

## ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ДИАГНОСТИКА, МОНИТОРИНГ И ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С РЕТИНОБЛАСТОМОЙ» (Национальный протокол)

Утверждены на заседании президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов» 04 декабря 2014 года

## FEDERAL CLINICAL RECOMMENDATIONS «DIAGNOSTICS, MONITORING AND TREATMENT RETINOBLASTOMA» (The national protocol)

Federal clinical recommendations were approved at the presidium meeting of the All-Russian Organization "Association of ophthalmologists" 04 December 2014

### Рабочая группа по составлению рекомендаций:

*Сотрудники Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца:*

**Саакян С.В.**, профессор, д.м.н., засл. врач РФ, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии.

**Катаргина Л.А.**, профессор, д.м.н., засл. врач РФ, главный внештатный специалист – детский офтальмолог Минздрава РФ, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела патологии глаз у детей.

**Вальский В.В.**, д.м.н.

**Пантелеева О.Г.**, д.м.н.

**Иванова О.А.**, к.м.н.

**Мякошина Е.Б.**, к.м.н.

**Тацков Р.А.**, врач-офтальмолог.

*Сотрудники НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»:*

**Поляков В.Г.**, академик РАН, профессор, д.м.н., главный внештатный специалист – детский онколог Минздрава РФ, заместитель директора по научной работе, заведующий отделом общей онкологии, заведующий кафедрой детской онкологии РМАПО.

**Ушакова Т.Л.**, д.м.н.

**Горюнцева О.В.**, врач-офтальмолог.

*Сотрудники МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова Минздрава РФ:*

**Яровой А.А.**, д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии, радиологии и реконструктивно-пластической хирургии.

**Булгакова Е.С.**, врач-офтальмолог.

**Сайдашева Э.И.**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детской офтальмологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», главный внештатный специалист детский офтальмолог г. Санкт-Петербург.

**Бржеский В.В.**, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой офтальмологии, проректор по международным связям СПб Государственной педиатрической медицинской академии, Санкт-Петербург.

**Белогурова М.Б.**, профессор, д.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии и генетических болезней Городской больницы № 31 Санкт-Петербурга, заведующая кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии СПб Государственной педиатрической медицинской академии, Санкт-Петербург.

**Фомина Н.В.**, к.м.н., доцент ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург.

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Первое десятилетие нового тысячелетия ознаменовалось новыми прорывами в развитии высоких диагностических и лечебных технологий в области медицины и в частности офтальмологии. К ним относятся внедрение в практику современных визуализирующих систем, таких как ультразвуковая доплерография (УЗДГ), ультразвуковая биомикроскопия (УБМ), оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки и переднего отрезка глаза, ретинальная педиатрическая камера, суперсовременные мультиспиральные томографы и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-системы), позволяющие выявить патологию на самых ранних стадиях заболевания. Разработка лечебных технологий была направлена в первую очередь на минимизацию операционной травмы, развитие витреоретинальных операций и интравитреальное введение препаратов различного действия. Это позволило значительно повысить качество оказываемых услуг и снизить инвалидизацию больных. Офтальмоонкология, как особое направление офтальмологии, развивающееся на стыке двух дисциплин, безусловно, не оставалась в стороне от общего прогресса и активно внедряла в практику технологии, позволяющие своевременно диагностировать опухоль и расширить показания к органосохраняющим видам лечения. Это в полной мере относится к решению такой проблемы как ретинобластома (РБ). И, казалось бы, имея в наличии мощный арсенал всех необходимых для подтверждения диагноза инструментов, можно было ожидать резкого скачка в диагностике ранних форм заболевания, однако, к сожалению, офтальмоонкологи констатируют, что этого не произошло. Анализируя возможные причины высокого процента детей с запущенными формами РБ, обращаемыми в специализированные центры можно выделить следующие. Во-первых, это отсутствие онкологической настороженности у основной части офтальмо-

педиатров. Во-вторых, отсутствие налаженной системы диспансерных осмотров у детей в возрасте до 1 года или формальный осмотр детей – без расширения зрачка. В третьих, это недостаточная квалификация врачей, что подтверждается тем, что даже при наличии специфических жалоб, больного не направляют на углубленное обследование. В комплекс мероприятий, направленных на улучшение сложившейся ситуации, должны быть включены разработка и внедрение специальных законодательных актов, обязательное непрерывное последипломное образование врачей с обучением на курсах повышения квалификации, на рабочем месте и самообразование. Большое будущее за внедрением телекоммуникационных систем интерактивного обучения. Но самое главное – это человеческий фактор: никакие современные технологии не помогут, если не будет соучастия врача, его равнодушия к той трагедии, которая развивается в семье больного ребенка.

РБ – это злокачественная опухоль оптической части сетчатки нейроэктодермального происхождения, поражающая детей в возрасте от 0 до 9 лет.

Первому случаю РБ, описанному в литературе, более 400 лет. Petraus Rawins в 1597 году описал случай генерализованной РБ у ребенка 3-х лет. В 1767 году был описан случай бинокулярной РБ у 15-месячного ребенка. Веер в 1817 году вводит понятие «амавротический (слепой) кошачий глаз», которое превращается в патогномный признак заболевания. Название «ретинобластома» предложено в 1926 году Верльгофом, так как опухоль развивается из наиболее недифференцированных клеток оптической части сетчатки – ретинобластов.

Удельный вес РБ в структуре врожденных заболеваний глаз составляет примерно 0,7%, а среди всех злокачественных опухолей детского возраста от 1,1 до 4% (Аветисов Э.С., 1987; Белкина Б.М., 1993). Среди всех внутриглазных опухолей у детей частота

РБ достигает 31,7–35%, а среди злокачественных внутриглазных опухолей – 90–95% (Бровкина А.Ф., 2002–2014; Поляков В.Г., 2004–2012; Саакян С.В., 2005–2014; Avramson D., 2010; Shields C.L., 2001–2012). В последнее десятилетие отмечен рост заболеваемости. Если в 80-е годы прошлого века опухоль диагностировали у 1 из 34 000 новорожденных, то в настоящее время РБ выявляется от 1:15 000–20 000 живых новорожденных.

Именно потому, что процент заболевших РБ среди детей невелик, а клиническая картина, особенно в развитых стадиях, полиморфна, обычный врач-педиатр, редко сталкивающийся в своей практике с опухолями глаз, допускает ошибки в диагностике, следствием чего является позднее установление диагноза опухоли и высокая смертность. В то же время при своевременной диагностике и правильном лечении в среднем 95% детей в настоящее время выздоравливают. Этому способствует выделение офтальмоонкологической службы в отдельные центры, что связано со специфичностью офтальмоонкологии, первичной обращаемостью больных к офтальмологам, применением специальных диагностических методик для выявления патологии органа зрения.

Проблема медицинской и социальной реабилитации выживших детей с РБ до настоящего времени является одной из наиболее актуальных задач государства. Анофтальм, косметические аномалии, отсутствие зрения приводит к нарушению нормального психологического становления личности, высокому уровню инвалидизации и низкому качеству жизни не только ребенка, но и его семьи. В связи с этим разработка определенного алгоритма диагностических методик, позволяющих вовремя выявить опухоль, и лечебных протоколов, направленных на сохранение жизни ребенка, глаза и его функций, является важной задачей офтальмологии и офтальмоонкологии и напрямую связана с сохранением зрения, особенно при бинокулярной форме. С учетом того, что доля выживших больных увеличивается, в длительном мониторинге здоровья ребенка должны принимать участие не только офтальмологи, но и онкологи, генетики, гинекологи-эндокринологи, репродуктологи, психологи и другие специалисты.

В рекомендациях приведены сведения об этиологии, клинических формах РБ, классификации РБ, методах диагностики и комбинированного лечения этой злокачественной опухоли.

## 2. МЕТОДОЛОГИЯ

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных коллег.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которые прокомментировали доступность интерпретации доказательств, лежащих в основе рекомендаций, для практических врачей и пациентов.

Получены комментарии от врачей-офтальмологов, занимающихся проблемой РБ, и врачей первичного звена в отношении доходчивости изложения и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента в повседневной медицинской практике.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения регистрировались в рекомендациях.

### Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был представлен для дискуссии в предварительной версии на заседании профильной комиссии по детской офтальмологии (16 апреля 2014) и на научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии, 2014», а также на заседании профильной комиссии по детской офтальмологии в рамках VII Российского общенационального офтальмологического форума (РООФ, 30 сентября – 2 октября 2014). Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ассоциации врачей-офтальмологов и Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца для того, чтобы специалисты, не участвующие в конференции и заседаниях профильной комиссии, могли принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

## 3. ЭТИОЛОГИЯ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

РБ – тяжелейшее наследственное заболевание, имеющая две формы течения – наследственную и спорадическую.

Интерес к РБ как к генетическому заболеванию возник в результате обнаружения у больного с РБ хромосомной патологии. Это был первый случай установления для опухоли специфической связи с презиготной хромосомной мутацией – делецией хромосомы 13 (Lele и соавт., 1963). В 1976 году U. Francke и др. установили тип мутации, а в 1983 году был выявлен «критический» хромосомный сегмент – 13q14, мутация в котором присутствовала у больных с РБ (Кузнецова Л.Е., 1982; Benedict W.F., 1990). Частота выявления цитогенетических форм РБ значительно увеличилась с развитием методов анализа хромосом и составила 6–10% (Залетаев Д.В., 1989; Маниатис Т., 1984; Newsham I.F., 1998).

Современные представления о возникновении РБ основаны на двухударной модели канцерогенеза, представленной Knudson A.G. в 1971 году. Теория предполагает, что для перехода нормальной клетки в опухоль необходимо два последовательных мутационных события – удара (Knudson A.G., 1971). Первым событием является мутация, приводящая к образованию клетки с повышенным риском возникновения опухоли. Такие мутации могут возникать как в соматических, так и в половых клетках. При локализации первой мутации в клетках сетчатки возникает доброкачественное новообразование – ретинома. Вторая мутация возникает в неповрежденном аллеле гена и приводит к трансформации клетки в раковую, так как теряется контроль над клеточной пролиферацией, и она начинает безостановочно делиться, превращаясь в РБ. Теория Knudson A.G. была блестяще подтверждена при выделении, клонировании и характеристизации непосредственно гена РБ – гена RB1. Ген RB1 открыт в 1986–1989 гг. (Friend и соавт., 1986; McGee и соавт., 1989) и относится к классу генов – супрессоров опухолевого роста (Артемов А.В., 1977; Зборовская И.Б., 2000; Копнин Б.Н., 2000; Врооме С.В., 1996). Было выявлено, что этот ген функционировал в нормальных тканях и в далеких от РБ опухолях. Но во всех РБ ген был изменен, что позволило считать его геном-кандидатом, ответственным за развитие РБ. Инактивация гена в клетке приводит к ее злокачественной трансформации. Ген РБ расположен в проксимальном отделе длинного плеча хромосомы 13q14.1, занимает 180 тысяч пар нуклеотидов геномной ДНК (Wiggs и соавт., 1988), состоит из 27 экзонов и экспрессируется в норме во всех клетках организма.

**3.1 Наследственный тип** РБ обусловлен наличием герминальной мутации в одном из аллелей гена RB1, передающейся потомству по аутосомно-доминантному типу наследования с варьированием экспрессивности и неполной пенетрантностью, и выявляется в 40% случаев (Lohmann D.R., 1992; 1996; 1997). Неполная пенетрантность заболевания является результатом остаточной функции белка pRB в клетках-предшественниках и зависит от природы и локализации мутации. Как правило, наследственный тип представлен билатеральной формой заболевания (60–70%) с мультицентричным, смешанным характером роста. Опухоль развивается в результате инактивации неповрежденного аллеля гена, происходящей в клетках сетчатки у детей в раннем возрасте. Она может диагностироваться при рождении ребенка, но в основном возникает в возрасте до 1 года (Brinkert A.W., 1998). В связи с тем, что поражаются половые клетки, мишенью возникновения второй мутации могут быть и другие соматические клетки, поэтому увеличивается риск развития вторых злокачественных опухолей, таких как остеосаркома, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак половых органов, лимфолейкоз (Копнин Б.Н., 2000; Schlienger P. и соавт., 2004).

**3.2 Спорадическая форма** РБ проявляется в основном как односторонняя монофокальная опухоль, диагностируется в 60% случаев, возникает в первые 3 года жизни ребенка. Эта форма обусловлена мутацией в обоих аллелях гена RB1 только в клетках сетчатки. Развитие двустороннего поражения может быть объяснено наличием не проявившейся мутации в половых клетках родителей, которые передали ее ребенку, или возникновением мутации *de novo* на ранних стадиях эмбриогенеза. Таким образом, билатеральные формы РБ при спорадическом типе должны быть отнесены к врожденным формам РБ. Доказано, что 24% монолатеральных спорадических форм, могут иметь скрытый наследственный характер, то есть при генетическом анализе выявляются точковые мутации в гене RB1 (Cowell J.K. и соавт., 1996; Damjanovich J., 2000; Der Kinderen D.J. и соавт., 1990; Lohmann D.R., 1997; Zajacsek S., 1999., Залетаев Д.В., Саакян С.В., 2002).

### 3.3 Группы риска герминальной мутации у детей со спорадическими формами

Крайне важной проблемой является выделение группы риска заболевания, в семьях которых возможна герминальная мутация. В настоящее время разработан клинический и молекулярно-генетический протокол с целью выявления герминальной мутации и предотвращения рождения больного ребенка. Это тем более важ-

но, поскольку в настоящее время разработаны и внедрены в практику технологии пренатальной диагностики РБ на разных сроках беременности, позволяющие выявить заболевание до рождения ребенка и принять осознанное решение по сохранению или прерыванию беременности. При семейной форме РБ возможно использование процедуры ЭКО для рождения здорового ребенка.

#### Группы риска герминальной мутации

- Спорадические случаи бинокулярной РБ.
- Монолатеральная РБ с мультицентричным ростом опухоли.
- Монокулярные формы с распространением опухоли в передний отдел.
- Монокулярные формы со смешанным характером роста.
- Спорадические формы у детей с врожденными пороками.

Этиологическая диагностика РБ базируется на тщательном сборе анамнестических данных в семье, состоянии и заболеваний женщины во время беременности, на результатах генетических исследований. Таким образом, масштабные исследования, направленные на изучение генома человека и в частности на изучение роли генетических факторов при опухолевых поражениях человека, позволили раскрыть механизм возникновения РБ. Проведенные молекулярно-генетические исследования доказывают, что генетическое обследование детей и их родителей должно проводиться во всех случаях выявления РБ. В настоящее время только это является гарантией предупреждения рождения больного ребенка.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ РБ

#### 4.1. Основные формы РБ и ее внешние проявления

Существуют две основные формы РБ: монокулярная и бинокулярная. **Монокулярная форма**, по данным большинства исследователей, встречается в 60% случаев. Средний возраст больных при одностороннем поражении – 32 месяца, при этом, как правило, выявляется солитарный очаг опухоли. Локализация ее в 59% случаев постэкваториальная. **Бинокулярная форма РБ** является наиболее опасной как по тяжести течения, так и по прогнозу для жизни. Встречается у 40% больных, возраст выявления новообразования – до 12 месяцев, причем у детей в возрасте до 6 месяцев бинокулярная форма встречается в 2 раза чаще.

Намного реже встречается **трилатеральная РБ**, которую рассматривают как бинокулярную опухоль, сочетающуюся с эктопической (но не метастатической!) интракраниальной опухолью примитивного нейроэктодермального происхождения (пинеалобластомой). Третья опухоль, как правило, локализуется в области шишковидной железы, но может занимать и срединные структуры мозга. Клинически опухоль проявляется спустя 2–3 года после обнаружения бинокулярной РБ признаками интракраниального новообразования. Трилатеральную РБ выявляют у детей первых 4-х лет жизни. У маленьких детей признаки внутричерепного поражения могут наблюдаться до появления видимых признаков поражения глаз. Заболевание выявляется в 5–10% (Shields С., 2012) у детей с бинокулярной РБ, отличается очень тяжелым течением и высокой смертностью.

Наиболее распространенным симптомом, встречающимся у 70% больных и свидетельствующим о поздней стадии заболевания, является **свечение зрачка, лейкокория или симптом «кошачьего глаза»**. Свечение возникает в результате отражения света от поверхности белых опухолевых масс, достигающих передних отделов глаза. **Косоглазие**, на которое офтальмопедиатры, как правило, не обращают внимания, может быть ранним симптомом опухоли при локализации очага в центральной зоне и часто встречается у новорожденных (25–30%). **Покраснение и боль в глазу**, симптом **псевдогипопиона**, **рубеоз** радужки, **паралитический миоз** возникают при далекозашедшем процессе, повышении ВГД. **Экзофтальм** со смещением глазного яблока наблюдается при экстрабульбарном росте опухоли.

#### 4.2. Разновидности клинических форм

По характеру роста еще в прошлом веке РБ была разделена на 2 типа: эндофитный и экзофитный. Помимо этого, выделяют диффузный и смешанный характер роста опухоли. Позже было доказано, что клиническая картина заболевания является важным прогностическим фактором, как для сохранения глаза, так и для жизни больного.

**Экзофитный характер роста РБ** выявляется в 22% случаев. Опухоль возникает и растет между наружными слоями сетчатки и пигментным эпителием. По мере роста РБ на сетчатке образуется уплотнение в виде полупрозрачного облачка, которое постепенно увеличивается и образует узел с гладкой поверхностью бело-серого цвета неравномерной структуры, отслаивающий сетчатку. Дальнейший рост приводит к развитию высокой субтотальной отслойки сетчатки, доходящей до хрусталика, при этом под ее куполом выявляется резко проминирующий узел опухоли, нередко с очагами белой плотной ткани – кальцификациями. При гистологическом ис-

следовании характерным признаком является инвазия опухоли в подлежащую хориоидею (62,5%) и выход опухоли за пределы глаза (89%). **Эндофитная опухоль** распространяется на внутреннюю поверхность сетчатки и проминирует в стекловидное тело. Поверхность опухоли бугристая, структура дольчатая, пронизана собственными новообразованными сосудами. При наличии кальцификатов окраска беловато-серая или розоватая, сосуды как бы исчезают в опухолевой ткани, которая быстро прорастает в стекловидное тело, образуя множество округлых разнокалиберных отсеков, которые плавают в стекловидном теле в виде «стеариновых капель». Таким образом, основным отличительным признаком эндофитного роста РБ является наличие отсеков в стекловидном теле.

При **смешанной форме** опухоли наблюдается сочетание признаков первых двух форм, то есть наличие клонов опухолевых клеток в стекловидном теле и в передней камере на фоне куполообразной отслойки сетчатки. **Диффузная форма РБ (2%)** инфильтрирует все слои сетчатки, не формируя крупных узлов и кальцификатов, прорастая в передние отделы глаза, симулируя воспалительные изменения и формируя псевдогипопион. Для витального прогноза наиболее опасен экзофитный смешанный характер, а для прогноза по глазу – эндофитный.

Отличительной особенностью РБ является наличие **мультифокальных** очагов на сетчатке, независимо от характера роста опухоли. Наиболее часто мультицентричная РБ встречается при бинокулярных формах опухоли.

#### 4.3. Особенности клинической картины и течения РБ у старших детей

Наиболее часто РБ выявляется у детей в возрасте до 3-х лет (90%). РБ у детей старшей возрастной группы встречается примерно в 10% случаев. К этой группе относятся больные, у которых первые признаки заболевания появились в возрасте после 60 месяцев. В клинической картине у большинства детей этой группы преобладали признаки смешанного характера роста с быстрым развитием вторичной глаукомы, отслойкой сетчатки, кровоизлияниями. При этом процесс протекает атипично, маскируется под разными внутриглазными процессами. Клиническая картина вялотекущего увеита (несмотря на наличие кальцификатов в строме опухоли, а при наличии кровоизлияний – желтоватый оттенок очага) с учетом достаточной редкости заболевания приводил к установлению неправильного диагноза и, соответственно, проведению неадекватного лечения. Особенно трудна диагностика в развитой стадии заболевания, при полупрозрачных средах, тотальной отслойке сетчатки и наличии кальцификатов, которые, являясь патогномичными для РБ, встречаются и при ретините Коатса.

Анализ поздних случаев диагностики РБ у детей старшего возраста, расхождения диагнозов показал, что обусловлены они, во-первых, отсутствием единой системы обязательного осмотра детей с широким зрачком, во-вторых, отсутствием осторожности детского офтальмолога в отношении возможности возникновения РБ у детей старшей возрастной группы.

Таким образом, особенностями клинического течения РБ у детей в возрасте старше 60 месяцев является монокулярное поражение. Первыми симптомами являются снижение зрения и косоглазие. Преобладает вялотекущий характер процесса; вовлечение переднего отрезка с наличием псевдопреципитатов и псевдогипопиона; быстрое развитие вторичной глаукомы и отслойки сетчатки. Такая клиническая картина обычно рассматривается как увеит. Установление неправильного диагноза сопровождается проведением необоснованного противовоспалительного лечения. Все это удлиняет сроки начала лечения в два раза, что значительно уменьшает шансы на сохранение глаза и жизни ребенка, так как приводит к генерализации заболевания.

#### 4.4. Дифференциальная диагностика РБ

Клиническая картина РБ, особенно в поздних стадиях, очень полиморфна. Учитывая особую важность правильной и своевременной диагностики злокачественной опухоли и уменьшение частоты ошибочных диагнозов, которые достигают 50% у детей в возрасте старше 5 лет, РБ необходимо дифференцировать с рядом внутриглазных процессов, имеющих сходные клинические симптомы.

Наиболее часто дифференциальная диагностика проводится с передним и задним увеитом (29,3%) различной этиологии, ретинитом Коатса (22,2%), катарактой (11,1%), ретинопатией недоношенных и отслойкой сетчатки (10,1%). Как правило, ошибочный диагноз **увеита** ставится при эндофитном и смешанном характере роста опухоли, когда опухолевые отсеки в стекловидном теле или в переднюю камеру оцениваются как воспалительные преципитаты. Наличие кровоизлияний на сетчатке, кальцификата в очаге в 15–20% случаев может привести к постановке диагноза **ретинита Коатса** в поздней стадии. Диагноз отслойки сетчатки, ретино-

пации недоношенных, катаракты, как правило, ставят при экзофитном характере роста РБ. Реже встречаются такие ошибочные диагнозы, как глаукома, кисты стекловидного тела, гемофтальм, миелиновые волокна, колобома диска зрительного нерва, глиом зрительного нерва и другие. Необходимо помнить, что диагноз РБ ставится после обязательного комплексного обследования больного, при необходимости с использованием инвазивных методов.

### 5. ДИАГНОСТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ

Выживаемость и эффективность лечения детей с РБ в значительной степени зависят от раннего выявления и своевременного, адекватно проведенного лечения в специализированных центрах.

Для осуществления ранней диагностики необходима преемственность в работе акушеров-гинекологов женских консультаций, неонатологов роддомов, педиатров, окулистов детских поликлиник и врачей офтальмологов специализированных медицинских учреждений. Для своевременного выявления РБ в группах высокого риска (отягощенный наследственный анамнез и течение беременности матери) требуется тщательное офтальмологическое обследование с первых дней жизни ребенка, с периодичностью 1 раз в три месяца на протяжении первого года жизни ребенка.

В алгоритм обследования больного на **поликлиническом уровне** входит обязательное обследование **обоих глаз с максимальным мидриазом**. При выявлении беспигментных бело-серых патологических очагов на сетчатке ребенка с подозрением на РБ направляют в специализированное учреждение для проведения углубленного осмотра. Обследование проводится в **стационаре** или **поликлинике**, совмещенной с многопрофильным стационаром **обязательно** в условиях **медикаментозного сна с максимальным мидриазом обоих зрачков**. Используются неинвазивные методы, имеющие преимущественное значение при опухолевых поражениях. Помимо офтальмоскопии, биомикроскопии в протокол обязательного обследования включены стандартное **УЗИ**, **УЗДГ** и **УБМ**. Эти исследования позволяют даже при **непрозрачных** средах выявить опухоль, определить ее параметры, локализацию, просканировать структуру образования и подтвердить наличие таких осложнений как гемофтальм, вторичная отслойка сетчатки, а также наличие или отсутствие кровотока в самой опухоли. В настоящее время в практику офтальмоонколога прочно вошел метод осмотра глазного дна с помощью **детской ретинальной камеры (RetCam)**, большим преимуществом которой является возможность выявления начальных очажков опухоли на крайней периферии сетчатки, точная топометрия опухоли и ее документированный мониторинг на фоне лечения, возможность обсуждения диагноза и тактики лечения в режиме консилиума. В последние годы в диагностический протокол включен метод **оптической когерентной томографии (ОКТ)**, позволивший не только подтверждать диагноз опухоли, но и проводить дифференциальную диагностику различных патологических процессов сетчатки, диагностировать формирование хориоретинального рубца или выявлять наличие продолженного или скрытого роста опухоли. В протокол углубленного обследования входит **электрофизиологическое исследование (ЭФИ)**, позволяющее оценить функции глаза и их прогноз. В арсенал обязательных методов инструментальной диагностики с целью выявления экстрабульбарного роста и распространения опухоли в головной мозг включены **компьютерная томография (КТ)** и **магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит и головного мозга**. В сложных дифференциально-диагностических случаях возможно применение **тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ)**, позволяющей в 80% случаев подтвердить или исключить диагноз опухоли. Помимо этого, дети проходят полное клиническое и инструментальное (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости) обследование у педиатра, невролога и онколога с целью исключения генерализации процесса. При наличии экстрабульбарного роста РБ и/или при подозрении на генерализацию заболевания необходимо выполнение люмбальной и костномозговой пункции с цитологическим исследованием, а также проведение радионуклидной диагностики костной системы и мягких тканей.

Задачей специалиста является установление формы заболевания, ее стадии, характера роста опухоли, выявление имеющихся осложнений и определение тактики лечения.

Обязательным методом подтверждения диагноза РБ, ее стадии, распространенности и характера роста остается патоморфологическое исследование удаленного глаза.

#### Алгоритм диагностики ретинобластомы

1. Проводить профилактические осмотры детей только с расширенным зрачком независимо от возраста.

2. При выявлении подозрительного очага, или при отсутствии

эффекта от проводимой противовоспалительной терапии, направлять детей в специализированное учреждение и продолжить обследование обоих глаз у детей в возрасте младше 5 лет в условиях медикаментозного сна.

3. Из инструментальных методов исследования для подтверждения диагноза предпочтение отдается **УЗИ** (безопасность, высокая чувствительность) и **ОКТ**.

4. Проводить **КТ** или **МРТ** орбит и головного мозга с контрастным усилением для оценки состояния орбит (для исключения экстрабульбарного роста опухоли) и головного мозга, а также общее обследование у онколога (для исключения трилатеральной РБ, метастазов, второй опухоли или другой патологии ЦНС). Детям в возрасте до 1 года рекомендуется обязательное проведение **МРТ**.

При выявлении экстрабульбарного роста РБ в орбиту, смежные области, головной мозг или наличии регионарных и дистанционных метастазов больного направляют для консультации и лечения в специализированное детское онкологическое отделение.

### 6. КЛАССИФИКАЦИЯ РБ

В настоящее время широко используются 2 классификации, позволяющие определить стадию заболевания и тактику лечения.

Для установления стадии заболевания используется современная классификация TNM злокачественных опухолей (2010 года), 7-е издание, которое не претерпело изменений по сравнению с 6-м изданием (2002 года) в разделе «Ретинобластома» (ICD-OC69.2) и позволяет оценить стадию роста РБ по трем параметрам (T – tumor, N – nodule, M – metastases).

В связи с внедрением в практику лечения РБ новых лекарственных форм и новых протоколов химиотерапии в 2001 году в Амстердаме была предложена классификация ABC, в основе которой лежит топометрический принцип. Она включает 5 групп, из которых наиболее благоприятный прогноз имеет группа А, наименее худший и абсолютные показания для энуклеации – группа Е.

#### Международная классификация РБ (ICRB), 2001 Амстердам (Разработана для выбора адекватной химиотерапии)

**Группа А. Маленькие интратетинальные опухоли, не распространяющиеся на центральную ямку сетчатки и диск зрительного нерва:**

- все опухоли размером 3 мм и менее (в самом большом измерении), ограниченные сетчаткой;
- все опухоли, расположенные минимум в 3 мм от центральной ямки и минимум в 1,5 мм от диска зрительного нерва.

**Группа В. Все остальные, отдельно лежащие опухоли, ограниченные сетчаткой:**

- все опухоли, ограниченные сетчаткой, но не вошедшие в Группу А;
- связанная с опухолью жидкость в субретинальном пространстве, менее чем в 3 мм от опухоли, отсутствие субретинальных отсевов опухоли.

**Группа С. Отдельные локализованные опухоли с минимальным обсеменением субретинального пространства или стекловидного тела:**

- отдельно лежащие (дискретные) опухоли;
- жидкость в субретинальном пространстве, наблюдавшаяся ранее или имеющаяся на данный момент, занимающая до ¼ площади сетчатки, без признаков обсеменения;
- возможное наличие прилежащего к опухолевому очагам обсеменения стекловидного тела;
- местное субретинальное обсеменение менее чем в 3 мм (2ДД) от очага опухоли.

**Группа D. Диффузно распространенная опухоль со значительным обсеменением субретинального пространства или стекловидного тела:**

- массивная (-ые) или диффузно распространенная (-ые) опухоль (-ли);
- жидкость в субретинальном пространстве, наблюдавшаяся ранее или имеющаяся на данный момент, вплоть до полной отслойки сетчатки, без признаков обсеменения;
- диффузное или массивное обсеменение стекловидного тела в виде «сальных» отсеков или аваскулярных опухолевых масс;
- диффузное обсеменение субретинального пространства, включая субретинальные бляшки или опухолевые узелки.

**Группа Е. Наличие какого-либо из следующих факторов неблагоприятного прогноза. Отсутствие шансов на сохранение зрения:**

- опухоль, прилежащая к хрусталику;
- опухоль, лежащая впереди 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.

## 7. КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РБ

РБ – злокачественная опухоль оптической части сетчатки нейроэктодермального происхождения с очень агрессивным характером роста, высоким риском регионарного и гематогенно-метастазирования и гибели ребенка. Отсутствие лечения или неадекватно проведенное, несвоевременное лечение приводит к 100% летальному исходу в течение достаточно короткого времени. Лечение РБ должно проводиться **только в специализированных офтальмологических или онкологических центрах** при участии врача-офтальмоонколога, онколога, радиолога, химиотерапевта. Учитывая полиморфность клинической картины, многообразие клинических видов и форм РБ, обуславливающих различный характер течения заболевания и его исход, лечение должно быть многокомпонентным, комбинированным, сочетанным и перманентным вплоть до полного разрушения опухоли с формированием хориоретинального рубца.

### 7.1. Цель лечения и показания для госпитализации

#### Цели лечения:

- сохранение жизни ребенка;
- сохранение глаза и его функций;
- профилактика рецидивов и метастазирования.

#### Показания к госпитализации:

- при подозрении на РБ необходим обязательный клиничко-инструментальный осмотр обоих глаз в условиях **медикаментозного сна с максимальным мидриазом**, во время которого определяется стадия заболевания и тактика лечения больного;
- проведение системной или локальной химиотерапии (интраартериальной или интравитреальной);
- для проведения других хирургических и лучевых методов лечения (брахитерапия, дистанционная лучевая терапия – ДЛТ, лазертерапия, криотерапия).

**7.1.1** В условиях многопрофильного стационара с возможностью **амбулаторного** проведения анестезиологического пособия, обследование возможно без госпитализации.

### 7.2. Медикаментозное лечение

Лечение РБ комбинированное. В настоящее время применяется как системная, так и локальная неoadъювантная химиотерапия для разрушения первичной опухоли в глазу и для планирования органосохраняющего лечения. Адьювантная полихимиотерапия (ПХТ) направлена на профилактику метастазирования и рецидивов опухоли после энуклеации. Выбор тактики лечения должен проводиться в зависимости от возраста пациента, стадии заболевания, размера и локализации опухоли, характера роста опухоли, одно- и двусторонности поражения, наследственности.

### 7.3. Виды системной химиотерапии

#### Комбинированная химиотерапия

##### Режим 1 (группа В)

Винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день (0,05мг/кг веса).  
Карбоплатин – 560 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день (18,7мг/кг веса).

##### Режим 2 (группы С и D)

Винкристин – 1,5 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день.  
Этопозид – 150 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 2-й дни.  
Карбоплатин – 560 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день.  
Детям в возрасте до 36 месяцев дозу рассчитывают на 1 кг массы тела: винкристин – 0,05 мг/кг, карбоплатин – 18,6 мг/кг, этопозид – 5 мг/кг.

Как с целью химиоредукции, так и в послеоперационный период используется следующая схема.

Этопозид – 100 мг/м<sup>2</sup> (при массе тела до 12 кг – 3,3 мг/кг) внутривенно в 1–5-й день.

Циклофосфамид – 400 мг/м<sup>2</sup> (13 мг/кг) внутривенно в 1–5-й день.

Карбоплатин – 500 мг/м<sup>2</sup> (12 мг/кг) внутривенно в 5-й день.

#### Химиотерапия второй линии (противорецидивная).

Ифосфамид 1,8 г/м<sup>2</sup> (при массе тела до 12 кг – 60 мг/кг) внутривенно в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й дни.

Доксорубин 20 мг/м<sup>2</sup> (при массе тела до 12 кг – 1 мг/кг) внутривенно во 2-й и 4-й дни.

Винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (в возрасте до 36 месяцев – 0,05 мг/кг) внутривенно в 1-й, 8-й и 15-й дни.

Разовая доза винкристина при расчете на 1 м<sup>2</sup> не должна превышать 2 мг.

**Системная полихимиотерапия должна проводиться в условиях детского онкологического отделения.**

### 7.4. Виды локальной химиотерапии

#### 7.4.1. Суперселективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ)

Широкое применение системной химиотерапии доказало не только ее эффективность, но и наличие различных побочных эффектов, ухудшающих соматический статус больного и нарушающих режим проведения химиотерапии, что негативно сказывалось на эффективности лечения. В связи с этим разработка локальных методов подведения цитостатиков непосредственно к опухолевому очагу являлась очень актуальной проблемой. В начале 2000 годов американскими учеными (Abramson D., 2005) был возрожден и усовершенствован метод **интраартериального** введения препарата, предложенный в 1987 году японскими врачами. Метод заключается в введении с помощью супертонкого катетера цитостатика Мелфалана через бедренную и внутреннюю сонную артерию прямо в устье глазной артерии после предварительной каротидной ангиографии внутренней сонной артерии для определения сосудистой анатомии. Наши исследования (2013 год) доказали эффективность СИАХТ при резистентных опухолях с экзофитным характером роста, локализирующихся в постэкваториальной зоне. Доза Мелфалана варьирует в зависимости от возраста и веса ребенка, формы РБ (от 2,5 до 7 мг). Однако оказалось, что при эндофитном характере роста эта высокотехнологичная методика малоэффективна.

#### Показания для проведения СИАХТ

1. Резистентные формы РБ как альтернатива ДЛТ и энуклеации (при недостаточной эффективности СХТ).
2. Экзофитный характер роста.
3. Постэкваториальная локализация.

#### Осложнения и побочные эффекты СИАХТ

1. Транзиторный отек и гиперемия век разной степени выраженности.
2. Транзиторная инъекция конъюнктивы глазного яблока.
3. Кратковременная анизокория.
4. Спазм ЦАС.
5. Тотальная отслойка сетчатки.
6. Экзофтальм.
7. Синдром «верхушки орбиты».
8. Девиация глаза.
9. Атрофия ДЗН.
10. Хориоретинальная атрофия.
11. Инсульты и инфаркты ЦНС.

**Процедура должна проводиться в условиях рентгенхирургической операционной отделения интервенционной радиологии.**

#### 7.4.2. Интравитреальная химиотерапия (ИВХТ)

Попытки ИВХТ цитостатиками с целью разрушения внутриглазной опухоли проводились еще в конце прошлого столетия. Однако только с появлением новых цитостатиков стало возможным решение этой проблемы. В настоящее время метод применяется во всех специализированных центрах лечения РБ в мире.

Методика: предпочтительно использовать тонкие иглы: 30 или 32G. Место инъекции: через плоскую часть цилиарного тела. Используется цитостатик Мелфалан в дозировках от 16 до 25 мкг на 1 курс. В зависимости от эффекта можно проводить несколько курсов, как правило, не менее 3-х, с периодичностью 1 раз в 3–4 недели.

#### Показания

1. Эндофитный характер роста опухоли с проретинальными и диффузными отсевами в стекловидное тело.
2. Появление новых ретинальных очагов и отсевов на фоне лечения.

**Осложнения:** хориоретинальная дистрофия различной степени вплоть до атрофии, кольцевидное помутнение задней капсулы хрусталика, фтизис глазного яблока, слепота.

**В 2013 году впервые в России создан и утвержден трехсторонний объединенный протокол** между исследовательскими центрами органосохраняющего лечения РБ, как первый шаг в создании мультицентровой модели изучения и лечения РБ (НИИ ДОГ РОНЦ им. Блохина, Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова).

#### ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РБ ГРУППЫ – В

Протокол лечения детей с двухкомпонентной системной химиотерапией препаратами карбоплатин + винкристин с ранним подключением локальной терапией (ЛокТ).

Основание – создание безопасной и эффективной программы лечения, снижающей токсичность и риск отдаленных последствий, в том числе вторых опухолей. Исключение этопозид из схемы лечения сокращает риск развития системных осложнений, в том числе лейкоза. Бессобытийная выживаемость не меньше 80%.

После 3-го курса при положительной динамике и уменьшении параметров опухоли для окончательного разрушения опухоли используется один из методов локального хирургического лечения.

Пациенты с прогрессирующей опухолью, подтвержденной при централизованном пересмотре, должны получать стандартное лечение, включающее энуклеацию или дистанционную лучевую терапию.

Назначение второй линии системной или локальной химиотерапии при прогрессии или отсутствии эффекта на предложенное лечение должно обсуждаться с куратором в том или ином учреждении на основании утвержденного договора, однако в этом случае пациент выходит из протокола.

#### ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РБ ГРУПП С И D

Использование трехкомпонентной системной химиотерапии препаратами винкристин + этопозид + карбоплатин и локальной (внутриартериальной в глазную артерию с и без интравитреальной) химиотерапии Мелфаланом в комбинации с ЛокТ.

**Основание** – создание безопасной и эффективной программы лечения менее перспективной для органосохраняющего лечения группы пациентов, путем интенсификации комбинированного системного и локального воздействия химиотерапии в сочетании с ЛокТ, без использования ДЛТ.

**Несостоятельным протокол будет признаваться** при необходимости назначения дополнительной химиотерапии, не входящей в данный протокол, дополнительной ДЛТ и/или энуклеации глаза с распространением опухоли Группы С/D. Появление новых опухолевых очагов на сетчатке и/или краевой продолженный рост старых очагов, которые можно успешно лечить с помощью только лазера, либо только криотерапии или только брахитерапии, не будут рассматриваться в качестве неудачи протокола. При выходе из протокола из-за несостоятельности последнего, пациент будет получать лечение в соответствии с рекомендациями куратора соответствующего учреждения в зависимости от вида предполагаемого лечения.

#### ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РБ ГРУППЫ E

Только энуклеация с коррекцией дальнейшего лечения в зависимости от патоморфологического исследования.

#### 7.5. Хирургическое лечение

##### 7.5.1. Ликвидационные методы лечения

**Энуклеация** является методом выбора при далекозашедших РБ.

##### Показания к энуклеации

1. Массивное поражение сетчатки и стекловидного тела.
2. Вторичная глаукома.
3. Прорастание опухоли в переднюю камеру.
4. Гемофтальм.
5. Отсутствии экстраокулярного роста опухоли.

Основным условием правильного проведения энуклеации является:

- исключение грубой тракции глазного яблока с целью профилактики метастазирования;
- пересечение зрительного нерва на расстоянии не менее 15 мм от заднего полюса глаза;
- коагуляция дистального отдела зрительного нерва при макроскопическом выявлении прорастания опухоли;
- формирование подвижной культи;
- протезирование конъюнктивальной полости в конце операции.

**Экзентерация** орбиты производится при прорастании опухоли в орбиту с формированием крупного узла и инфильтрации окружающих тканей.

##### 7.5.2. Локальные методы органосохраняющего лечения

**Разрушающая лазеркоагуляция** – опухоль до 1,5 мм и диаметром 6 мм.

**Транспуиллярная термотерапия** основана на использовании ультразвукового, микроволнового или инфракрасного облучения. Цель метода: довести температуру в опухоли до 41–47° с помощью диодного лазера при экспозиции 60 сек. Метод эффективен при центральной локализации опухоли с проминенцией не более 2,5 мм, диаметр – 10мм и мультифокальным характере роста.

**Криодеструкция** осуществляется при преэкваториальной локализации РБ жидким азотом с температурой на поверхности криоаппликатора -196°. Криоаппликации наносят черепицеобразно с экспозицией 40–60 сек до появления ледяной сферы в зоне опухоли. Проминенция опухоли не должна превышать 3–4 мм.

#### 7.5.3. Лучевые методы лечения

**Брахитерапия** – локальное облучение опухоли с помощью подшивания к склере радиоактивного офтальмоаппликатора (стронций-96, рутений-106). **Показания** к брахитерапии: толщина опухоли не более 5–6 мм, диаметр – не более 12–14 мм. Условием успешной брахитерапии является правильный расчет дозы облучения, которая должна составлять 80–100 Гр на вершину опухоли при использовании рутения-106 и 120 Гр при использовании стронция-96.

**Наружное облучение глаза и орбиты** используется при экстрабульбарном росте РБ, рецидиве опухоли в орбиту и рецидивирующем диффузном характере роста РБ. Наиболее серьезным осложнением является развитие вторичных опухолей в зоне облучения, частота которых увеличивается прямо пропорционально времени, прошедшему после облучения. К локальным осложнениям относятся деформация орбиты и лицевого скелета, вторичная катаракта, симблефароны, атрофия и субатрофия глазного яблока.

При **отсутствии лечения** опухоли – **летальный исход**. Смерть наступает в результате прорастания в головной мозг с разрушением его структур, а также гематогенного метастазирования в другие органы. Органами-мишенями РБ являются головной мозг, кости, костный мозг. При адекватном лечении в специализированных центрах с применением многофакторного комбинированного лечения общая 5-летняя выживаемость при монокулярной форме РБ составляет 95%, а при бинокулярной форме 90%.

Выживаемость при своевременном и адекватном лечении при монокулярных формах РБ составляет 99%, при бинокулярных – 95%.

#### 8. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

##### 8.1. Монокулярная РБ

##### А. При первичной энуклеации:

- каждые 3 месяца с целью контроля течения заболевания в течение года после энуклеации;
- каждые 6 месяцев в течение 2-го и 3-го года и далее 1 раз в год – пожизненно;
- при семейной форме РБ и выявленной генетической мутации – каждые 4 месяца на 2-м году наблюдения, каждые 6 месяцев с 3-го по 5-й год наблюдения. Далее 1 раз в год – пожизненно.

##### Б. Органосохраняющее лечение:

- поднаркозный осмотр 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.

##### 8.2. Бинокулярная РБ

Поднаркозный осмотр каждые 1–3 месяца до 3-х лет наблюдения от окончания лечения, 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.

Дети с любой формой РБ с **диспансерного учета не снимаются**.

После достижения возраста 18 лет переводятся на диспансерное наблюдение во взрослое отделение.

При решении пациента создать семью и иметь детей должна быть обязательная консультация генетиков с проведением пренатальной диагностики. В случае наличия семейных форм РБ необходимо предложить ЭКО.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно констатировать, что РБ более не является инкурабельным заболеванием. Залогом успеха лечения этого грозного заболевания является ранняя диагностика опухоли и многофакторное комбинированное воздействие с использованием системной химиотерапии, локальных хирургических и химиотерапевтических методов на опухолевые очаги. Это позволяет сохранить не только жизнь ребенка, но и орган зрения. В свою очередь сохранение зрения позволяет гарантировать нормальное психофизиологическое развитие маленького пациента, избежать развития у него комплекса неполноценности, адаптироваться к окружающей среде и стать полноценным гражданином.