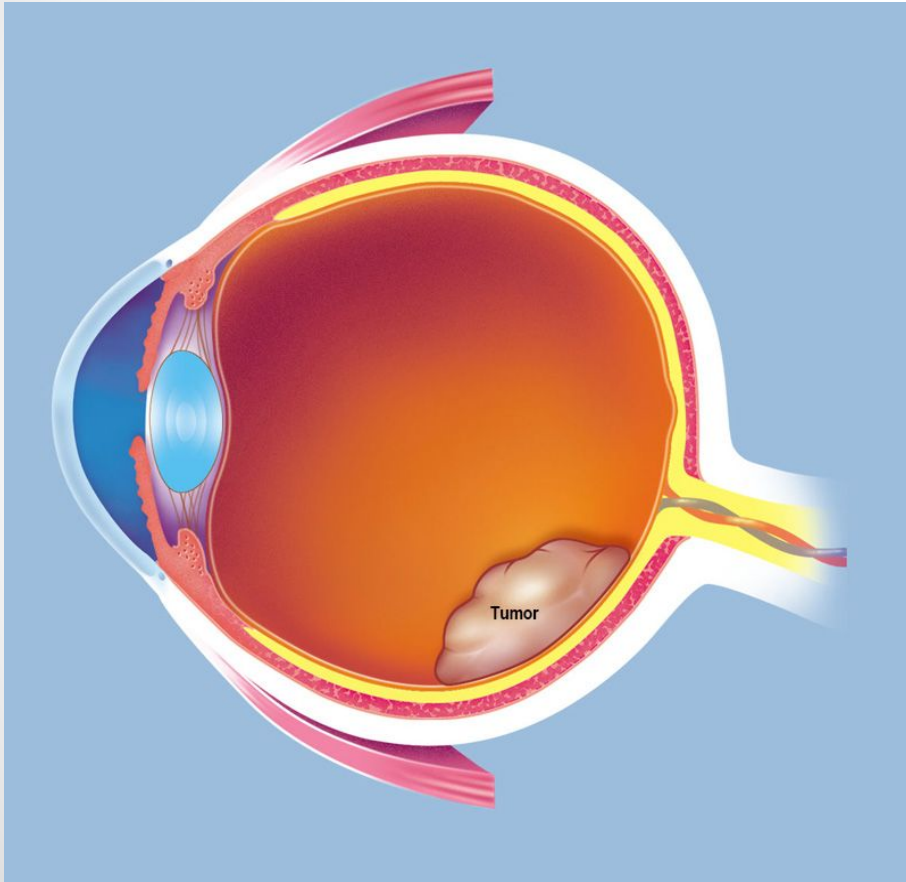


Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»
Кафедра онкологии, лучевой терапии ДПО

Ретинобластома

Определение понятия



Ретинобластома –
злокачественная
внутриглазная опухоль
оптической части
сетчатки
нейроэпителиального
происхождения.

История

Название ретинобластомы было предложено в 1926 году Верльгофом, так как опухоль развивается из наиболее недифференцированных клеток оптической части сетчатки – ретинобластов, способных дифференцироваться как в нервные клетки, так и в клетки глии. Однако в настоящее время установлено, что ретинобластома происходит из нервных клеток.

Эпидемиология

- Ретинобластома встречается преимущественно в детском возрасте и составляет **2,5-4,5%** злокачественных опухолей у детей.
- Частота составляет **0,29-0,31 на 100 тыс.** детского населения. В мире ежегодно выявляются от 5000 до 8000 детей с РБ. В России регистрируются до 100 случаев в год.
- По эпидемиологическим данным нескольких исследований, в настоящее время РБ выявляется с частотой приблизительно 1 случай на 16000-18000 новорождённых.

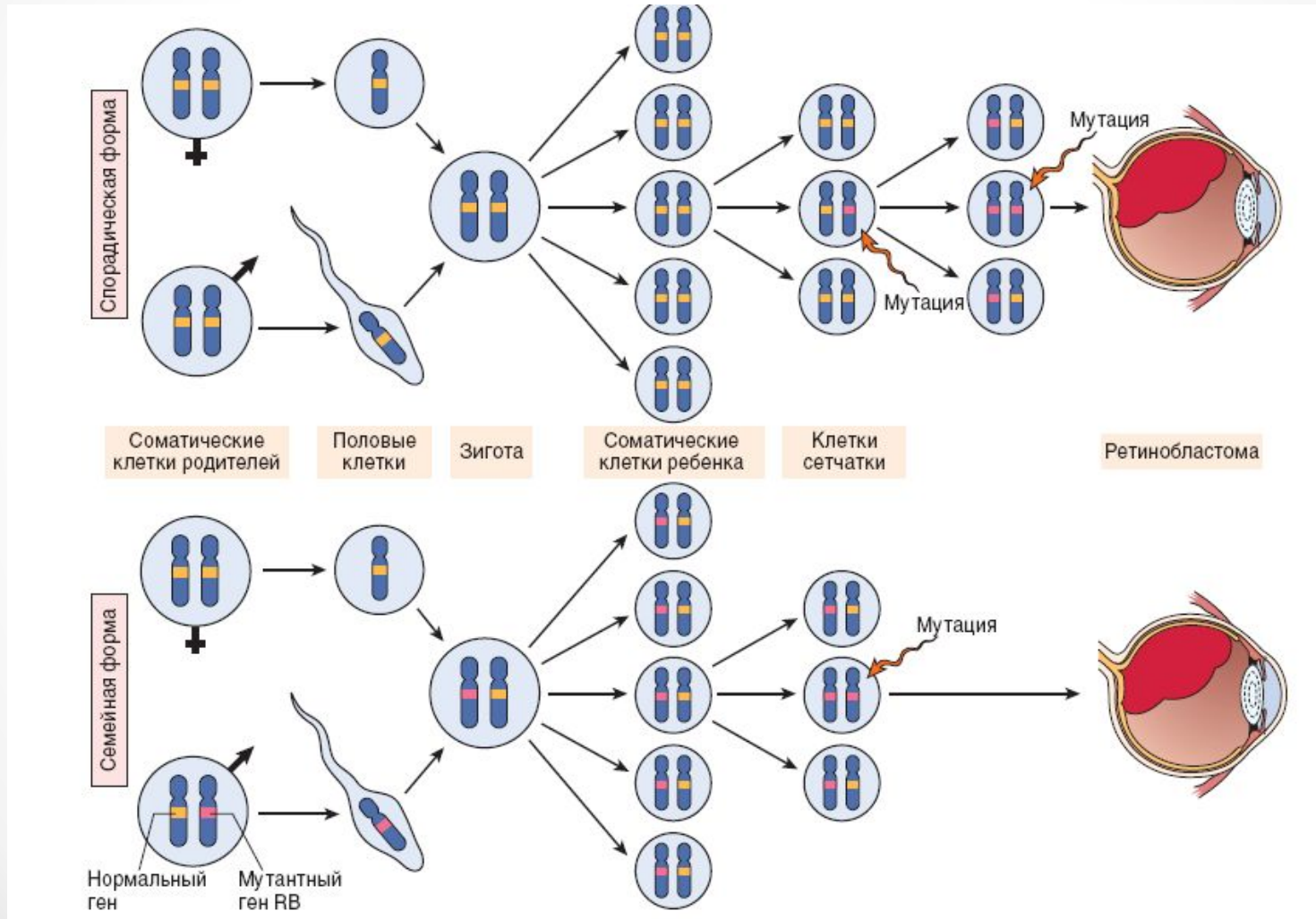
Формы ретинобластомы

- Выделяют две формы заболевания – **наследственную** и **спорадическую**.
- Наследственная форма РБ обусловлена наличием герминальной мутации в одном из аллелей гена RB1, передающейся потомству по аутосомно-доминантному типу наследования с варьированием экспрессивности и неполной пенетрантностью, выявляется в 40% случаев. Наследственная РБ встречается у большинства детей с двусторонней РБ и у 15% детей с односторонней формой заболевания. Две мутации гена RB, расположенного на хромосоме 13 q14, приводят к опухолевой пролиферации клеток.

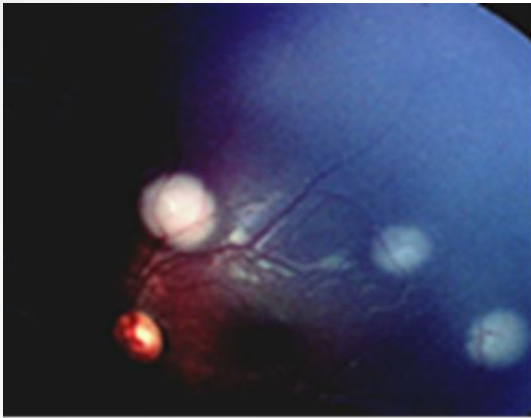
Формы ретинобластомы

- **Спорадическая форма RB** обусловлена мутацией в обоих аллелях гена RB1 только в клетках сетчатки и составляет 60% всех случаев заболевания, диагностируется в более позднем возрасте как одностороннее монофокальное опухолевое поражение глаза. В спорадической форме обе мутации в гене RB происходят в клетках сетчатки глаза после рождения ребенка. При семейной форме заболевания все соматические клетки наследуют один мутантный ген RB от родителя — носителя мутации, вторая мутация поражает неизмененный ген RB в одной из клеток сетчатки глаза после рождения.

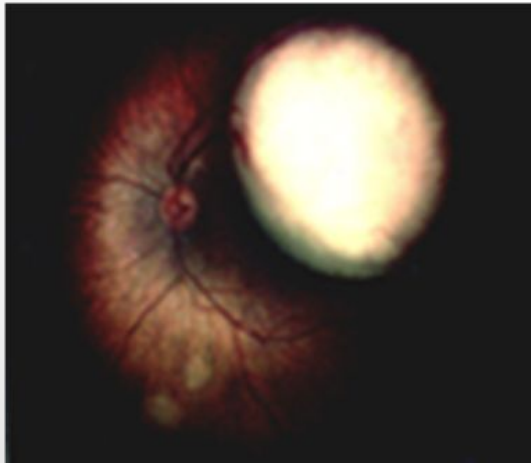
Формы ретинобластомы



Классификация ретинобластомы АВС

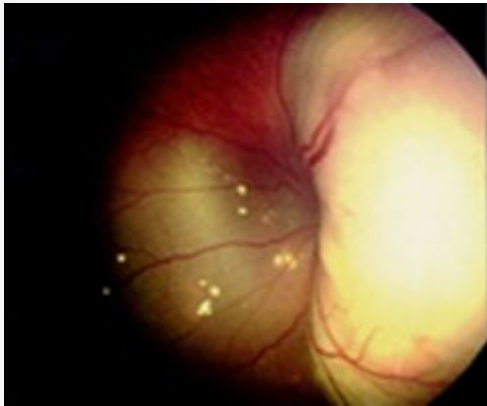


Группа А. Малые интратретинальные опухоли с максимальным размером 3 миллиметра (мм) и менее, расположенные не ближе, чем 1,5 мм от диска зрительного нерва (ДЗН) и 3 мм от центральной ямки.



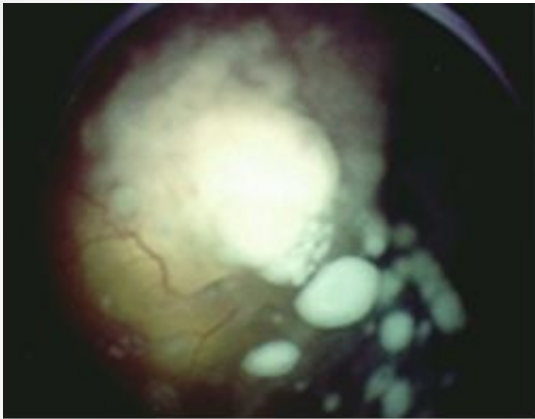
Группа В. Прочие отдельно лежащие опухоли, ограниченные сетчаткой, с наличием опухоль-ассоциированной субретинальной жидкости, менее, чем в 3 мм от основания опухоли, без субретинального опухолевого обсеменения.

Классификация ретинобластомы АВС



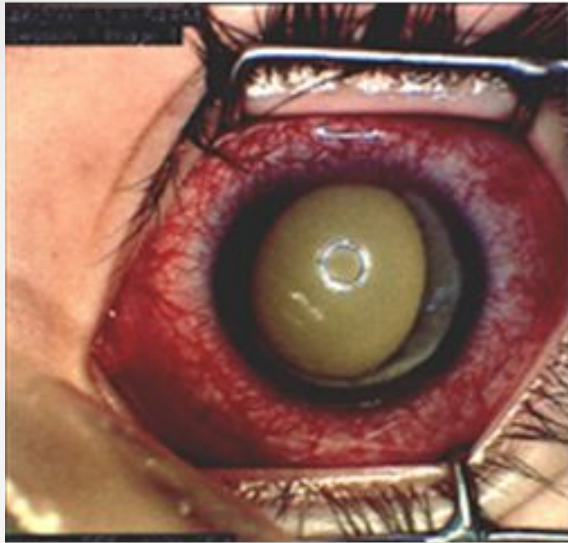
Группа С. Дискретные локальные опухоли с локальным опухоле-вым обсеменением стекловидного тела над опухолью или субретинальным обсеменением менее, чем в 3 мм от опухоли, с возможным наличием жидкости в субретинальном пространстве более 3 мм и менее 6 мм от основания опухоли.

Классификация ретинобластомы АВС



Группа D. Диффузно распространенная опухоль с наличием крупных опухолевых масс, множественных разнокалиберных опухолевых отсевов в стекловидном теле и/или субретинальном пространстве, более, чем в 3 мм от опухоли, с наличием субретинальной жидкости более 6 мм от основания опухоли, вплоть до тотальной отслойки сетчатки.

Классификация ретинобластомы АВС



Группа Е. Наличие какого-либо из следующих факторов неблагоприятного прогноза: опухоль, прилежащая к хрусталику; опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая цилиарное тело или передний сегмент глаза; диффузная инфильтративная РБ; неоваскулярная глаукома; непрозрачность стекловидного тела из-за кровоизлияния; некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты; фтизис глаза.

Классификация ретинобластомы IRSS

Стадия	
Стадия 0	Пациенты, получающие консервативное лечение (используется дооперационная классификация).
Стадия I	Глаз энуклеирован, радикальное удаление опухоли подтверждено гистологически.
Стадия II	Глаз энуклеирован, микроскопически резидуальная опухоль.
Стадия III	Регионарное распространение: а) Метастатическое поражение орбиты; б) Метастазирование в предушные или шейные лимфатические узлы.
Стадия IV	Метастатическая болезнь а) Гематогенное метастазирование 1. Единичное поражение органа 2. Множественное поражение органов б) Распространение на ЦНС 1. Прехиазмальное поражение 2. Очаги в ЦНС 3. Лептоменингеальное распространение заболевания

Классификация ретинобластомы

TNM

T - первичная опухоль	
T _x	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T _o	Первичная опухоль не определяется
T ₁	Опухоль ограничена сетчаткой (отсутствует сетка стекловидного тела, значительная отслойка сетчатки или жидкость под сетчаткой более 5 мм от основания опухоли)
T _{1a}	Любой глаз, в котором наибольшая опухоль меньше или равна 3 мм в толщину, нет опухоли, расположенной ближе, чем 1 ДД (1,5 мм) к диску зрительного нерва (ДЗН) или макуле
T _{1b}	Любой глаз, где опухоль(и) ограничена(ы) сетчаткой независимо от локализации и размеров (более половины глаза)
T ₂	Опухоль с выраженным распространением на прилежащие ткани или пространства (стекловидное тело или пространство под сетчаткой)
T _{2a}	Минимальная опухоль, распространяющаяся на стекловидное тело и/или пространство под сетчаткой: локальная или диффузная сетчатость стекловидного тела или частичная, или полная отслойка сетчатки, но без групп образований, комочков, сосудистых масс в стекловидном теле или в пространстве под сетчаткой. Кольцевидные пятна в стекловидном теле или пространстве под сетчаткой допустимы. Опухоль может заполнять 2/3 объема глаза.

Классификация ретинобластомы TNM

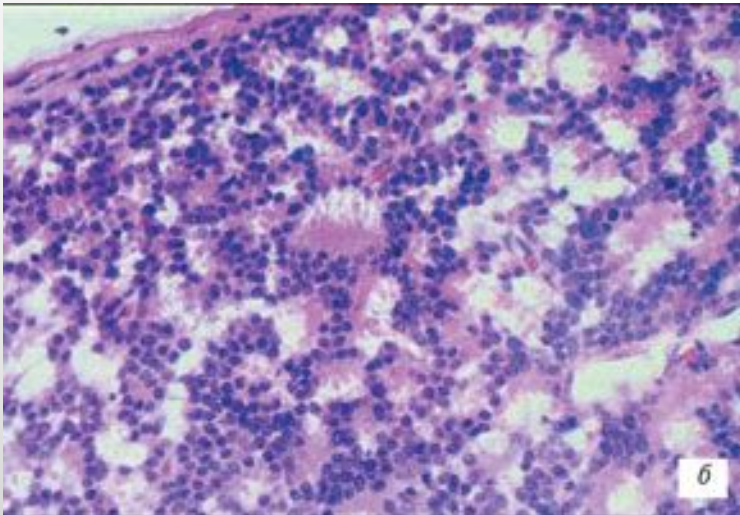
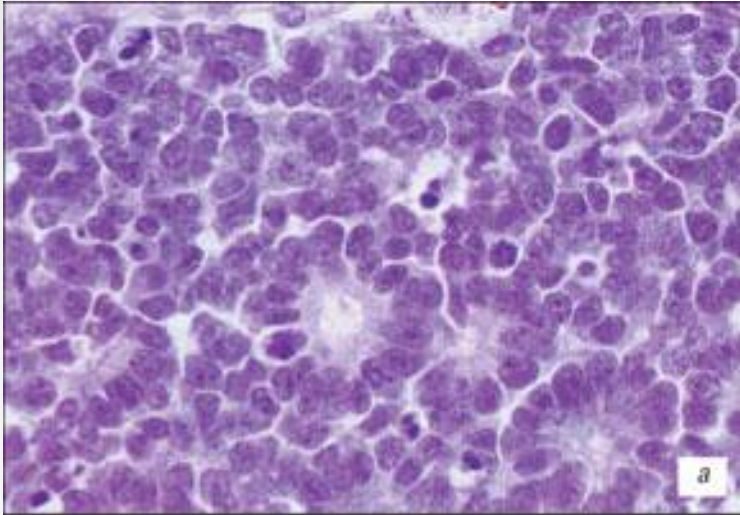
T _{2b}	Массивное опухолевое распространение на стекловидное тело и/или пространство под сетчаткой: сетчатость стекловидного тела и/или имплантация в пространство под сетчаткой, может состоять из сгруппировавшихся образований, комочков, сосудистых масс. Отслойка сетчатки может быть полной. Опухоль занимает 2/3 объема глаза.
T _{2c}	Опухоль заполняет более, чем две трети объема глаза, или присутствуют один или несколько следующих признаков: <ul style="list-style-type: none">• Опухоль связана с глаукомой, имеется неоваскуляризация или закрытый угол глаза;• Опухоль распространяется на передний сегмент;• Опухоль распространяется на ресничное тело;• Массивное кровоизлияние в стекловидное тело;• Опухоль контактирует с хрусталиком;• Массивный опухолевый некроз.
T ₃	Опухоль распространяется на зрительный нерв или глазные оболочки
T ₄	Распространение опухоли за пределы глаза

Классификация ретинобластомы

TNM

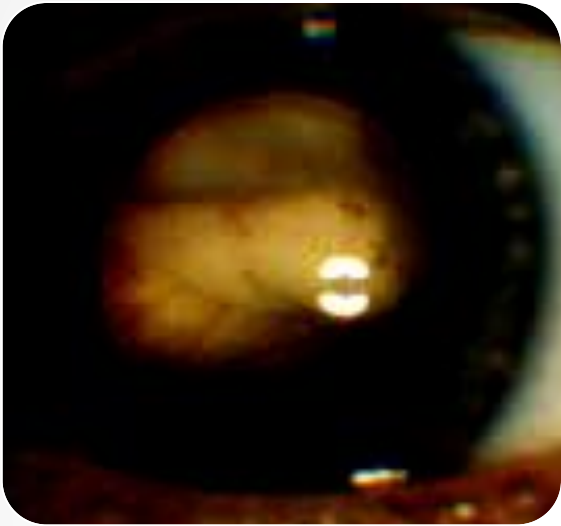
N - регионарные лимфатические узлы	
Nx	Отсутствие минимальных требований для оценки регионарных лимфоузлов;
No	Регионарные лимфоузлы не поражены
N1	Регионарные лимфоузлы вовлечены.
M - отдаленные метастазы	
Mx	Отсутствие минимальных требований для оценки отдаленных метастазов;
Mo	Отсутствие отдаленных метастазов;
M1	Наличие отдаленных метастазов

Гистологическая классификация ретинобластомы



Различают три гистологических формы ретинобластомы: дифференцированную (а), недифференцированную (б) и смешанную. Следует отметить, что степень дифференцировки опухоли не влияет на прогноз заболевания.

Формы роста ретинобластомы



Экзофитный рост РБ. Опухоль возникает и растет между наружными слоями сетчатки и пигментным эпителием. По мере роста опухоли на сетчатке образуется очаг в виде полупрозрачного облачка, которое постепенно увеличивается и образует гладкий узел бело-серого цвета неравномерной структуры, отслаивающий сетчатку. Дальнейший рост приводит к развитию высокой субтотальной отслойки сетчатки, достигающей до хрусталика, при этом под ее куполом выявляется резко проминирующий узел опухоли, нередко с очагами белой плотной ткани – кальцификатами.

Формы роста ретинобластомы

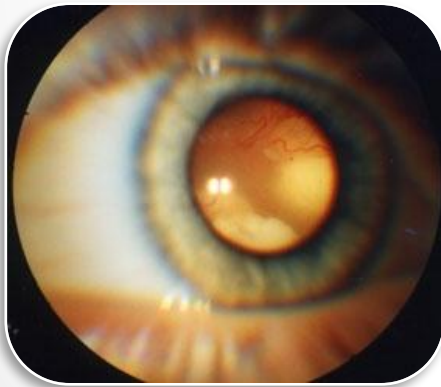


Эндофитный рост РБ. Опухоль распространяется на внутреннюю поверхность сетчатки и в стекловидное тело. Поверхность опухоли бугристая, структура дольчатая, пронизана собственными новообразованными сосудами, быстро прорастает в стекловидное тело, образуя множество округлых разнокалиберных отсеков, которые плавают в стекловидном теле в виде «стеариновых капель» - от мелких точечных до глыбчатых.

Формы роста ретинобластомы



- **Смешанный рост РБ.** Опухоль сочетает признаки первых двух форм, то есть характеризуется наличием клонов опухолевых клеток в стекловидном теле и в передней камере на фоне куполообразной отслойки сетчатки.



- **Диффузный рост РБ.** Опухоль инфильтрирует все слои сетчатки, не формируя крупных узлов и кальцификатов, прорастая в передние отделы глаза, симулируя воспалительные изменения и формируя псевдогипопион.

Клиническая картина



Наиболее частый признак — лейкокория, который обнаруживается в одном или обоих глазах и называется «кошачьим глазом». Этот симптом появляется в результате отражения света от поверхности опухоли в виде беловато-желтоватого свечения зрачка. Другие наиболее частые первичные проявления ретинобластомы: косоглазие, ослабление прямой реакции на свет вплоть до полного ее отсутствия, гифема, гетерохромия радужки. Потеря зрения не является специфическим признаком, потому что младенцы не могут выразить свои жалобы.

Клиническая картина



- Интраокулярная ретинобластома безболезненна до тех пор, пока не возникают воспалительные процессы или глакома. При поздней диагностике ретинобластомы опухоль, как правило, имеет большие размеры и выходит за пределы глаза. Ретинобластома обладает довольно быстрым ростом, увеличивается в течение недель, разрушает ретину, все оболочки глаза и, в конечном итоге, выходит за его пределы.

Клиническая картина



- Лимфатическое распространение встречается реже, поскольку глаз и орбита не имеют лимфооттока. Тем не менее от конъюнктивы и век лимфа собирается в предушные, поднижнечелюстные и шейные лимфоузлы, которые могут быть поражены при массивных местнораспространенных опухолях. Отдаленные метастазы могут возникать в костях, костном и головном мозге, мягких тканях других органах.



Клиническая картина



- При **экзофитном росте** происходит отслойка сетчатки, в некоторых случаях с накоплением транссудата. Одно из неприятных последствий ретинобластомы — **глаукома**, развивающаяся в результате массивного опухолевого прорастания трабекулярного аппарата глаза с нарушением циркуляции внутриглазной жидкости. Тогда увеличивается внутриглазное давление, возникает воспалительный процесс (иридоциклит, увеит), сопровождающийся болевым синдромом («болящая глаукома»).

Клиническая картина



- **Эндофитная форма ретинобластомы** характеризуется поражением внутренних слоев сетчатки, что обуславливает клиническую картину с ранней диссеминацией опухолевых клеток в стекловидное тело и формированием в нем опухолевых отсевов в виде «стеариновых капель». В запущенной стадии (группа E) при распространении опухоли в переднюю камеру глаза имеется псевдогипопион, повышение ВГД, рубеоз радужки, синехии, буфтальм.

Клиническая картина



- Редко встречающаяся **диффузная форма РБ** инфильтрирует все слои сетчатки, без явно проминирующих опухолевых узлов и кальцификатов, прорастая в передние отделы глаза, симулируя воспалительные изменения и формируя псевдогипопион.



- **Смешанная ретинобластома** может включать в себя все вышеперечисленные признаки и зависит от стадии и локализации опухолевого процесса.

Доклиническая диагностика ретинобластомы

Первичная диагностика

- Скрининг: прохождение периодических медицинских осмотров с участием офтальмолога в 1 месяц, 12 месяцев, 3 года, 6 лет, 7 лет, 10 лет, 13 лет, 15 лет, 16 лет, 17 лет.
- Случайные находки при офтальмоскопии у пациентов обратившихся по поводу проблем со зрением, а также других заболеваний.

Уточняющая диагностика

- Биомикроскопия (свечение зрачка при осмотре через щелевую лампу);
- Сканирование глазного дна с помощью ретинальной камеры (картину глазного дна с патологическими очагами документируют зарисовками и фотографиями (минимум 8 квадрантов) с использованием ретинальной камеры RetCam);
- Прямая и обратная офтальмоскопия при максимальном мидриазе под общей анестезией с использованием офтальмоскопа (оценка размера опухоли, расположения, распространенности, отслойки сетчатки, состояния диска зрительного нерва);
- Комплексное УЗИ глаз (наличие внутриглазного образования с кальцинатами является патогномичным признаком, наличие отслойки сетчатки).

Доклиническая диагностика ретинобластомы

Углубленная диагностика

- КТ или МРТ орбит и головного мозга с контрастным усилением для оценки состояния орбит (для исключения экстраокулярного роста опухоли) и головного мозга (для исключения трилатеральной РБ, метастазов, второй опухоли или другой патологии ЦНС). Проведение МРТ предпочтительнее, т.к. преобладают дети в возрасте до 3 лет.
- КТ грудной клетки для исключения патологии органов грудной клетки, в том числе метастазов.
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатических узлов для исключения патологии, в том числе метастазов.

Доклиническая диагностика ретинобластомы

Углубленная диагностика

При подозрении на экстраокулярное распространение РБ, в том числе метастатического характера, проводится расширенное обследование:

1. Сцинтиграфия костей с ^{99}Tc и мягких тканей с ^{67}Ga (для пациентов старше 1 года);
2. Рентгенография костей с очагами патологического накопления ^{99}Tc ;
3. Спинномозговая пункция с последующим цитологическим исследованием;
4. Пункция костного мозга не менее, чем из 2-х точек с последующим цитологическим исследованием (по 3 образца из каждой точки);
5. Пункционная биопсию всех доступных пункции опухолевых очагов с последующим цитологическим исследованием;
6. УЗИ яичек.

Также к методам углубленной диагностики относится консультация генетика.

Доклиническая диагностика ретинобластомы

Дополнительные методы (перечень исследований для определения соматического статуса пациента, биохимической активности процесса)

- 1) Общеклинические исследования: ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочеви́на, билирубин, церулоплазмин, гаптоглобин, фибриноген, α_2 -глобулин, трансаминазы), коагулограмма, анализ крови на RW, ВИЧ, HbsAg, кал на яйца глист.
- 2) ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование сердечной деятельности, исследование функции внешнего дыхания.
- 3) Консультация смежных специалистов по поводу сопутствующей патологии, а также консультация кардиолога, невролога, стоматолога, оториноларинголога.

Клиническая диагностика ретинобластомы



Жалобы:

- Беловато-желтое отражение от зрачка, которое часто замечается на свету (лейкокория, «кошачий глаз»);
- Косоглазие;
- Множественные узелки в радужной оболочке (односторонняя инвазия радужной оболочки);
- Ослабление прямой реакции на свет вплоть до ее отсутствия, расширение зрачка;
- Кровь в передней камере глаза (гифема);



Клиническая диагностика ретинобластомы



Жалобы:

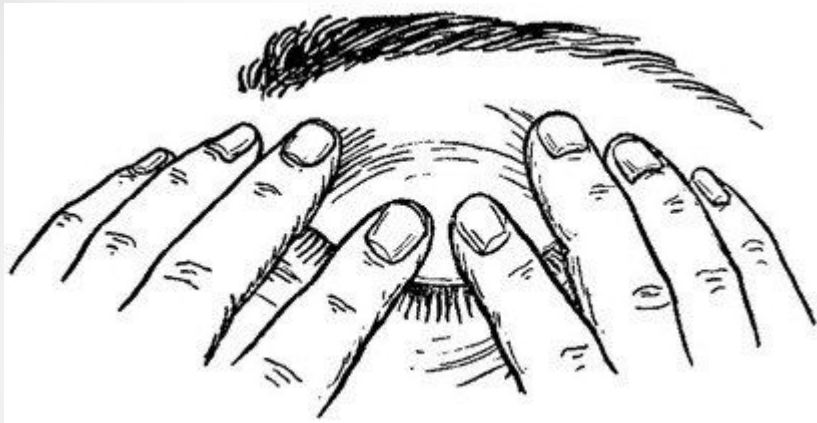
- Потеря зрения;
- Болезненность в глазу;
- Головные боли, тошнота, рвота (при метастазировании в головной мозг);
- Увеличение размеров глазного яблока (буфтальм);
- Множественные узелки в передней камере глаза (псевдогипопион);
- Выпячивание глаза (экзофтальм).

Клиническая диагностика ретинобластомы

Анамнез:

- Начало заболевания, длительность течения, характер, время и последовательность появления симптомов, их динамику во времени. Этапы обращения за медицинской помощью, диагностики, проводимое лечение и его результаты.
- Уточняют течение беременности, родов и состояние здоровья новорожденного, возможное проживание членов семьи в экологически неблагоприятной зоне.
- Генетическая предрасположенность: были ли в семье случаи заболевания ретинобластомой у других детей либо родственников, либо другой отягощенный онкологический анамнез.

Клиническая диагностика ретинобластомы



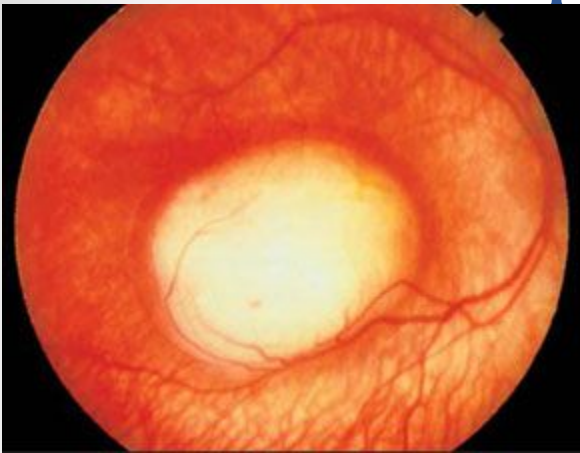
- **Физикальное**
обследование:
необходимо оценить состояние век, положение глаз и объем их движений, фиксацию взгляда каждого глаза на неподвижном предмете, реакцию зрачка на световой раздражитель, уровень ВГД, определяемый пальпаторно.

Клиническая диагностика ретинобластомы



- **Лабораторные исследования:** общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови (с определением содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфотаза (ЩФ), Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-), коагулограмма. При подозрении на экстраокулярное распространение РБ рекомендуется провести расширенную лабораторную диагностику: цитологическое исследование ликвора, костного мозга и биоптатов из всех доступных для пункции опухолевых очагов.

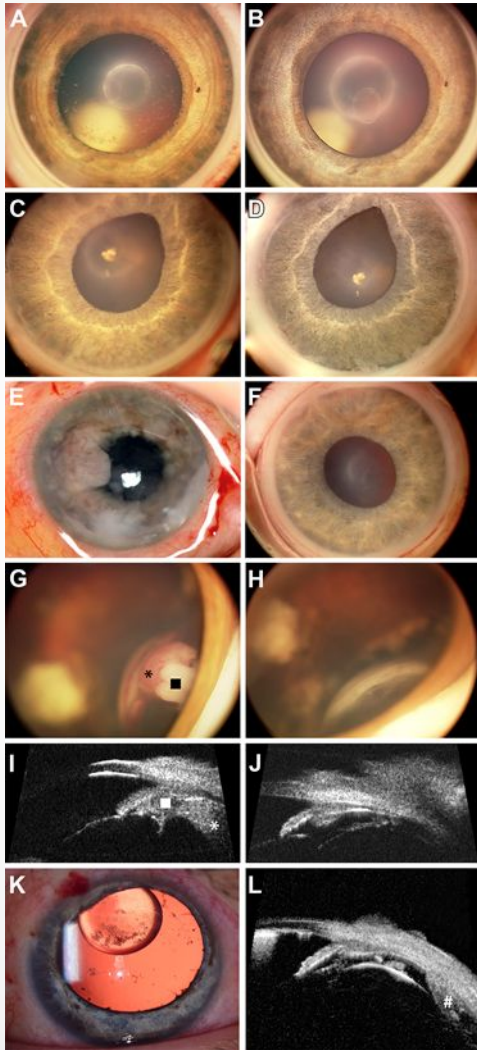
Клиническая диагностика ретинобластомы



*Снимок глазного дна глаза
пораженного ретинобластомой*

- Инструментальная диагностика:**
- **визометрия** (уменьшение остроты зрения);
 - **тонометрия** (возможно увеличение внутриглазного давления);
 - **биомикроскопия** (свечение зрачка при осмотре через щелевую лампу);
 - **сканирование глазного дна с помощью ретинальной камеры;**
 - **прямая и обратная офтальмоскопия** при максимальном мидриазе под общей анестезией с использованием офтальмоскопа (оценка размера опухоли, расположения, распространенности, отслойки сетчатки, состояния диска зрительного нерва);

Клиническая диагностика ретинобластомы



- Инструментальная диагностика:**
- сканирование глазного дна с помощью ретинальной камеры;
 - прямая и обратная **офтальмоскопия** при максимальном мидриазе под общей анестезией с использованием офтальмоскопа (оценка размера опухоли, расположения, распространенности, отслойки сетчатки, состояния диска зрительного нерва);

Инструментальные методы исследования ретинобластомы

- **комплексное УЗИ глаз** (наличие внутриглазного образования с кальцинатами является патогномичным признаком, наличие отслойки сетчатки);
- **оптическая когерентная томография (ОКТ)** при РБ группы А и В (для подтверждения диагноза, дифференциальная диагностика других процессов сетчатки, определение формирования хориоретинального рубца или выявление продолженного либо скрытого роста опухоли);
- **электрофизиологическое исследование (ЭФИ)** (позволяет оценить функции глаза и их прогноз);

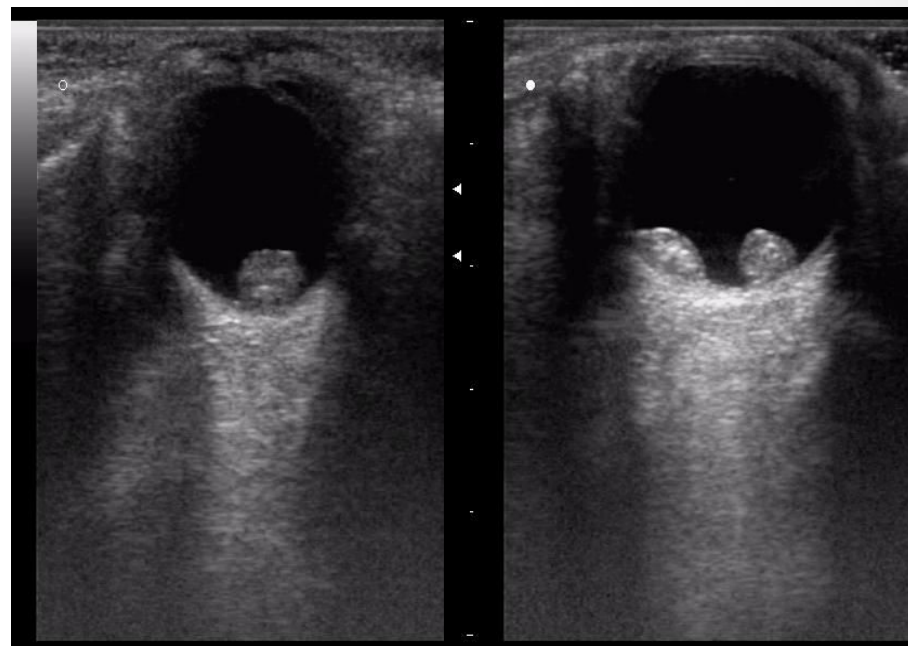
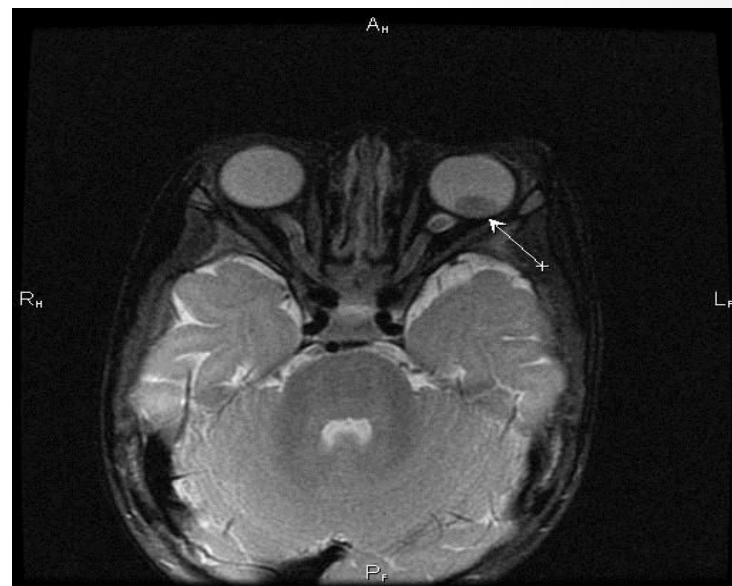


Рисунок 6. Узи глаза, пораженного ретинобластомой

Инструментальные методы исследования ретинобластомы

- **магнитно-резонансная томография (МРТ) либо компьютерная томография (КТ) орбит и головного мозга с контрастным усилением головного мозга (для исключения трилатеральной РБ, метастазов, второй опухоли или другой патологии ЦНС);**
- **компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки;**
- **ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных**
- **лимфатических узлов для исключения патологии.**



МРТ снимок орбит.

Ретинобластома в левом глазу.

Инструментальные методы исследования ретинобластомы

Забор образца спинномозговой жидкости проводится с помощью прокола между двумя поясничными позвонками



При подозрении на экстраокулярную форму РБ необходимо провести расширенное обследование:

1. Сцинтиграфия костей с ^{99}Tc и мягких тканей с ^{67}Ga (для пациентов старше 1 года);
2. Рентгенографию костей с очагами патологического накопления ^{99}Tc ;
3. Спинномозговую пункцию с последующим цитологическим исследованием;
4. Пункцию костного мозга не менее, чем из 2-х точек с последующим цитологическим исследованием (по 3 образца из каждой точки);
5. Пункционную биопсию всех доступных пункции опухолевых очагов с последующим цитологическим исследованием;
6. УЗИ яичек.

Дифференциальный

диагноз ретинобластомы

- **uveитами** (воспаление сосудистой оболочки глаз) различной этиологии;
- **катарактой** (помутнением хрусталика);
- **ретинитом Коатса** (заболевание, при котором происходит аномальное развитие сосудов позади сетчатки);
- **болезнью Норри** (редкое генетическое витреоретинальное состояние, сцепленное с X-хромосомой, характеризующиеся аномалией развития сетчатки и врожденной слепотой);
- **отслойкой сетчатки**;
- **ретинопатией недоношенных** (заболевание, связанное с нарушением развития сетчатки глаза у недоношенных детей);
- **глиомой диска зрительного нерва (ДЗН)** (опухоль из глиальных клеток);

Дифференциальный диагноз ретинобластомы

- **кистами сетчатки;**
- **гемофтальмом** (кровоизлияние в стекловидное тело);
- атрофией ДЗН (постепенное отмирание волокон зрительного нерва);
- **колобомой хориоидеи** (дефект сосудистой оболочки глаза) и ДЗН (дефект диска зрительного нерва);
- **пороками развития глаз;**
- **токсокарозом** (гельминтоз из группы нематодозов);
- **саркоидозом** (многосистемное гранулематозное заболевание, которое чаще всего проявляется двусторонним увеличением медиастинальных лимфоузлов, наличием инфильтратов в легочной ткани, кожными, глазными симптомами, вовлечением в процесс многих внутренних органов и систем);
- **медуллоэпителиомой** (опухолью ЦНС);
- **меланомой** (злокачественная опухоль из меланоцитов);
- метастатическим поражением глаза и другими заболеваниями

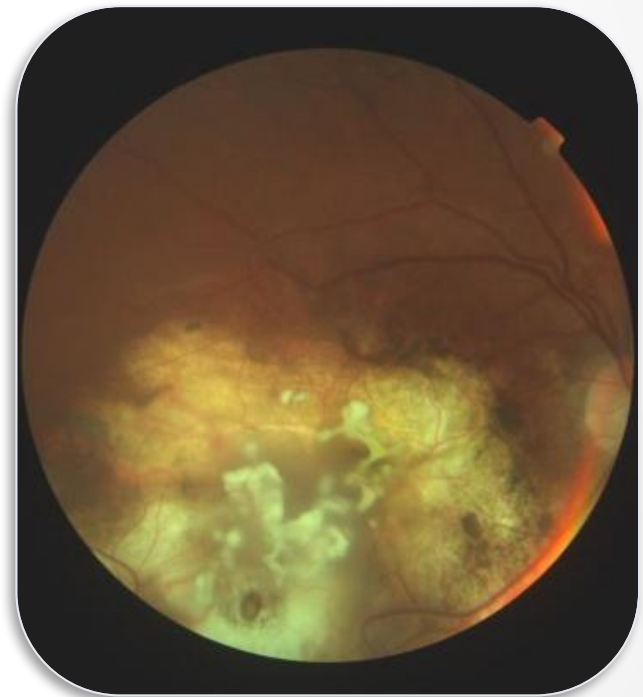
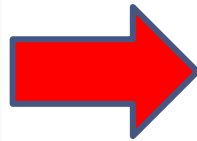
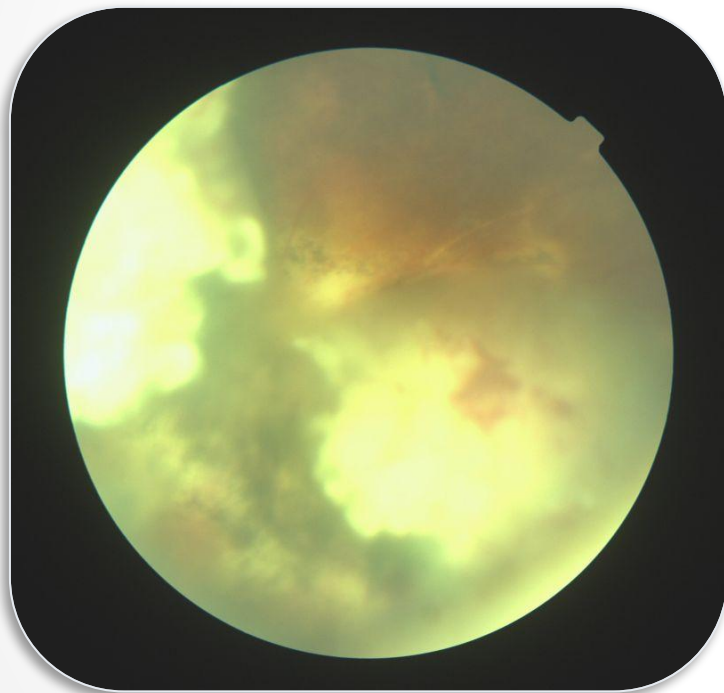
Лечение ретинобластомы

Органосохраняющее лечение интраокулярной РБ:

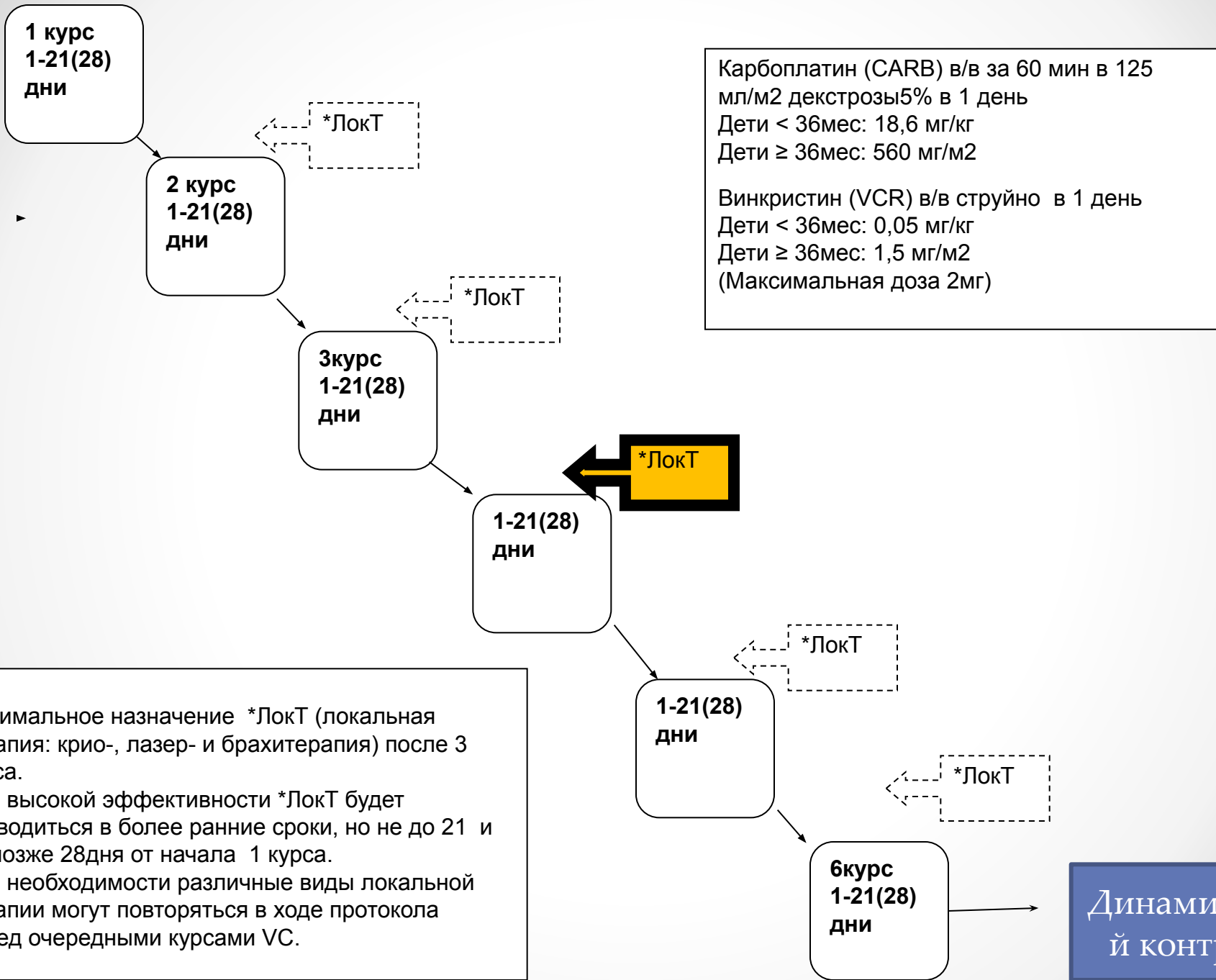
Пациентам с интраокулярной РБ **группы А** рекомендуется **локальная офтальмологическая терапия (ЛокТ)**, а полихимиотерапия (ПХТ) не рекомендуется. Методы ЛокТ (криотерапия, термотерапия, лазеротерапия) эффективны при лечении пациентов с опухолями небольшого размера, но менее эффективны в лечении распространенных процессов.



Результаты лечения ЛокТ



ДИЗАЙН ПРОТОКОЛА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РБ (группа В)



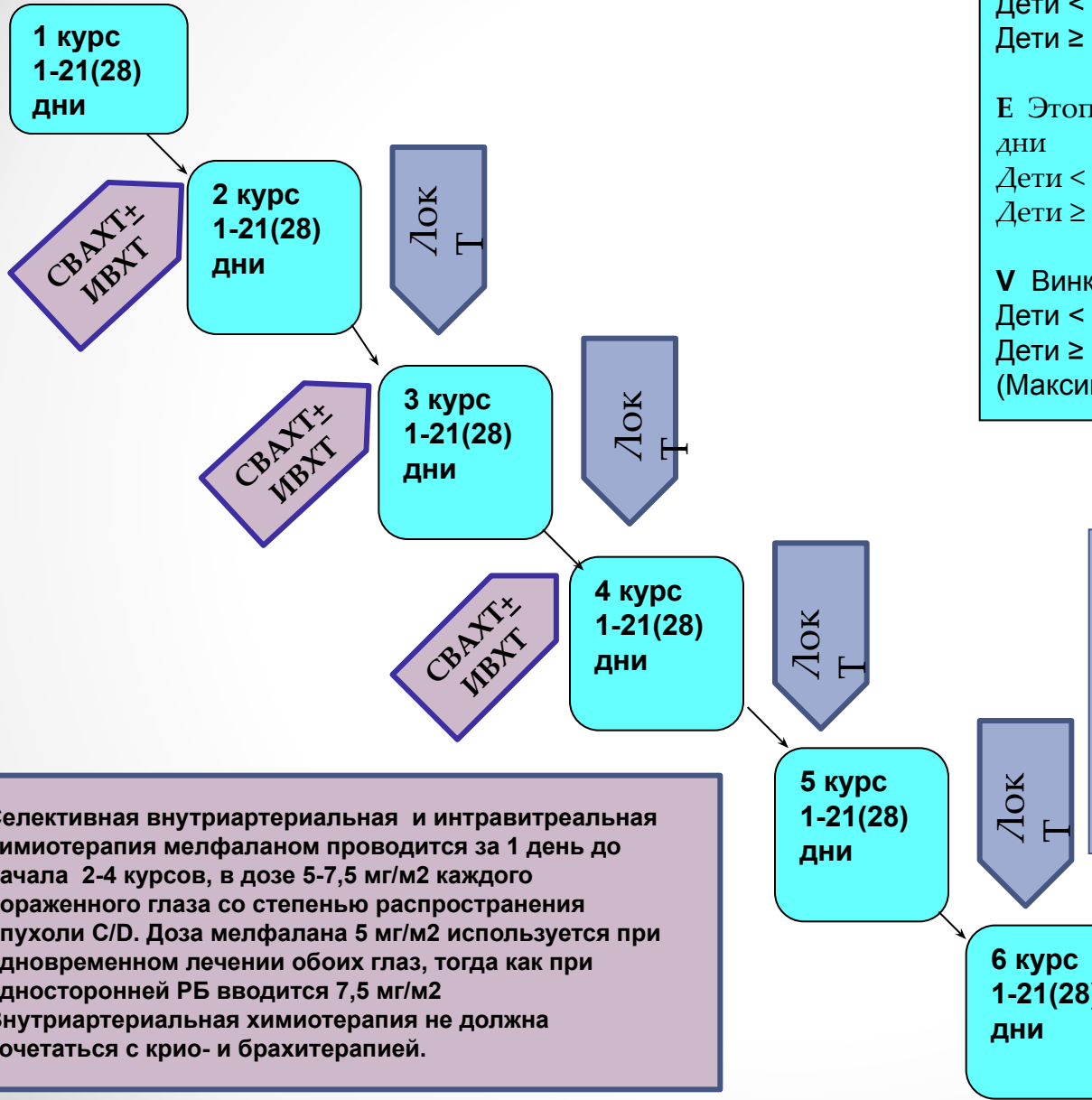
Карбоплатин (CARB) в/в за 60 мин в 125 мл/м² декстрозы 5% в 1 день
Дети < 36мес: 18,6 мг/кг
Дети ≥ 36мес: 560 мг/м²

Винкрестин (VCR) в/в струйно в 1 день
Дети < 36мес: 0,05 мг/кг
Дети ≥ 36мес: 1,5 мг/м²
(Максимальная доза 2мг)

Оптимальное назначение *ЛокТ (локальная терапия: крио-, лазер- и брахитерапия) после 3 курса.
При высокой эффективности *ЛокТ будет проводиться в более ранние сроки, но не до 21 и не позже 28дня от начала 1 курса.
При необходимости различные виды локальной терапии могут повторяться в ходе протокола перед очередными курсами VC.

Динамический контроль

Дизайн протокола лечения детей с РБ (группы С и D)



СЕV:
С Карбоплатин в/в за 60 мин в 125 мг/м² декстрозы 5% в 1 день
Дети < 36мес: 18,6 мг/кг
Дети ≥ 36мес: 560 мг/м²

Е Этопозид: внутривенно за 60 мин в 1 и 2 дни
Дети < 36 мес: 5 мг/кг
Дети ≥ 36 мес: 150 мг/м²

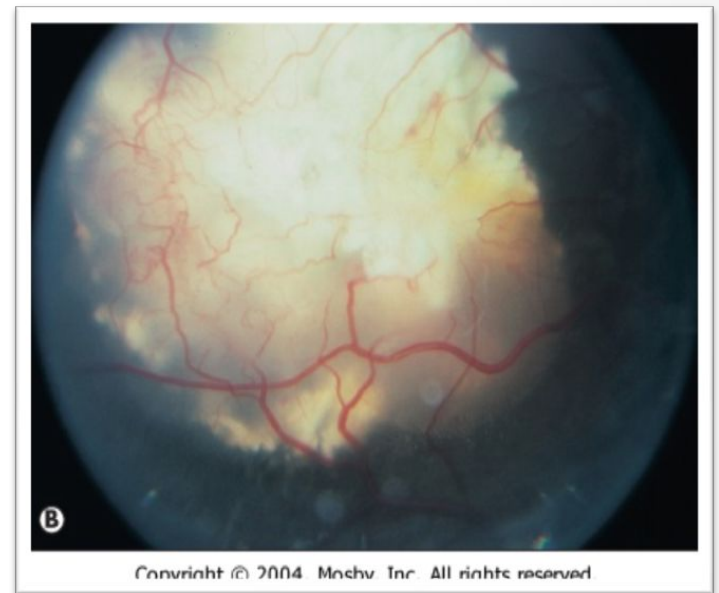
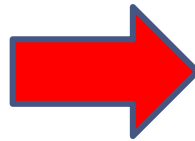
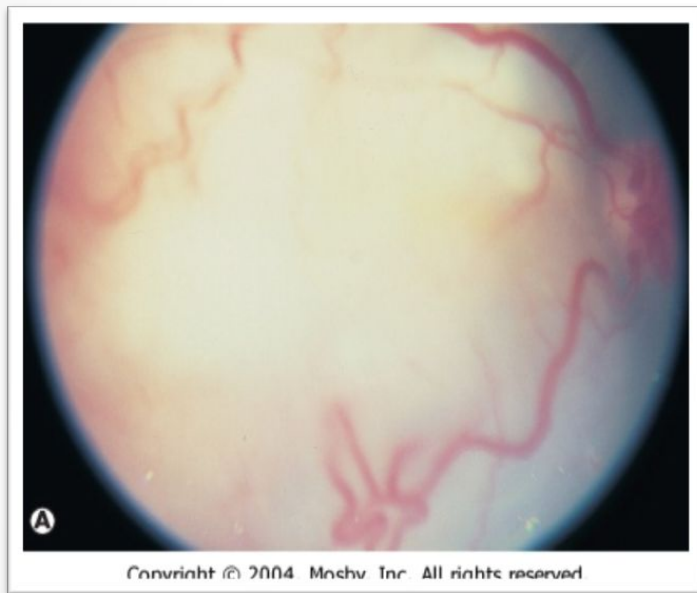
В Винкристин (VCR) в/в струйно в 1 день
Дети < 36мес: 0,05 мг/кг
Дети ≥ 36мес: 1,5 мг/м²
(Максимальная доза 2мг)

Селективная внутриартериальная и интравитреальная химиотерапия мелфаланом проводится за 1 день до начала 2-4 курсов, в дозе 5-7,5 мг/м² каждого пораженного глаза со степенью распространения опухоли С/D. Доза мелфалана 5 мг/м² используется при одновременном лечении обоих глаз, тогда как при односторонней РБ вводится 7,5 мг/м².
Внутриартериальная химиотерапия не должна сочетаться с крио- и брахитерапией.

Начать локальный контроль с применением лазерной терапии, если позволяют размеры редуцированной опухоли, возможно после окончания 2 курса СЕV (с 21 по 28 дни цикла). Крио- и брахитерапия могут быть выполнены через 3-4 недели после последнего введения мелфалана внутривитреально, т.е. не ранее окончания 4-го курса (28 дневного)

НАБЛЮДЕНИЕ

Результаты лечения полихимиотерапией



хирургическое лечение ретинобластомы



Показания для первичной энуклеации и последующей программы лечения детей с односторонней ретинобластомой

1. Все первичные пациенты с ОРБ с показаниями к энуклеации: отсутствие возможностей для восстановления и сохранения зрения при массивном обсеменении стекловидного тела; большие опухоли, занимающие большую часть задней камеры глаза, достигающие задней капсулы хрусталика; расположение опухоли у цилиарного тела или в переднем отрезке глаза; вторичные осложнения опухолевого процесса (вторичная глаукома, увеит, гемофтальм, гифема, катаракта, субатрофия глаза, кроме случаев экстраокулярного роста опухоли).
2. Согласие родителей на лечение
3. Отсутствие тяжёлой органной дисфункции

хирургическое лечение ретинобластомы



Полимеханотерапия при первичной энуклеации

Каждый цикл должен начинаться не позднее 21 дня от начала предыдущего. Препараты назначаются в полной дозе, если в клиническом анализе крови на момент начала очередного курса ХТ уровень лейкоцитов составляет $>2,0 \times 10^9 / \text{л}$ и тромбоцитов $>75 \times 10^9 / \text{л}$. Если уровень тромбоцитов или лейкоцитов не восстанавливается к 21 дню от начала предыдущего курса, то последующий курс откладывается на срок не более 7 дней.

Химиотерапия при хирургическом лечении ретинобластомы

Препарат	Доза	Дни
циклофосфан	400 мг/м ² /день (при весе до 12 кг – 13 мг/кг массы тела), внутривенно капельно в 200 мл раствора 0,9% NaCl за 1 час.	1-5
карбоплатин	500 мг/м ² /день (при весе до 12 кг – 12 мг/кг массы тела), внутривенно капельно в 400 мл раствора 0,9% NaCl за 6 часов.	5
этопозид	100мг/м ² /день (при весе до 12 кг - 3,3 мг/кг массы тела), внутривенно капельно в 200 мл раствора 0,9% NaCl или 5% раствора глюкозы за 1 час.	1-5
уромитексан (уропротекто р)	400 мг/м ² /день, внутривенно капельно, с одновременной инфузией циклофосфана, равномерно распределяется во флаконы с суточной инфузией.	1-5

Лучевая терапия ретинобластомы

Показания к лучевой терапии после энуклеации глаза

- 1) Ретроламинарная инвазия зрительного нерва
- 2) Экстрасклеральное распространение опухоли и/или наличие клеток опухоли в крае резекции зрительного нерва.

Методика облучения

Облучение проводится в положении больного лежа на спине с укладкой головы в подголовник и/или с фиксацией в специально изготовленной термопластической маске. Учитывая маленький возраст детей, обязательна фиксация пациентов к деке стола. Однополюсная методика облучения используется только на область орбиты в послеоперационном периоде (в случае удаления глаза желательно применение электронного излучения с энергией 6-9 МэВ). Во всех остальных случаях применяются двупольные либо многополюсные конформные методики лучевого лечения.

Дозы облучения

Дети из групп «среднего риска» с ретроламинарным ростом опухоли и «высокого риска» получают ДЛТ на область орбиты в послеоперационном периоде с использованием 25 ежедневных фракций разовыми очаговыми дозами (РОД) 2 Гр, 5 раз в неделю, что в суммарно очаговой дозе (СОД) составляет 50 Гр.



Профилактика ретинобластомы



Первичная

- Исключение воздействия факторов риска:
- Избегания воздействия ионизирующего излучения во время беременности.
- Медико-генетическое консультирование по поводу мутации гена *RB-1* - планирование семьи

Профилактика ретинобластомы



Вторичная

- Диспансеризация пациентов группы риска: члены семьи с мутациями гена RB-1.
- Скрининг: прохождение периодических медицинских осмотров с участием офтальмолога в 1 месяц, 12 месяцев, 3 года, 6 лет, 7 лет, 10 лет, 13 лет, 15 лет, 16 лет, 17 лет.

Профилактика ретинобластомы

Третичная

Диспансерное наблюдение пациентов, перенесших ретинобластому: явка каждые 1 – 3 месяца до 3-х лет наблюдения от окончания лечения, затем каждые 6 месяцев до 5 лет наблюдения, затем ежегодно. Если позволяет возраст ребенка, можно проводить обычный осмотр в кабинете. По рекомендации лечащего врача, осмотры могут проводиться чаще.

Программа обследования при диспансерной явке

1. Офтальмологический осмотр с применением прямой и обратной офтальмоскопии с максимальным мидриазом под общей анестезией у детей младше 5 лет и без неё в старшей возрастной группе в сроки, указанные в диспансерном календаре. Картину глазного дна с патологическими очагами документировать зарисовками и фотографиями (минимум 8 квадрантов) с использованием ретинальной камеры RetCam;

2. УЗИ глаз и орбит в сроки, указанные в диспансерном календаре;

3. МРТ орбит и головного мозга с контрастным усилением 1 раз в год первые 2 года; наблюдения, 1 раз в 2 года до 5 лет наблюдения, далее по показаниям;

4. КТ органов грудной полости 1 раз в год первые 5 лет наблюдения, далее по показаниям;

5. УЗИ лимфатических узлов шеи, брюшной полости, забрюшинного пространства 2 раза в год первые 5 лет наблюдения, далее по показаниям;

6. Любые необходимые методы диагностики при подозрении на рецидив заболевания, вторую опухоль и т.п.

Также, к третичной профилактике относится проведение противорецидивной терапии.

Реабилитация при ретинобластоме

В зависимости от объема проведенного лечения рекомендуются следующие мероприятия:

- Глазное протезирование после энуклеации глаза в ранние сроки после операции;
- Эктопротезирование глазницы;
- Плеоптическое компьютерное лечение после окончания органосохраняющего лечения для улучшения остаточного зрения;



а



б

Прогноз

В РФ пятилетняя выживаемость данных пациентов составляет **98,6 %** и **94,5 %** при односторонней и двусторонней формах, соответственно.