

Научная статья

УДК 616-006.487-018-08

DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-3-27-32>

## Малигнизация ретиноцитомы

А.А. Яровой, А.В. Котельникова, А.Г. Галбацова, А.Д. Матяева

НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Москва

### РЕФЕРАТ

Описан редкий случай трансформации доброкачественной опухоли ретиноцитомы в злокачественную — ретинобластому. В работе отражены клиническая картина и методы диагностики, необходимые для постановки клинического

диагноза. С учетом возможности малигнизации ретиноцитомы пациенты должны находиться под пожизненным наблюдением.

**Ключевые слова:** ретиноцитома, ретинобластома, белок p27, нонсенс-мутация, доброкачественные опухоли у детей, малигнизация

**Для цитирования:** Яровой А.А., Котельникова А.В., Галбацова А.Г., Матяева А.Д. Малигнизация ретиноцитомы. Российская детская офтальмология. 2023;3: 27–32. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-3-27-32>

**Автор, ответственный за переписку:** Айза Газимагомедовна Галбацова, galbatsova.aiza@mail.ru

### ABSTRACT

Original article

#### Retinocytoma malignancy

A.A. Yarovoy, A.V. Kotelnikova, A.G. Galbatsova, A.D. Matyaeva

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

In this article we described a clinical case where benign tumor retinocytoma were transformed into malignant tumor retinoblastoma. This work reflects the clinical picture and diagnostic methods necessary for making a clinical diagnosis.

Considering the possibility of retinocytoma malignant transformation, patients should be under lifelong supervision.

**Key words:** retinocytoma, retinoblastoma, protein p27, nonsense mutation, benign tumors in children, malignancy

**For quoting:** Yarovoy A.A., Kotelnikova A.V., Galbatsova A.G., Matyaeva A.D. Retinocytoma malignancy. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2023;3: 27–32. DOI: <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2023-3-27-32>

**Corresponding author:** Aiza G. Galbatsova, galbatsova.aiza@mail.ru

Ретиноцитома (РЦ) – редкая опухоль сетчатки, как правило, не склонная к росту и метастазированию [1]. Долгое время РЦ считалась результатом спонтанной регрессии ретинобластомы (РБ), но в настоящее время исследователи пришли к выводу, что это самостоятельная доброкачественная опухоль, распространенность которой колеблется от 2 до 10% случаев по отношению к детям, у которых была диагностирована РБ. РЦ состоит из высокодифференцированных клеток фоторецепторов со стабильным геномом, что позволяет ей оставаться неизменной на протяже-

нии всей жизни [1]. Однако, несмотря на это, в 4% случаев [2] существует возможность злокачественного перерождения РБ в РЦ. В мировой литературе исследования на эту тему малочисленны: по данным поисковой базы PubMed, в 10 работах описана трансформация доброкачественной РЦ в злокачественную РБ, наибольшая часть публикаций посвящена разбору клинических случаев [1–8]. Отсутствие выраженной клинической картины и специфических жалоб осложняет раннюю выявляемость РЦ, а возможность ее малигнизации делает РЦ актуальной проблемой офтальмологии.

## ЦЕЛЬ

Представить клинический случай трансформации ретиноцитомы в ретинобластоме.

### Описание клинического случая

Родители девочки 3 лет обратились в НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России с диагнозом у ребенка – лейкокория слева.

Объективно обнаружено отклонение левого глаза пациента на 45 градусов к носу. Осмотр глазного дна в состоянии медикаментозного сна на широкоугольной камере RetCam III выявил кальцинированный очаг, окруженный тонким венчиком полупрозрачной ткани без признаков активности. Высота очага, по данным В-скана, составила 4,2 мм, протяженность – 8,1 мм. В полости стекловидного тела отмечены множественные кальцинированные включения. По данным офтальмосканирования в В-режиме выявлен массивный гиперэхогенный очаг (рис. 1). Клинически диагностирована РЦ. На контрольном осмотре через 3 мес. отрицательной динамики выявлено не было, рекомендовано динамическое наблюдение с явкой на контрольный осмотр через 3 мес. От проведения генетического консультирования родители отказались.

Рекомендации офтальмолога были проигнорированы родителями ребенка, и следующий осмотр состоялся только через 35 мес. Со слов родителей, помимо отклонения глаза, стали замечать его свечение за 2 нед. до того, как состоялся контрольный

осмотр. В ходе осмотра под офтальмологическим микроскопом и обследования на широкоугольной ретинальной камере RetCam III изменений переднего отрезка выявлено не было. Непосредственно за хрусталиком визуализировались подвижные опухолевые массы белого цвета, занимающие  $\frac{2}{3}$  стекловидного тела, через которые в наружном отделе определялся активный опухолевый очаг белого цвета размером 6–7 диаметров диска (рис. 2). Остальные детали глазного дна, в том числе диск зрительного нерва, не просматривались. Диагностирована малигнизация РЦ в РБ, соответствующая стадии T2bNxMx – группы D. Ребенок направлен в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в котором после выполнения общего обследования было исключено метастатическое поражение. Проведено органосохраняющее лечение в объеме двух курсов селективной интраартериальной химиотерапии с мелфаланом. На фоне лечения не отмечалось положительной динамики (рис. 3). От проведения дальнейшего органосохраняющего лечения, в том числе от интравитреальной химиотерапии, родители ребенка отказались. Была проведена энуклеация глазного яблока с эндопротезированием глазницы. По результатам гистологического исследования выявлена дифференцированная РБ с минимально поверхностной инвазией хориоидеи, отсевами в полости стекловидного тела, без признаков экстрабульбарного роста и инвазии опухоли зрительного нерва (рис. 4). В настоящее время ребенок находится под наблюдением без признаков рецидивирования опухоли в глазнице.

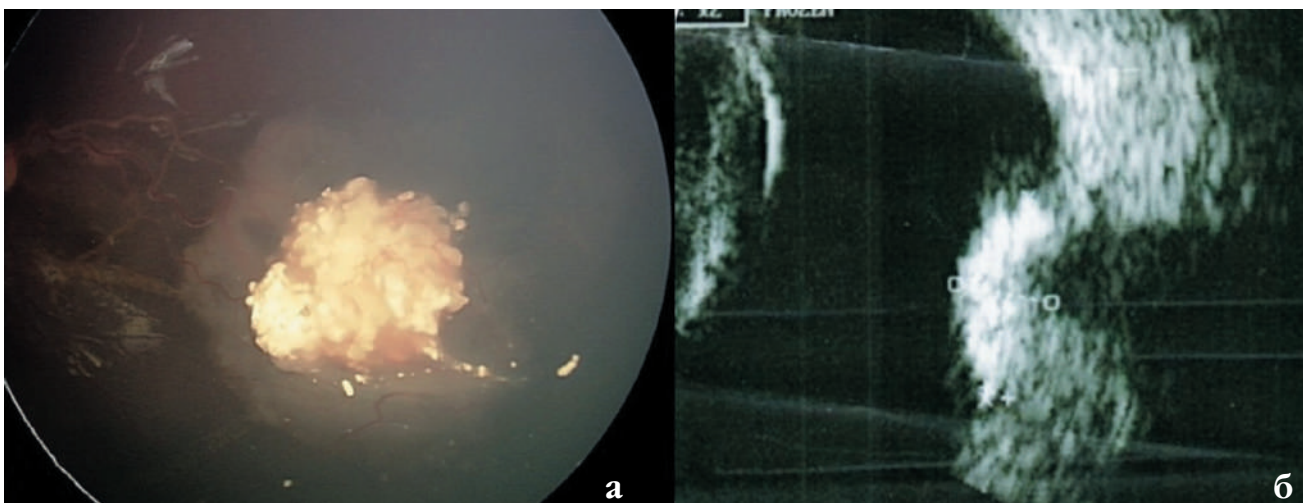
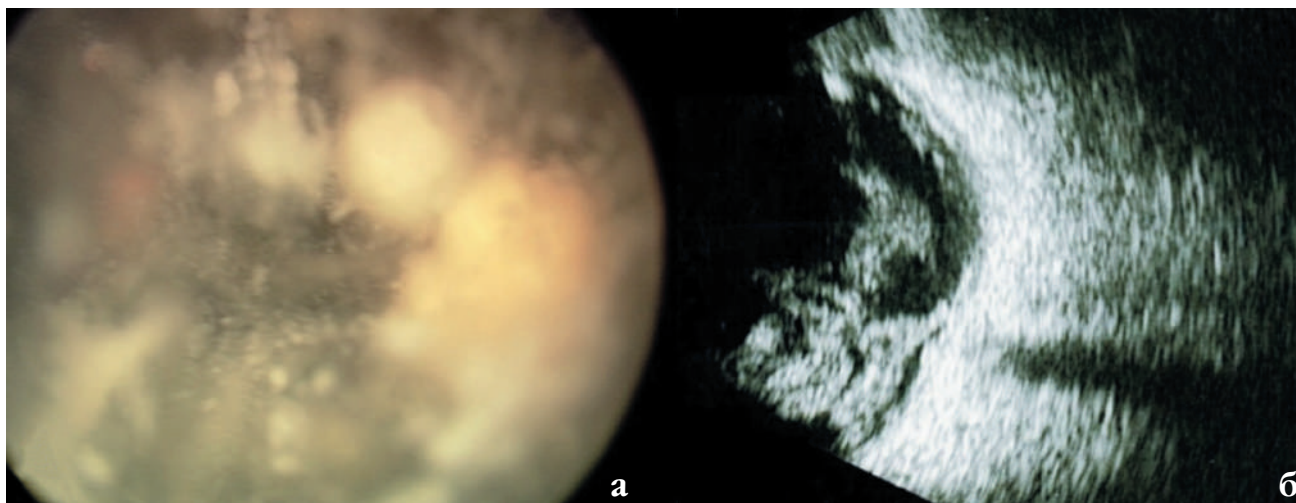


Рис. 1. Клиническая картина РЦ: а – фотография глазного дна, на которой определяется кальцинированный очаг с тонким венчиком полупрозрачной ткани; б – УЗ-картина В-скана РЦ – гиперэхогенный очаг

Fig. 1. Clinical picture of the RC: а – is a photograph of the fundus, on which a calcified focus with a thin corolla of translucent tissue is determined; б – Ultrasound picture of the



**Рис. 2.** Клиническая картина трансформировавшейся РЦ в РБ: а – фотография глазного дна, на которой визуализируются массивные опухолевые отсевы в стекловидном теле; б – УЗ-картина В-скана РЦ – очаги с гиперэхогенными включениями в стекловидном теле

**Fig. 2.** Clinical picture of the transformed RC in RB: а – a photo of the fundus, which visualizes massive tumor foci in the vitreous body; б – Ultrasound picture of the B-scan of the RC – foci with hyperechoic inclusions in the vitreous body

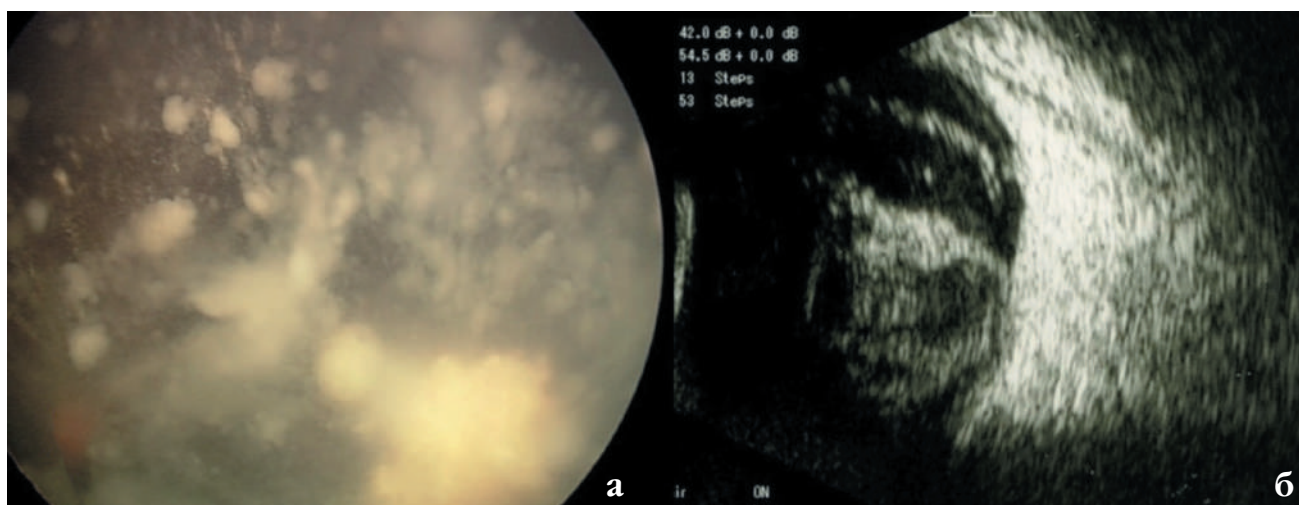
## ОБСУЖДЕНИЕ

Такая высокодифференцированная опухоль, как РЦ, встречается преимущественно у детей. РЦ имеет доброкачественные гистопатологические признаки, но в редких случаях возможна трансформация в злокачественную опухоль – РБ. У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно, и диагноз устанавливается либо при случайном осмотре глазного дна, либо при проведении скрининга семей пациентов с РБ. Жалобы при РЦ зависят от локализации патологического очага. РЦ центральной локализации нередко обуславливают белое свечение зрачка, косоглазие и снижение зрительных функций, что в большинстве случаев становится причиной обращения к врачу [1]. Клинически РЦ напоминает леченую РБ и проявляется наличием одного или сочетанием признаков: перифокальной хориоретинальной атрофии, полупрозрачной опухолевой ткани, витреальных отсевов и кальцинатов [1]. В нашем случае клиническая картина сопровождалась сочетанием кальцинатов и полупрозрачной опухолевой ткани, встречаемость которых, по данным исследования [1], составила 63 и 88% соответственно. Помимо этого, у пациента выявлены множественные кальцинированные включения в полости стекловидного тела, что, по сведениям научной литературы, не характерно для РЦ и встречается крайне редко. Подобные отсевы стекловидного тела описаны в работах P.K. Shah с соавт. и R.B. Garoon с соавт. [2, 3].

Проведение в диагностике РЦ оптической когерентной томографии при РЦ обосновано тем, что возможна визуализация участка сетчатки с нарушенной архитектурой и кальцината как гиперрефлективного очага с формированием акустической тени. По данным ультразвукового В-сканирования определяются кальцинированные очаги с высокой эхоплотностью.

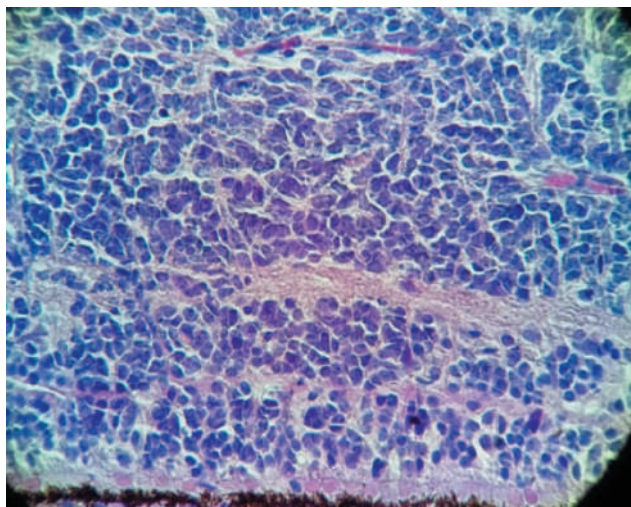
Гистологически РЦ полностью лишены недифференцированных опухолевых клеток, демонстрируют исключительную дифференцировку фоторецепторов с ядрами нормальных размеров без плеоморфизма и отсутствием митозов, что обусловлено активностью белка p27, который, согласно результатам исследования Y. Liu, ингибирует перерождение доброкачественных клеток в злокачественные, выступая в качестве потенциального гена-супрессора опухоли [9].

Помимо основного комплекса диагностических исследований, включающих осмотр глазного дна с широким зрачком, ультразвуковое В-сканирование, визометрию и оптическую когерентную томографию, в диагностике РЦ возможно проведение совокупного анализа клинико-генеалогических, цитогенетических и молекулярно-генетических данных. Обширный спектр диагностических исследований позволяет не только подтвердить наследственный характер заболевания, спрогнозировать его течение, но и выявить или исключить герминальные гетерозиготные мутации гена RB1, характерные для ретинобластомы. В клиническом случае, представленном



**Рис. 3.** Клиническая картина трансформировавшейся РЦ в РБ после лечения: а – усиление распространения опухолевого процесса; б – увеличенный в размере очаг с гипохогенными включениями

**Fig. 3.** Clinical picture of the transformed RC in RB after treatment: a – increased spread of the tumor process; б – enlarged focus with hypoechoic inclusions B-scan of the RC is a hyperechoic focus



**Рис. 4.** Гистологическая картина опухоли – высокодифференцированный тип опухолевых клеток

**Fig. 4.** Histological picture of the tumor – a highly differentiated type of tumor cells

нами, у ребенка не обнаружена нонсенс-мутация RB1, что, по данным В.М. Козловой [10], является ключевым признаком РЦ.

Возникновение РБ из РЦ – редкое явление и, по данным разных авторов, варьируется от 4 до 12% встречаемости у пациентов [11], выявляется в 12% случаев. Причиной малигнизации является не только

схожая природа этих опухолей, а именно мутация в гене RB1, но и достижение критического уровня нестабильности генома, при котором происходит экспрессия онкогенов MYCN, E2F3, DEK, KIF14 и MDM4, запускающих механизм неконтролируемой клеточной пролиферации [12]. Критический порог мутаций в клетках, при достижении которого происходит малигнизация РЦ в РБ, по мнению Н. Kiratli, I. Koç [13], может быть достигнут в любом возрасте как у детей, так и у взрослых.

Согласно последним данным С.L. Shields и соавт., трансформация в РБ обнаруживается у 2,7% к 2 годам, у 9,2% – к 5 годам, у 15,3% – к 10–29 годам. При этом увеличение толщины опухоли было единственным фактором, предсказывающим трансформацию [14].

Исходя из данных литературы, большинство работ посвящены резистентности опухоли к проводимому лечению, в частности, в исследовании Н. Dimaras и соавт. опухоль была не чувствительна к химиотерапии [15]. При этом предположено то, что это связано с высокодифференцированным вариантом опухоли, а именно наличием флоретт, смешанных с розетками Флекснера – Винтерштейнера и Гомера-Райта [16], а также высоким индексом Ki68. Но существуют и противоположные сведения на этот счет. По наблюдениям S. de Francesco [17], РЦ, трансформировавшаяся в РБ, хорошо поддавалась селективной интраартериальной химиотерапии с мелфаланом в сочетании с локальным лечением.

В описанном нами клиническом случае опухоль оказалась нечувствительной к проводимой локальной химиотерапии, что было обусловлено наличием

высокодифференцированного варианта РБ по результатам гистологического исследования.

### ВЫВОД

Пациенты, у которых при клиническом обследовании обнаружена ретиноцитома, должны находиться под пожизненным наблюдением на предмет отдаленной возможности злокачественной трансформации опухоли.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Singh AD, Santos SM, Shields CL, et al. Observations on 17 patients with retinocytoma. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(2): 199–205. doi: 10.1001/archophth.118.2.199
2. Shah PK, Narendran V, Manayath GJ, Chowdhary S. Atypical retinocytoma with diffuse vitreous seeds: An insight. *Oman J Ophthalmol.* 2011;4(2):81–83. doi:10.4103/0974-620X.83659
3. Garoon RB, Medina CA, Scelfo C, Harbour JW. Retinocytoma with vitreous seeding. *Retinal Cases & Brief Reports.* 2018;1. doi:10.1097/icb.0000000000000732
4. Eagle RC Jr, Shields JA, Donoso LA, Milner RS. Malignant transformation of spontaneously regressed retinoblastoma, retinoma/retinocytoma variant. *Ophthalmology.* 1989;96: 1389–1395. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32714-x
5. Uysal Y, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr. Malignant transformation of retinocytoma into retinoblastoma. *Retin Cases Brief Rep.* 2008;2(3): 256–258. doi: 10.1097/ICB.0b013e318154b70b
6. Balmer A, Munier F, Gailloud C. Retinoma: Case studies. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1991;12(3): 131–137. doi: 10.3109/13816819109029394
7. Abramson DH. Retinoma, retinocytoma, and the retinoblastoma gene. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(10): 1517–1518. doi: 10.1001/archophth.1983.01040020519002
8. Keith CG, Webb GC. Retinoblastoma and retinoma occurring in a child with a translocation and deletion of the long arm of chromosome 13. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(7): 941–944. doi: 10.1001/archophth.1985.01050070067032
9. Liu Y, Wan ST, Zhang P, et al. Expression levels of autophagy related proteins and their prognostic significance in retinocytoma and retinoblastoma. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(4): 594–601. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.04.02
10. Козлова В.М., Казубская Т.П., Соколова И.Н. и др. Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование. *Онкопедиатрия.* 2015;2 (1): 30–38. [Kozlova VM, Kazubskaya TP, Sokolova IN, et al. Retinoblastoma: Diagnostics and Genetic Counseling. *Onkopediatria.* 2015;2(1): 30–38 (In Russ.)]
11. Abouzeid H, Balmer A, Moulton AP, et al. Phenotypic variability of retinocytomas: preregression and postregression growth patterns. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(6): 884–889. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300896
12. Dimaras H, Khetan V, Halliday W, et al. Loss of RB1 induces non-proliferating retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma. *Hum Mol Genet.* 2008;17(10): 1363–1372. doi: 10.1093/hmg/ddn024
13. Kiratli H, Koç I. Malignant transformation of retinocytoma treated with intra-arterial chemotherapy. *Canadian Journal*

- of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophthalmologie. 2016;51(3): e105–e107. doi: 10.1016/j.jcjo.2015.12.023
14. Shields CL, Srinivasan A, Lucio-Alvarez JA, Shields JA. Retinocytoma/retinoma: comparative analysis of clinical features in 78 tumors and rate of transformation into retinoblastoma over 20 years. *J AAPOS.* 2021;25(3): 147. e1-147.e8. doi: 10.1016/j.jaapos.2020.11.024
  15. Dimaras H, Khetan V, Halliday W, et al. Retinoma underlying retinoblastoma revealed after tumor response to 1 cycle of chemotherapy. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(8): 1066–1068. doi: 10.1001/archophthol.2009.178
  16. Tso MO. Clues to the cells of origin in retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin.* 1980;20(2): 191–210. PMID: 6995387
  17. De Francesco S, De Luca M, Galimberti D, et al. Synchronous malignant transformation of bilateral symmetrical retinocytoma. *Acta Ophthalmol.* 2013;91.

### Информация об авторах

**Андрей Александрович Яровой** — д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии, yarovoyaa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>

**Анастасия Викторовна Котельникова** — врач-аспирант, nastzue@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7816-5559>

**Айза Газимагомедовна Галбацова** — врач-ординатор, galbatsova.aiza@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2624-6689>

**Ангелина Дмитриевна Матяева** — врач-ординатор, matyaeva.lina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7543-619X>

### Information about the authors:

**Andrey A. Yarovoy** — Doct. of Sci. (Med.), Head of the Ophthalmic Oncology and Radiology Department, yarovoyaa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>

**Anastasiya V. Kotelnikova** — PhD Student, nastzue@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7816-5559>

**Aiza G. Galbatsova** — Clinical Resident, galbatsova.aiza@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2624-6689>

**Angelina D. Matyaeva** — Clinical Resident, matyaeva.lina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7543-619X>

### Вклад авторов в работу:

**А.А. Яровой:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

**А.В. Котельникова:** существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, оформление списка литературы.

**А.Г. Галбацова:** обзор публикаций по теме статьи, написание текста, оформление списка литературы.

**А.Д. Матяева:** обзор публикаций по теме статьи, написание текста.

### Author's contribution:

**A.A. Yarovoy:** editing, final approval of the version to be published, significant contribution to the concept and design of the work.

**A.V. Kotelnikova:** significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, statistical data processing, writing of the text, review of publications on the topic of the article, writing of the bibliography.

## Случай из практики Case study

**A.G. Galbatsova:** writing of the text, review of publications on the topic of the article, writing of the bibliography.

**A.D. Matyaeva:** review of publications on the topic of the article, writing of the bibliography.

**Финансирование:** Авторы не получили конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

**Авторство:** Все авторы подтверждают, что они соответствуют действующим критериям авторства ICMJE.

**Согласие пациента на публикацию:** Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**ORCID ID:** А.Г. Галбацова, 0009-0008-2624-6689

**Funding:** The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Authorship:** All authors confirm that they meet the current ICMJE authorship criteria.

**Patient consent for publication:** No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

**ORCID ID:** A.G. Galbatsova, 0009-0008-2624-6689

*Поступила: 14.02.2023.*

*Переработана: 24.06.2023.*

*Принята к печати: 15.08.2023.*

*Originally received: 14.02.2023.*

*Final revision: 24.06.2023.*

*Accepted: 15.08.2023.*