transcriptional corepressor 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5925>
21. Goodrich DW, Wang NP, Qian YW, Lee EY, Lee WH. The retinoblastoma gene product regulates progression through the G1 phase of the cell cycle. *Cell*. 1991 Oct 18;67(2):293–302.
22. Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene*. 2006 Aug 28;25(38):5341–9.
23. Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina Phila Pa*. 2004 Dec;24(6):828–48.
24. (PDF) Case Report: Retinoblastoma | casestudies journal and Duong Dieu - Academia.edu [Internet]. [cited 2023 Apr 27]. Available from: https://www.academia.edu/38914523/Case_Report_Retinoblastoma
25. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Retinoblastoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cited 2023 Apr 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66006/>
26. Retinoblastoma: Background, Pathophysiology, Epidemiology. 2023 Jan 26 [cited 2023 Mar 25]; Available from: https://emedicine.medscape.com/article/1222849-overview?icd=login_success_email_match_norm#a4
27. Barzdžiukas V, Benetienė G, Butkienė A, Gelžinis RP, Gricius R, Jankauskienė J, et al. Akių ligų vadovas : mokslinė mokomoji [knyga, skirta studentams medikams, rezidentams ir gydytojams oftalmologams bei bendrosios praktikos gydytojams] [Internet]. Šiauliai : A. S. Narbuto leidykla; 2005 [cited 2023 May 2]. Available from: <https://www.lsmuni.lt/cris/handle/20.500.12512/79367>
28. Shields CL, Ghassemi F, Tuncer S, Thangappan A, Shields JA. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. *Ophthalmology*. 2008 Dec;115(12):2253–8.
29. Fabian ID, Reddy A, Sagoo MS. Classification and staging of retinoblastoma. *Community Eye Health*. 2018;31(101):11–3.
30. Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin N Am*. 2005 Mar;18(1):41–53, viii.
31. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology*. 2006 Dec;113(12):2276–80.
32. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Nov;68(11):2356–65.
33. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr*. 1998 Mar;132(3 Pt 1):505–8.
34. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Aug 25;1:31.
35. Cassoux N, Lumbroso L, Levy-Gabriel C, Aerts I, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma: Update on Current Management. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa*. 2017;6(3):290–5.
36. Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sansón A, Cerecedo-Díaz F, Sánchez-Félix S, González-Ramella O, et al. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br J Ophthalmol*. 2004 Aug;88(8):1074–7.
37. Ali MJ, Honavar SG, Reddy VAP. Orbital retinoblastoma: Present status and future challenges – A review. *Saudi J Ophthalmol*. 2011 Apr;25(2):159–67.
38. Badhu B, Sah SP, Thakur SK, Dulal S, Kumar S, Sood A, et al. Clinical presentation of retinoblastoma in Eastern Nepal. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005 Aug;33(4):386–9.

39. Soliman SE, VandenHoven C, MacKeen LD, Héon E, Gallie BL. Optical Coherence Tomography-Guided Decisions in Retinoblastoma Management. *Ophthalmology*. 2017 Jun;124(6):859–72.
40. Frush DP, Donnelly LF, Rosen NS. Computed tomography and radiation risks: what pediatric health care providers should know. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):951–7.
41. Karcioğlu ZA. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) for retinoblastoma. *Retina Phila Pa*. 2002 Dec;22(6):707–10.
42. Xu L, Kim ME, Polski A, Prabakar RK, Shen L, Peng CC, et al. Establishing the Clinical Utility of ctDNA Analysis for Diagnosis, Prognosis, and Treatment Monitoring of Retinoblastoma: The Aqueous Humor Liquid Biopsy. *Cancers*. 2021 Mar 13;13(6):1282.
43. Abramson DH, Mandelker D, Francis JH, Dunkel IJ, Brannon AR, Benayed R, et al. Retrospective Evaluation of Somatic Alterations in Cell-Free DNA from Blood in Retinoblastoma. *Ophthalmol Sci*. 2021 Mar;1(1):100015.
44. Jiménez I, Frouin É, Chicard M, Dehainault C, Le Gall J, Benoist C, et al. Molecular diagnosis of retinoblastoma by circulating tumor DNA analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2021 Sep;154:277–87.
45. Rootman DB, Gonzalez E, Mallipatna A, VandenHoven C, Hampton L, Dimaras H, et al. Hand-held high-resolution spectral domain optical coherence tomography in retinoblastoma: clinical and morphologic considerations. *Br J Ophthalmol*. 2013 Jan 1;97(1):59–65.
46. Skalet AH, Gombos DS, Gallie BL, Kim JW, Shields CL, Marr BP, et al. Screening Children at Risk for Retinoblastoma: Consensus Report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists. *Ophthalmology*. 2018 Mar 1;125(3):453–8.
47. Jansen RW, de Bloeme CM, Brisse HJ, Galluzzi P, Cardoen L, Göricke S, et al. MR Imaging Features to Differentiate Retinoblastoma from Coats' Disease and Persistent Fetal Vasculature. *Cancers*. 2020 Nov 30;12(12):3592.
48. Shields JA, Shields CL, Parsons HM. Differential diagnosis of retinoblastoma. *Retina Phila Pa*. 1991;11(2):232–43.
49. Grossniklaus HE. Retinoblastoma. Fifty years of progress. The LXXI Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2014 Nov;158(5):875–91.
50. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy - PMC [Internet]. [cited 2023 May 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574237/>
51. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008 Aug;115(8):1398–404, 1404.e1.
52. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;9(2):69–73.
53. Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2012 Oct;130(10):1268–71.
54. Abramson DH, Fabius AWM, Issa R, Francis JH, Marr BP, Dunkel IJ, et al. Advanced Unilateral Retinoblastoma: The Impact of Ophthalmic Artery Chemosurgery on Enucleation Rate and Patient Survival at MSKCC. *PLoS ONE*. 2015 Dec 28;10(12):e0145436.
55. Wang YF, Kunda PE, Lin JW, Wang H, Chen XM, Liu QL, et al. Cytokine-induced killer cells co-cultured with complete tumor antigen-loaded dendritic cells, have enhanced selective cytotoxicity on carboplatin-resistant retinoblastoma cells. *Oncol Rep*. 2013 May;29(5):1841–50.
56. Cruz-Gálvez CC, Ordaz-Favila JC, Villar-Calvo VM, Cancino-Marentes ME, Bosch-Canto V. Retinoblastoma: Review and new insights. *Front Oncol*. 2022;12:963780.
57. Schaiquevich P, Francis JH, Cancela MB, Carcaboso AM, Chantada GL, Abramson DH. Treatment of Retinoblastoma: What Is the Latest and What Is the Future. *Front Oncol*. 2022 Apr 1;12:822330.

58. Global Retinoblastoma Study Group. The Global Retinoblastoma Outcome Study: a prospective, cluster-based analysis of 4064 patients from 149 countries. *Lancet Glob Health*. 2022 Aug;10(8):e1128–40.
59. Retinoblastoma - ClinicalKey [Internet]. [cited 2023 Apr 30]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S003139551400193X?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS003139551400193X%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
60. Luo Y, Zhou C, He F, Fan J, Wen X, Ding Y, et al. Contemporary Update of Retinoblastoma in China: Three-Decade Changes in Epidemiology, Clinical Features, Treatments, and Outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2022 Apr;236:193–203.

PRIEDAI

Priedas 1. VšĮ Vilniaus universiteto Santaros klinikų leidimas atlikti klinikinio atvejo aprašymą mokslo tiriamaisiais tikslais

ORIGINALAS NEBUS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2023-03-04 Nr. SR- 1481
| 2023-03-06 Nr. GR-2107

giedre.gudziunaite@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Giedrė Gudžiūnaitė** rengdama mokslinį darbą „Retinoblastoma“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė A. Misevičė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorius valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

M. Skardžiūtė klinikiniai.tyrimai@santa.lt