



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Интраокулярная ретинобластома

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **C69.2**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Дети**

Пересмотр не позднее: **2022**

ID: **71**

Разработчик клинической рекомендации

- **Общероссийская общественная организация "Ассоциация врачей-офтальмологов"**
- **Национальное общество детских гематологов, онкологов**
- **Общероссийская общественная организация "Российское общество детских онкологов"**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

Список сокращений

^{99}Tc – радиофармпрепарат технеция [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] (99-т-пирофосфат)

^{67}Ga – галлия [^{67}Ga] цитрат

ауто-ГСК – аутогемопоэтические стволовые клетки

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

БТ - Брахитерапия

АСТ - Аспаргатаминотрансфераза

ВГД – внутриглазное давление

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

в\в - внутривенно

ВХТ – высокодозная химиотерапия

ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Гр\дл – грамм на децилитр

ДЗН – диск зрительного нерва

ДН – динамическое наблюдение

ИВХТ- интравитреальная химиотерапия

л/м² – литр на квадратный метр

л/м²/сут. – литр на квадратный метр в сутки

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛокТ- локальная офтальмологическая терапия

ЛокХТ-локальная химиотерапия

ЛПУ - лечебно-профилактическое учреждение

ЛТ – дистанционная лучевая терапия

м² – метр квадратный

мг – миллиграмм

мг/кг – миллиграмм на килограмм

мг/м² – миллиграмм на метр квадратный

МКБ – международная классификация болезней

мкл – микролитр

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ - общая выживаемость

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПР – полная ремиссия

ПЭ – полный эффект

ПХТ – полихимиотерапия

РБ – ретинобластома

РЛИ ЗН – ретроламинарная инвазия зрительного нерва

РКТ – рентгеновская компьютерная томография

РОДО – Российское общество детских онкологов

СИАХТ- селективная интраартериальная химиотерапия

СЛ – симптоматическое лечение

СОД – суммарная очаговая доза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЛ – хирургическое лечение

ЦАС- центральная артерия сетчатки

ЦНС – центральная нервная система

ЧР - частичная ремиссия

ЩФ – щелочная фосфатаза

G- единица измерения диаметра иглы

Термины и определения

Безрецидивная выживаемость (БРВ) – от момента наступления ремиссии до момента возникновения рецидива.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) – от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от причины, приведшей к ней.

Брахитерапия (БТ) – локальное облучение опухоли офтальмоаппликатором с радиоактивным веществом (стронций-96 или рутений-106)

Интравитреальная химиотерапия (ИВХТ) – введение химиопрепарата в стекловидное тело.

Интраокулярная форма ретинобластомы – опухолевое поражение не выходит за пределы глаза.

Криодеструкция – локальное разрушение опухоли с помощью низких температур

Локальная офтальмологическая терапия (ЛокТ) – локальные методы разрушения внутриглазной опухоли.

Мультимодальное лечение – различные методы воздействия на опухоль, выбор которых зависит от следующих факторов: стадии заболевания каждого глаза, возраста, наследственности, гистологических критериев и их характеристик при удалении глаза.

Общая выживаемость (ОВ) – от начала лечения до окончания исследования или смерти пациента.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – неинвазивный способ исследования тонких слоев кожи, слизистых оболочек, а также зубных и глазных тканей, основанный на применении инфракрасного излучения с длиной волны около 1 мкм с целью измерения задержки луча, отражаемого от исследуемой ткани.

Полная ремиссия (ПР) — отсутствие признаков опухолевого роста в течение 4 нед. после достижения полного эффекта

Полный эффект (ПЭ) — отсутствие признаков опухоли по данным лабораторных и инструментальных методов обследования.

Прогрессирование – появление нового опухолевого очага и/или рост первичного опухолевого очага, метастатических очагов чем, на 25%.

Прогрессия в виде метастазов - метастазирование РБ в кости, костный мозг, лимфатические узлы, головной мозг и/или другие органы вне глазного яблока.

Прогрессия локальная – повторный рост опухоли на том же месте и/или появление на сетчатке новых очагов, для лечения которых возможно применение методов локальной терапии

офтальмологической терапии (криодеструкция, лазерная терапия, брахитерапия).

Прогрессия по сетчатке - повторное разрастание опухоли на том же месте и/или появление на сетчатке новых очагов, для лечения которых невозможно применение методов локальной офтальмологической терапии (криодеструкция, лазерная терапия, брахитерапия).

Прогрессия по стекловидному телу – повторный рост опухоли с распространением на новые участки стекловидного тела.

Прогрессия экстраокулярная – повторный рост опухоли с вовлечением зрительного нерва и/или орбиты.

Селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) – инфузия химиопрепарата в глазную артерию или коллатеральные ветви наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока.

Стабилизация болезни - отсутствие роста опухоли на сетчатке и/или активной опухоли в стекловидном теле, а также отсутствие данных за появление новых очагов.

Субретинальная прогрессия – повторный рост опухоли с распространением на новые участки субретинального пространства.

Тип I ответа опухоли на органосохраняющее лечение – полное замещение опухолевых очагов кальцинатами.

Тип II ответа опухоли на органосохраняющее лечение – частичное замещение опухолевых очагов кальцинатами.

Тип III ответа опухоли на органосохраняющее лечение – частичное замещение опухолевых очагов плоскими хориоретинальными рубцами.

Тип IV ответа опухоли на органосохраняющее лечение – полное замещение опухолевых очагов плоскими хориоретинальными рубцами или аваскулярными линейными белыми участками глиоза.

Транспупиллярная термотерапия – локальное разрушение опухоли лазером

Частичная ремиссия (ЧР) – сокращение размеров опухолевых очагов более чем, на 50%, при отсутствии новых.

Экзентерация орбиты – операция, при которой удаляют единым блоком все содержимое глазницы вместе с опухолью, веками и надкостницей, выстилающей стенки орбиты.

Экстраокулярная форма ретинобластомы – опухолевое поражение выходит за пределы глаза или имеются метастазы.

Энуклеация глаза – операция, при которой удаляют глаз с участком зрительного нерва длиной не менее 15 мм.

Электрофизиологическое исследование – комплекс высокоинформативных методов исследования функций сетчатки, зрительного нерва, зрительных путей и зрительных областей коры головного мозга. Методы основаны на регистрации электрического ответа на специфический световой стимул.

1. Краткая информация

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ретинобластома (РБ) – злокачественная опухоль оптической части сетчатки (внутренней оболочки глаза), одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей глаз у детей [1,2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

РБ имеет нейроэктодермальное происхождение. 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 [3,4]. Наследственная РБ встречается у большинства детей с двусторонней РБ и у 15% детей с односторонней формой заболевания. Для возникновения злокачественной трансформации клетки необходима мутация второго аллеля гена *RB1*. Она происходит в одной или нескольких клетках сетчатки глаза, но в течение жизни пациента мишенью возникновения второй мутации могут быть и другие соматические клетки, что увеличивает риск развития вторых злокачественных опухолей, таких как остеосаркома, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак половых органов, лимфолейкоз [5,6].

Спорадическая форма РБ 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 [5].

В редких случаях у детей со структурными мутациями в гене *RB1* могут развиваться внутричерепные опухоли, так называемые трилатеральные РБ, при которых двусторонняя РБ сочетается с опухолью шишковидной железы (пинеалобластомой), по гистологическому строению аналогичной РБ. Третья опухоль, помимо локализации в области шишковидной железы, может распространяться и на срединные структуры головного мозга.

Клинически опухоль проявляется спустя 2-3 года после диагностирования двусторонней РБ с признаками интракраниального новообразования. Трилатеральную РБ выявляют у детей первых 4-х лет жизни, при этом признаки внутричерепного поражения могут наблюдаться до появления видимых признаков поражения глаз. Заболевание выявляется в 5 – 10% у детей с бинокулярной РБ, отличается тяжелым течением и высокой смертностью [7].

По характеру роста РБ различают:

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 белосерого 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. При гистологическом исследовании характерным признаком экзофитного роста опухоли является ее инвазия в подлежащую хориоидею и выход за пределы глаза.

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. Иногда часть «хвоста» отсеков фиксирована к сетчатке. Таким образом, основным отличительным признаком эндофитного роста РБ является наличие отсеков в стекловидном теле.

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.

Для витального прогноза наиболее неблагоприятен экзофитный и смешанный рост опухоли, для возможности проведения органосохраняющего лечения – эндофитный.

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

Монокулярная форма РБ наиболее часто развивается у детей в возрасте до 3-х лет (90%). У детей старшей возрастной группы РБ встречается примерно в 10% случаев. К этой группе относятся пациенты, у которых первые признаки заболевания появились в возрасте после 60 мес. Важным аспектом для раннего выявления заболевания является диспансеризация детского населения с обязательной офтальмоскопией и медикаментозным мидриазом каждые 3 мес. на первом году жизни, далее – не реже 1 раза в 6 мес.

Клиническое течение РБ у детей в возрасте старше 60 мес. характеризуется монокулярным поражением со снижением зрения и косоглазием. При этом преобладает вовлечение переднего отрезка глаза с наличием псевдопреципитатов и псевдогипопиона, характерно развитие

вторичной глаукомы и отслойки сетчатки. Такая клиническая картина нередко ошибочно расценивается как увеит, что приводит к необоснованному противовоспалительному лечению, удлиняет сроки начала специализированного лечения, что значительно уменьшает шансы на сохранение глаза и жизни пациента, т. к. может привести к генерализации заболевания [1,5,8].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Удельный вес РБ среди всех злокачественных опухолей у детей составляет 2,5-4,5% и 90 – 95% от всех злокачественных опухолей глаза [2,9]. РБ встречается с частотой 1 на 15000 – 22000 живых новорожденных во всем мире. В 80% случаев это заболевание диагностируется в возрасте до 3 – 4 лет [10]. При одностороннем поражении чаще встречаются запущенные стадии заболевания, как правило, выявляется солитарный очаг опухоли. При односторонней РБ пик заболеваемости отмечается в возрасте 24 – 29 мес., при двусторонней — в первый год жизни, причем поражение парного глаза может развиваться метакронно.

Наследственная РБ чаще представлена мультифокальной и/или двусторонней опухолью и манифестирует в более раннем возрасте – до 12 мес. [3–5,11].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

C69.2 – Злокачественное новообразование сетчатки

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Международная классификация интраокулярной РБ по системе ABC была предложена в Амстердаме в 2001 г. с целью определения возможности и видов органосохраняющего лечения в зависимости от групповой принадлежности РБ, в случае двустороннего поражения – для каждого глаза отдельно.

Классификация ABC (Амстердам, 2001):

Группа А – Малые интратетинальные 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.

Группа С – Дискретные локальные опухоли с локальным опухолевым 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.

Группа D – Диффузно распространенная опухоль с наличием крупных опухолевых масс, множественных разнокалиберных опухолевых отсеков 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.

Группа E - 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.

При стадировании пациентов используется классификация TNM, 7-е издание (2010 г.). При возникновении билатеральных опухолей поражение каждого глаза классифицируется отдельно. Классификация не применима при полной спонтанной регрессии опухоли.

TNM клиническая классификация:

T – первичная опухоль

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T₀ – первичная опухоль не определяется

T₁ – опухоль ограничена сетчаткой (отсутствует распространение опухоли в стекловидное тело, 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)

T₂ – 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: локальное или диффузное опухолевое обсеменение

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.

T_{2b} – массивное опухолевое распространение на стекловидное тело и/или пространство под сетчаткой: обсеменение 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:

- 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.

T₃ – опухоль распространяется на зрительный нерв или глазные оболочки

T₄ – распространение опухоли за пределы глаза

Префикс (m) может добавляться к категории T, указывая множественность опухолей, например, T2(m)

N – регионарные лимфатические узлы

M – отдаленные метастазы

pTNM – патологоанатомическая классификация:

pT_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

pT₀ – первичная опухоль не определяется

pT₁ – опухоль ограничена сетчаткой, стекловидным телом или пространством под сетчаткой. Отсутствует распространение на глазной нерв или сосудистую оболочку

pT₂ – минимальное распространение на глазной нерв или оболочки глаза или ограниченная инвазия в сосудистую оболочку

pT_{2a} – опухоль распространяется по глазному нерву, не прорастая решетчатой пластинки

pT_{2b} – опухоль ограничено распространяется на сосудистую оболочку

pT_{2c} – опухоль распространяется по глазному нерву, не прорастая решетчатой пластинки и ограниченно поражает сосудистую оболочку

pT_3 – выраженное распространение опухоли по глазному нерву или оболочкам глаза, или массивная инвазия в сосудистую оболочку

pT_{3a} – опухоль распространяется по глазному нерву до уровня решетчатой пластинки, но, не достигая линии резекции

pT_{3b} – опухоль массивно распространяется на сосудистую оболочку

pT_{3c} – опухоль распространяется по зрительному нерву до уровня решетчатой пластинки, но не достигает уровня резекции и массивно поражает сосудистую оболочку

pT_4 – распространение опухоли за пределы глаза, включая:

- по глазному нерву до линии резекции;
- через склеру на орбиту;
- на переднюю и заднюю часть орбиты;
- в головной мозг;
- в субарахноидальное пространство зрительного нерва;
- на верхушку орбиты;
- на перекресток зрительных нервов.

pN – регионарные лимфатические узлы – соответствуют N категориям.

pM – отдаленные метастазы

pM_x – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

pM_0 – нет признаков отдаленных метастазов

pM_1 – имеются отдаленные метастазы

pM_{1a} – в костный мозг

pM_{1b} – прочие локализации

TNM 8: Обновленная версия классификации TNM для стадирования РБ, разработанная Американским объединенным комитетом по раку (AJCC), 2018.

Клиническая классификация:

T – первичная опухоль

cTx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

cT0 – первичная опухоль(и) не определяется(ются)

cT1 – интраокулярная опухоль(и) ограничена(ы) сетчаткой с уровнем субретинальной жидкостью не более 5 мм от основания опухоли

cT1a – опухоль(и) меньше или равна(ы) 3 мм в диаметре и располагается(ются) не менее, чем в 1.5мм от ДЗН и макулы

cT1b – опухоль(и) больше 3 мм в диаметре или ближе, чем в 1.5мм от ДЗН и макулы

cT2 – интраокулярная опухоль(и) с отслойкой сетчатки, отсевами в стекловидном теле или субретинальными отсевами

cT2a – уровень субретинальной жидкости более 5 мм от основания опухоли

cT2b – опухоль(и) с отсевами в стекловидном теле и/или в субретинальном пространстве

cT3 – запущенная внутриглазная опухоль(и)

cT3a – с атрофией или субатрофией глаза

cT3b – с массивным опухолевым распространением на плоскую часть цилиарного тела, цилиарное тело, хрусталик, радужку или переднюю камеру

cT3c – повышение внутриглазного давления с неоваскуляризацией и/или с развитием буфтальма

cT3d – гифема или массивное кровоизлияние в стекловидном теле

cT3e – асептическое воспаление орбитальной клетчатки

cT4 – экстраокулярная опухоль с распространением на ткани орбиты, включая зрительный нерв

cT4a – вовлечение ретробульбарной части зрительного нерва или его утолщения по протяжению или вовлечение тканей орбиты, подтвержденное лучевыми методами диагностики

cT4b – экстраокулярная опухоль с клинически доказанным проптозом и опухолью в орбите

N – регионарные лимфатические узлы

cNx – недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов

cN0 – отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

cN1 – доказанное метастатическое поражение предушных, подчелюстных и шейных лимфоузлов

М – отдаленные метастазы

cM0 – нет симптомов или признаков интракраниального или другого дистанционного метастазирования

cM1 – дистанционное метастазирование с гистологическим подтверждением

cM1a – дистанционное метастазирование, (например, с поражением костей, печени), подтвержденное клинически или лучевыми методами диагностики

cM1b – опухоль поражает центральную нервную систему по данным лучевых методов диагностики (исключение: трилатеральная РБ)

pM1 – дистанционные метастазы с гистологическим подтверждением

pM1a – все дистанционные метастазы, подтвержденные гистологическим исследованием

pM1b – гистологическое подтверждение наличия опухоли в паренхиме ЦНС или в ликворе

Н – генетические особенности

Nx – не известно или недостаточно данных для оценки мутации в гене *RBI*

N0 – отсутствие мутаций в гене *RBI*, подтверждено высокочувствительным молекулярно-генетическим анализом крови

N1 – двусторонняя РБ, РБ с внутричерепной срединной эмбриональной опухолью ЦНС (в том числе трилатеральная РБ), пациент с семейной формой РБ или мутация в гене *RBI* подтверждена высокочувствительным молекулярно-генетическим анализом крови

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболевание зачастую протекает бессимптомно и манифестирует, когда опухоль распространяется на центральную часть сетчатки или увеличивается в размерах, влияющих на зрение. Ранним симптомом развития опухоли при её локализации в центральном отделе сетчатки может быть косоглазие. Наиболее распространенным симптомом поздней стадии заболевания является свечение зрачка – лейкокория или симптом «кошачьего глаза», что возникает в результате отражения света от поверхности опухолевого очага. Кроме этого, поздними симптомами заболевания являются: паралитический мидриаз (стойкое расширение зрачка и отсутствие световой реакции), возникающий вследствие вторичной отслойки сетчатки; гемофтальм – кровоизлияние в стекловидное тело; опухоли, распространяющейся до передних отделов стекловидного тела, рубез радужки (патологический рост сосудов – неоваскуляризация – на радужке и в углу передней камеры – пространстве между роговицей и радужкой), при котором сетчатка испытывает недостаток в кислороде, что приводит к

образованию патологических сосудов. Новообразованные сосуды блокируют отток водянистой влаги из глаза, вызывая подъем внутриглазного давления (ВГД), что приводит к развитию вторичной неоваскулярной глаукомы, и, как следствие, к увеличению глаза в размере – буфтальму, при этом наблюдается покраснение и боль в глазу, симптом псевдогипопиона, при прорастании опухоли в орбиту наблюдается экзофтальм [1,9,11,12].

2. Диагностика

Дифференциальная диагностика РБ проводится с передним и задним увеитом различной этиологии, ретинитом Коатса, катарактой, ретинопатией недоношенных и отслойкой сетчатки, глаукомой, кистами стекловидного тела, гемофтальмом, миелиновыми волокнами, колобомой ДЗН, глиомой зрительного нерва.

Как правило, ошибочный диагноз увеита ставится при эндофитном и смешанном характере роста опухоли, когда опухолевые отсевы в стекловидное тело 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, ретинопатии недоношенных, катаракты, как правило, ставят при экзофитном характере роста РБ. Реже встречаются такие ошибочные диагнозы, как глаукома, кисты стекловидного тела, гемофтальм, миелиновые волокна, колобома ДЗН, глиома зрительного нерва и другие.

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор анамнеза врачом детским онкологом и офтальмологом у родителей или законных представителей с целью выявления наследственной предрасположенности, оценки состояния здоровья сиблингов (родных братьев и сестер) [1,5,8,11,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: уточняют течение беременности, родов и состояние здоровья новорожденного, возможное проживание членов семьи в экологически неблагоприятной зоне.

- Рекомендуется установить врачом офтальмологом наличие (отсутствие) лейкокории, косоглазия, паралитического мидриаза, рубеоза радужки, вторичной неоваскулярной глаукомы, буфтальма, покраснения и болей в глазу, симптомов псевдогипопиона, экзофтальма [1,5,11,13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: необходимо установить характерные клинические признаки для ретинобластомы, подробное описание в разделе 1.6 Клиническая картина

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется оценить врачом офтальмологом состояние век, положение глаз и объем их движений, фиксацию взгляда каждого глаза на неподвижном предмете, реакцию зрачка на световой раздражитель, уровень ВГД [1,5,11].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется провести молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене Rb1 в биопсийном (операционном) материале и/или в крови пациенту и всем родственникам пациента первой степени родства (братьям, сестрам, родителям) с целью выявления наследственной природы заболевания [4].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала глазного яблока, его придаточного аппарата, глазницы, удаленных при операции, или иных удаленных органов и тканей с применением гистохимических методов с целью определения типа опухоли и распространенности патологического процесса [14].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется всем пациентам при установлении диагноза и при планировании любого вида лечения неспецифическая лабораторная диагностика, которая *включает в себя общий (клинический) анализ мочи, общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический (с определением содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), Na⁺, K⁺, Ca⁺, Cl⁻), а также коагулограмму [15,16].*

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендуется всем пациентам следующие методы офтальмологической инструментальной диагностики: визометрия, тонометрия, биомикроскопия, сканирование глазного дна с помощью ретинальной камеры, прямая и обратная офтальмоскопия при максимальном мидриазе под общей анестезией с использованием офтальмоскопа *для подтверждения диагноза РБ, уточнения внутриглазного распространения, наличия вторичных осложнений опухолевого процесса, оценки сохранившихся зрительных функций [5,11].*

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется УЗИ глаз всем пациентам *с целью выявления внутриглазных патологических образований, оценки распространенности опухолевого процесса, определения интенсивности обсеменения стекловидного тела (локальное, диффузное), интраокулярной*

локализации патологического образования и его размеров, особенностей кровотока, сохранности оболочек глаза, вторичной отслойки сетчатки, гемофтальма [17,18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *в том числе перед началом каждого курса химиотерапии и лучевой терапии.*

- ОКТ рекомендуется пациентам при РБ групп А и В с целью подтверждения диагноза, дифференциальной диагностики других патологических процессов сетчатки, определения формирования хориоретинального рубца и выявления продолженного или скрытого роста РБ [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Электрофизиологические методы, включающие электроретинографию и регистрацию зрительных вызванных потенциалов коры головного мозга, рекомендуется применять у пациентов с РБ с целью оценки функций сетчатки, зрительного нерва и зрительных областей коры головного мозга после органосохраняющего лечения [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется МРТ орбит и головного мозга с контрастным усилением пациентам с РБ с целью исключения экстраокулярного роста опухоли, трилатеральной РБ, метастазов, второй опухоли и иной патологии ЦНС при первичной диагностике, оценки эффективности лечения в случае экстраокулярного роста опухоли и при диспансерном контроле [11,16,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется выполнить** ультразвуковое исследование глаз и орбит перед началом каждого курса полихимиотерапии или лучевой терапии с целью оценки динамики опухолевого процесса [18].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки пациентам с РБ с целью исключения патологии органов грудной клетки, в том числе метастазов [4,5,11,21].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатических узлов для исключения патологии и метастатического поражения [4,5,11,16].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Рекомендуется при подозрении у пациента с экстраокулярной формой РБ с целью выявления экстраокулярных очагов РБ расширенное обследование, которое включает [5,11,16,21–23]:

- сцинтиграфию с опухолетропными диагностическими радиофармацевтическими средствами полипозиционную (с радиофармпрепаратом технеция 99-т-пирофосфатом [^{99m}Tc] для костей и с галлия [^{67}Ga] цитратом (^{67}Ga) для мягких тканей) (для пациентов старше 1 года);
- рентгенографию костей с очагами патологического накопления ^{99}Tc ;
- спинномозговую пункцию с последующим цитологическим исследованием спинномозговой жидкости;
- Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции (не менее, чем из 2-х точек) с последующим цитологическим исследованием мазка костного мозга (миелограмма) (по 3 образца из каждой точки);
- пункционную биопсию всех доступных пункции опухолевых очагов с последующим цитологическим исследованием микропрепарата пунктатов опухолей.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендуется консультация врача-генетика на этапе первичной диагностики пациенту и всем родственникам первой степени родства [4,5,11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Рекомендуется комплексное молекулярно-генетическое обследование пациентам и родственникам первой степени родства при выявлении герминальной мутации у пациентов [24].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: Комплексное молекулярно-генетическое обследование включает: методы таргетного высокопроизводительного параллельного секвенирования ДНК для поиска точковых мутаций и коротких инсерций/делеций; мультиплексную амплификацию лигированных зондов (MLPA) для выявления протяженных делеций в гене *RBI*.

3. Лечение

Тактика лечения зависит от возраста пациента, стадии заболевания, размера и локализации опухоли, характера роста опухоли, наличия одно- и двустороннего поражения, вторичных осложнений опухолевого процесса (атрофия или субатрофия глаза, катаракта, повышение внутриглазного давления с неоваскуляризацией радужки и/или с развитием буфтальма; гифема; гемофтальм; псевдогипопион), наследственности.

Лечение РБ должно быть мультидисциплинарным: для принятия решения о назначении химиотерапии пациент должен быть консультирован врачом-детским онкологом, для принятия решения о назначении транспупиллярной термотерапии или криодеструкции или брахитерапии необходима также консультация врача-офтальмолога, для назначения и проведения лучевой терапии – врача-радиолога.

3.1 Органосохраняющее лечение интраокулярной РБ

- Пациентам с интраокулярной РБ группы А рекомендуется локальная офтальмологическая терапия (ЛокТ) с целью разрушения внутриглазной опухоли [25,26].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: данной категории пациентов полихимиотерапия (ПХТ) не рекомендуется. Методы ЛокТ (криотерапия, термотерапия, лазеротерапия) эффективны при лечении пациентов с опухолями небольшого размера, но менее эффективны в лечении распространенных процессов.

- Рекомендуется пациентам с РБ группы В до 6 курсов двухкомпонентной системной ПХТ в комбинации с ЛокТ или до 3 курсов селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) [21,27–30].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: к данной группе относят пациентов с односторонней РБ – опухоль(ли) группы В в одном глазу; двусторонней РБ – опухоль(ли) группы В в обоих глазах; двусторонней РБ – опухоль группы А в одном глазу и опухоль(ли) группы В в другом глазу; двусторонней РБ – опухоль группы Е в удаленном глазу и опухоль(ли) группы В в оставшемся глазу на момент энуклеации более пораженного глаза с гистологическими факторами стандартного риска. Рекомендуется согласовывать назначение ПХТ с врачом – детским онкологом детских онкологических клиник.

Двухкомпонентная системная ПХТ (продолжительность 1 курса 21 день) [29]:

#Винкристин** – 0,05 мг/кг в/в в 1-й день (здесь и далее – разовая доза винкристина** не должна превышать 2 мг);

*#Карбоплатин** – 560 мг/м² в/в в 1-й день (для детей тяжелее 12 кг) или 18,7 мг/кг (для детей легче 12 кг [31]).*

Для оценки ответа на системную ПХТ пациентам проводится один курс химиотерапии по описанной выше схеме без дополнительного локального лечения. После первого курса выполняется офтальмоскопия с оценкой эффекта, что повторяется не реже, чем через каждые 2 курса лечения. Всего назначается до 6 курсов. Начиная со 2-го курса системная ПХТ после 2 курса сочетается с дополнительным локальным лечением. ЛокТ (криодеструкция, лазерное лечение, брахитерапия) проводится в офтальмологических отделениях онкологического профиля [27].

*Для первичной СИАХТ используется от 3 до 7,5 мг #мелфалана** для каждого глаза в возрастных дозировках [28,30].*

- Пациентам с отсутствием регрессии или при внутриглазной прогрессии опухоли на фоне лечения рекомендуется ЛокХТ чередовать с ЛокТ [32].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Пациентам с продолжающейся внутриглазной прогрессией опухоли после использования ПХТ, ЛокХТ и ЛокТ, не позволяющей повторно применять органосохраняющие методы лечения из-за угрозы экстраокулярного распространения опухоли, рекомендуется стандартное лечение, включающее энуклеацию глаза [32–34].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении второй линии системной ПХТ при прогрессии или отсутствии эффекта на проведенное лечение [35].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется до 6 курсов трехкомпонентной ПХТ или 3 курса СИАХТ в среднем для лечения каждого глаза пациентам с интраокулярной РБ групп С и Д [36].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *к данным группам относят пациентов с одно- и двусторонней РБ, у которых, как минимум, в одном глазу отмечается распространение опухоли в соответствии с классификацией для групп С или D, подтвержденная в ходе офтальмологического осмотра, проведенного не позднее трех недель до момента включения в исследование. Пациентам может быть проведена энуклеация одного глаза, если опухоль во втором глазу имеет распространение, характерное для групп С или D, при этом в анамнезе у пациентов отсутствует химио- или лучевая терапии. Лечение показано пациентам, у которых выявлены патоморфологические критерии стандартного и среднего риска в удаленном глазу.*

Трехкомпонентная системная ПХТ [7]:

- #Винкристин** — 1,5 мг/м² в/в в 1-й день;
- #Этопозид** — 150 мг/м² в/в в 1 -й и 2-й дни;
- #Карбоплатин** — 560 мг/м² в/в в 1-й день.

Пациентам в возрасте до 36 мес. дозу рассчитывают на 1 кг массы тела:

#винкристин** — 0,05 мг/кг, #карбоплатин **— 18,6 мг/кг, #этопозид** — 5 мг/кг

ЛокТ могут быть впервые проведены после завершения 2 курса системной ПХТ (с 21 по 28 день) до локальной химиотерапии (ЛокХТ). Со 2 по 4 курсы системной ПХТ, сочетающиеся с локальной химиотерапией, ЛокТ проводится перед ЛокХТ.

Брахитерапия и криодеструкция не должны проводиться одновременно с селективной интраартериальной химиотерапией (СИАХТ), а также менее, чем за 1 мес. до или после СИАХТ. При первичной СИАХТ без применения трехкомпонентной ПХТ используется от 3 до 7,5 мг #мелфалана** для каждого глаза в зависимости от возраста [28,30].

Процедура СИАХТ должна проводиться в условиях медицинского учреждения федерального уровня в рентгенхирургической операционной отделения интервенционной радиологии с использованием современного анестезиологического пособия не ранее 21 дня и не позднее 28 дня от момента начала предыдущего курса полихимиотерапии. Лазерное лечение может сочетаться с ЛокХТ. При необходимости ЛокТ и ЛокХТ повторяется.

- Рекомендуется назначение второй линии системной ПХТ химиопрепаратами, широко используемыми в лечении пациентов с детскими солидными опухолями, в том числе РБ в случае прогрессии (рецидиве) или отсутствии эффекта на проведенное лечение в случае невозможности ЛокХТ, а также после энуклеации в соответствии с гистологическими критериями среднего и высокого риска [21].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Перечисленные ниже препараты используются в практике лечения пациентов с РБ.

Вторая линии ПХТ:

- #Ифосфамид** 1,8 г/м² (при массе тела до 12 кг – 60 мг/кг) в/в в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни
- Доксорубицин** 20 мг/м² (при массе тела до 12 кг – 1 мг/кг) в/в во 2 и 4-й дни
- #Винкристин ** 1, 5 мг/м² (в возрасте до 36 месяцев – 0,05 мг/кг) в/в в 1, 8 и 15-й дни.

- Селективную интраартериальную химиотерапию (СИАХТ) в составе трехкомпонентной ПХТ рекомендуется проводить не ранее, чем после 1 курса системной ПХТ [35].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: СИАХТ позволяет минимизировать системное воздействие химиотерапии на организм, при этом в опухоли достигается высокая концентрация химиопрепаратов.

- Рекомендуется применять СИАХТ при первичных интраокулярных РБ групп В, С, D, а также при рецидивных и резистентных интраокулярных РБ в качестве альтернативы ЛТ и энуклеации [28,35,37–44].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: при резистентных и рецидивных интраокулярных РБ при СИАХТ применяются два и более химиопрепарата (#мелфалан**, #карбоплатин**) - при отсутствии вторичных осложнений опухолевого процесса: атрофия или субатрофия глаза; катаракта; повышение внутриглазного давления с неоваскуляризацией радужки и/или с развитием буфтальма; гифема; гемофтальм; псевдогипопион.

В каждом случае возможность проведения СИАХТ определяется после консультации врача - офтальмолога и врача - детского онколога, методику доставки химиопрепарата к опухоли определяет врач-радиолог или врач-радиотерапевт.

Существуют две методики проведения СИАХТ:

1. Микрокатетерная техника – суперселективная катетеризация с помощью микрокатетера глазной артерии/коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока;
2. Микробаллонная техника – с помощью специального окклюдера внутрисосудистого производится временная остановка кровотока в бассейне внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной (левой или правой) артерии с введением химиопрепарата проксимальнее окклюдера.

Возможные осложнения и побочные эффекты:

1. Транзиторный отек и гиперемия век разной степени выраженности;
2. Транзиторная инъекция конъюнктивы глазного яблока;
3. Кратковременная анизокория;
4. Спазм центральной артерии сетчатки (ЦАС);
5. Тотальная отслойка сетчатки;
6. Экзофтальм;
7. Синдром «верхушки орбиты»;
8. Девияция глаза;
9. Атрофия ДЗН;
10. Хориоретинальная атрофия;
11. Острое нарушение мозгового кровообращения.

- Интравитеральная химиотерапия (ИВХТ) рекомендуется при эндофитном и смешанном характере роста опухоли, с отсевами в стекловидном теле, а также при появлении новых ретинальных очагов и отсевов в стекловидном теле на фоне и по окончании лечения [35,45,46].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: ИВХТ – введение химиопрепарата в стекловидное тело проводится в медицинском учреждении федерального уровня в условиях операционной отделения офтальмоонкологического профиля. Осложнения: хориоретинальная дистрофия различной степени вплоть до атрофии, кольцевидное помутнение задней капсулы хрусталика, снижение остроты зрения

3.2. Лечение детей с односторонней РБ после первичной энуклеации

- Рекомендуется определение критериев гистологического риска для планирования лечения в случае энуклеации глаза, поскольку они являются основными факторами прогноза при первичном удалении глаза у пациентов группы Е (табл. 1) [25,35,47–53].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии:

Таблица 1 – Гистологические критерии и их характеристики

Группа риска	Критерии и их характеристики
Стандартный риск	Отсутствие или минимальная опухолевая инвазия хориоидеи или преламинарная инвазия зрительного нерва
Средний риск	Опухолевая инвазия передней камеры глаза, радужки, цилиарного тела, массивная инвазия хориоидеи, интра- и ретроламинарная опухолевая инвазия зрительного нерва
Высокий риск	Инвазия опухолью линии резекции зрительного нерва и экстрасклеральное распространение опухоли

- В случае выявления гистологических факторов стандартного риска рекомендуется диспансерное наблюдение пожизненно [35]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: адьювантная ПХТ не целесообразна при стандартном риске.

- Пациентам из группы среднего риска с опухолевой инвазией передней камеры глаза, радужки, цилиарного тела, массивной инвазии хориоидеи, интра- и ретроламинарной опухолевой инвазией зрительного нерва рекомендуются 6 циклов адьювантной ПХТ [49].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: используются препараты #винкристин** (1,5 мг/м² (не более 2 мг), день 1), #этопозид** (150 мг/м², дни 1, 2) и #карбоплатин** (560 мг/м², день 1), цикл 21 день. Пациентам в возрасте до 36 мес. дозу рассчитывают на 1 кг массы тела: #винкристин** — 0,05 мг/кг, #карбоплатин **— 18,6 мг/кг, #этопозид** — 5 мг/кг

- Рекомендуется дополнить адъювантную ПХТ в послеоперационном периоде ЛТ на орбиту в случае ретроламинарной опухолевой инвазии [35].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется пациентам группы высокого риска с экстрасклеральным распространением опухоли рекомендуется дополнить адъювантную ПХТ в послеоперационном периоде ЛТ на орбиту [35].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется пациентам группы высокого риска с *инвазией опухолью линии резекции зрительного нерва* рекомендуется дополнить лечение вторичной прехизмальной резекцией зрительного нерва после 2 курсов адъювантной ПХТ с ЛТ на орбиту и 2 курсами адъювантной ПХТ в послеоперационном периоде [15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Схема ПХТ для группы высокого риска [15,21,54]:

1. циклофосфамид** 400 мг/м²/день (при весе до 12 кг – 13 мг/кг массы тела), дни 1-5, в/в капельно в 200 мл раствора 0,9% натрия хлорида** за 1 час;
2. #карбоплатин** 500 мг/м²/день (при весе до 12 кг – 12 мг/кг массы тела), день 5, в/в капельно в 400 мл раствора 0,9% натрия хлорида** за 6 часов;
3. #этопозид** 100мг/м²/день (при весе до 12 кг - 3,3мг/кг массы тела), дни 1-5, в/в капельно в 200 мл раствора 0,9% натрия хлорида** или 5% раствора декстрозы** за 1 час;
4. месна** – 400 мг/м²/день, дни 1-5, в/в капельно.

Каждый курс ПХТ должен начинаться не позднее 21-28 дня от начала предыдущего.

Прехиазмальная резекция зрительного нерва должна выполняться в медицинском учреждении федерального уровня в отделении нейроонкологического профиля.

В клиническом анализе крови на момент начала очередного курса ПХТ уровень лейкоцитов должен быть $> 2,0 \times 10^9$ /л, тромбоцитов $> 75 \times 10^9$ /л. Если уровень тромбоцитов или лейкоцитов ниже, то начало очередного курса ПХТ откладывают до восстановления показателей крови.

3.5 Хирургическое лечение

- Рекомендуется выполнение первичной энуклеации с эндопротезированием анофтальмической орбиты при запущенной внутриглазной РБ (группа Е) и отсутствии экстраокулярного роста опухоли с наличием следующих показаний: атрофия или субатрофия глаза; массивное опухолевое распространение на плоскую часть цилиарного тела, цилиарное

тело, хрусталик, радужку или переднюю камеру; повышение внутриглазного давления с неоваскуляризацией и/или с развитием буфтальма; гифема или гемофтальм [55].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Отсутствие экстраокулярного распространения опухоли за пределы глаза, в том числе по орбитальной и/или интракраниальной части зрительного нерва, необходимо подтверждать МРТ орбит и головного мозга с внутривенным контрастированием.*

- Прехиазмальная резекция зрительного нерва рекомендуется: при наличии опухолевых клеток в крае резекции зрительного нерва после первичной энуклеации у пациентов с интраокулярной РБ; при опухолевой инфильтрации по данным МРТ с контрастным усилением на всем протяжении орбитальной и/или интракраниальной части зрительного нерва вплоть до хиазмы [56].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *Данный вид операции включает в себя пересечение зрительного нерва у хиазмы с целью удаления его интракраниальной и интраорбитальной части и должен выполняться после предварительной ПХТ и в условиях нейроонкологического отделения медицинского учреждения федерального уровня.*

- Транспупиллярная термотерапия (термотерапия новообразований сетчатки, сосудистой оболочки глаза, А22.26.015) – разновидность лазерного лечения – рекомендуется при толщине опухоли не более 3,0 мм, в том числе при мультифокальном характере роста [8,11,26,54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Криодеструкция - воздействие низкими температурами (холодом) на место расположения очага РБ рекомендуется при экваториальной локализации опухоли толщиной не более 4 мм [8,11,26,54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Брахитерапия - локальное облучение опухоли с помощью подшивания к склере радиоактивного офтальмоаппликатора (стронций-90, рутений-106) рекомендуется при толщине опухоли не более 6 мм [8,11,26,54,57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *доза на вершину опухоли при использовании рутения-106 должна составлять не менее 80 – 90 Гр, при использовании стронция-96 – не менее 120 Гр.*

3.6 Дистанционная лучевая терапия (ЛТ)

- ЛТ рекомендуется пациентам в случае выявления после энуклеации глаза ретроламинарной опухолевой инвазии зрительного нерва, экстрасклерального распространении опухоли и/или наличия клеток опухоли в крае резекции зрительного нерва [25,58].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: целесообразно использование фотонного облучения линейных ускорителей (6 МэВ), но могут применяться и гамма-терапевтические установки – Со60 (1,25 МэВ).

Рекомендованные дозы облучения: пациентам из групп среднего риска с ретроламинарным ростом опухоли и высокого риска ЛТ на область орбиты проводится в сроки, не превышающие 1 мес. после хирургического лечения, с использованием 25 ежедневных фракций разовыми очаговыми дозами (РОД) 2 Гр, 5 раз в неделю, что в суммарно очаговой дозе (СОД) составляет 50 Гр.

3.7 Сопроводительная терапия

- Рекомендуется установка всем пациентам порт-системы или центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену (перед началом первого курса ПХТ), удаление центрального венозного катетера не позднее, чем через 6 мес. после его установка [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Рекомендуется применение блокаторов серотониновых 5НТ3-рецепторов (код АТХ А04АА) для контроля тошноты и рвоты, возникающих на фоне ПХТ [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Ондансетрон** эффективен при назначении в дозе 0,15 мг/кг за 30–60 минут до начала ПХТ. При проведении ПХТ средней эметогенности требуется его назначение три раза в сутки у детей с возраста старше 1 мес.*

- Рекомендуется облучение продуктов крови в дозе 25-30 Гр [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *При условии использования лейкоцитарных фильтров или получения тромбоконцентрата на сепараторах, снабженных лейкоцитарными фильтрами или ловушками, облучение компонентов крови можно не проводить. Трансфузия компонентов крови осуществляется без учета цитомегаловирусного статуса доноров и реципиентов.*

- Рекомендуется за 24 часа до начала ПХТ гидратация растворами, влияющими на водно-электролитный баланс (В05ВВ) [15].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Объем инфузионной терапии на протяжении проведения ПХТ и в течение 2-4 дней после ее окончания должен быть равномерно распределен на 24 часа и составлять 3 л/м²/сутки поддерживается. При необходимости назначается фуросемид или другие диуретики в стандартных дозах. При слабой выраженности интоксикации и стабильного состояния пациента объем может быть в дальнейшем уменьшен до 2-2,5 л/м²/сутки.

- Рекомендуется назначение антибактериальных лекарственных препаратов при фебрильной нейтропении [16].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

4. Реабилитация

- Рекомендуются следующие реабилитационные мероприятия при выполнении энуклеации глаза: первичное эндопротезирование анофтальмической орбиты после энуклеации глаза и наружное глазное протезирование [59].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

	1	3	6	9	12	16	20	24	30	36	42	48	54	60	Пожизненно 1 раз в год
Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Офтальмологическое обследование медикаментозным мидриазом применением ретиальной камеры	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
УЗИ глаз и орбит	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
МРТ орбит и глаз с в\в контрастированием	-	-	-	-	x	-	-	x	-	x	-	x	-	x	x
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x	-	x	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
КТ органов грудной клетки	-	-	-	-	x	-	-	x	-	x	-	x	-	x	*

* по показаниям

Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с экстраокулярной формой РБ:

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес.														
	1	3	6	9	12	16	20	24	30	36	42	48	54	60	Пожизненно 1 раз в год
Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Офтальмологическое обследование медикаментозным мидриазом и применением ретиальной камеры	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
УЗИ глаз и орбит	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
МРТ орбит и глаз с в\в контрастированием	-	-	-	-	x	-	-	x	-	x	-	x	-	x	x
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
КТ органов грудной клетки	-	-	-	-	x	-	-	x	-	x	-	x	-	x	*
Сцинтиграфия костей с ⁹⁹ Tc и мягких тканей с ⁶⁷ Ga, костно- мозговая пункция с цитологией, если первично выявлялись метастазы в костях и мягких тканях	-	x	x	x	x	x	x	x	*	*	*	*	*	*	*

* по показаниям

Организация оказания медицинской помощи

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в экстренной или неотложной форме является:

1. наличие осложнений РБ, требующих оказания специализированной медицинской помощи в экстренной и неотложной форме;
2. наличие осложнений лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия и т. д.).

Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме является:

1. необходимость проведения специализированного противоопухолевого лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия, лекарственная терапия).

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

1. завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
2. отказ пациента или его законного представителя от специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей онкологическую помощь при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
3. необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или данным предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Неблагоприятные факторы, влияющие на исход [лечения](#):

1. Присоединение инфекционных осложнений;
2. Развитие анемического, тромбоцитопенического синдромов, требующие трансфузий компонентов крови;
3. Удлинение интервалов между введениями химиопрепаратов;
4. Редукция доз химиопрепаратов;
5. Нарушение графика наблюдения за пациентом как в ходе [лечения](#), так.

Неблагоприятные факторы, влияющие на исход лечения:

1. Присоединение инфекционных осложнений;
2. Развитие анемического, тромбоцитопенического синдромов, требующие трансфузий компонентов крови;
3. Удлинение интервалов между введениями химиопрепаратов;
4. Редукция доз химиопрепаратов;
5. Нарушение графика наблюдения за пациентом как в ходе лечения, так и при динамическом наблюдении.

и при динамическом наблюдении.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	
1.	У пациента с подозрением на РБ выполнен осмотр врачом-офтальмологом с оценкой состояния век, положения глаз и объема их движений, фиксации взгляда каждого глаза на неподвижном предмете, реакции зрачка на световой раздражитель, уровня ВГД	Да/нет
2.	У пациента с РБ выполнено патолого-анатомическое исследование удаленного глаза или иных удаленных органов и тканей	Да/нет
3.	У пациента с подозрением на РБ или с верифицированной РБ при планировании любого вида лечения выполнен <i>общий (клинический) анализ крови</i>	Да/нет
4.	У пациента с подозрением на РБ или с верифицированной РБ при планировании любого вида лечения выполнен <i>общий (клинический) анализ крови</i>	Да/нет
5.	У пациента с подозрением на РБ или с верифицированной РБ при планировании любого вида лечения выполнен <i>анализ крови биохимический общетерапевтический (с определением содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), Na +, K +, Ca +, Cl-)</i>	Да/нет
6.	У пациента с подозрением на РБ или с верифицированной РБ при планировании лечения выполнены следующие методы офтальмологической инструментальной диагностики: визометрия, тонометрия, биомикроскопия, сканирование глазного дна с помощью ретинальной камеры, прямая и обратная офтальмоскопия при максимальном мидриазе под общей анестезией с использованием офтальмоскопа	Да/нет
7.	У пациента с подозрением на РБ или верифицированной РБ при планировании лечения выполнено УЗИ глаз и орбит	Да/нет
8.	У пациента с РБ перед началом каждого курса химиотерапии или лучевой терапии выполнено УЗИ глаз и орбит	Да/нет
9.	У пациента с РБ выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки	Да/нет
10.	У пациента с подозрением на РБ выполнено УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатических узлов	Да/нет
11.	У пациента с подозрением на РБ и его родственников первой степени родства выполнена консультация врача-генетика	Да/нет
12.	У пациента с подозрением на РБ и его родственников первой степени родства выполнено молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене RFL	Да/нет

Список литературы

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. 2002. 424 р.
2. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В. Учебник «Детская онкология». 2002. 607 р.
3. Алексеева Е.А. et al. Результаты использования новой медицинской технологии комплексной днк-диагностики ретинобластомы // Медицинская генетика. 2017. Vol. 16 №10. P. 41–46.
4. Козлова В.М. et al. Ретинобластома: Диагностика и генетическое консультирование // Онкопедиатрия. 2015. Vol. 2 №1. P. 30–38.
5. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). 2005. 200 р.
6. Abramson D.H. et al. Second nonocular tumors in retinoblastoma survivors. Are they radiation-induced? // Ophthalmology. 1984. Vol. 91, № 11. P. 1351–1355.
7. Shields C.L. et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy // Eye (Basingstoke). Nature Publishing Group, 2013. Vol. 27, № 2. P. 253–264.
8. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы // РОЖ. 2008. Vol. 1 №1. P. 33–39.
9. Катаргина Л.А., Арестова Н.Н., Михайлова Л.А. Достижения детской офтальмологии в Российской Федерации за 10 лет // Российская педиатрическая офтальмология. 2018. Vol. 13 № 2. P. 62–66.
10. Малахова А.А., Бабий Е.С., Алиев М.Д. Детский госпитальный канцер-регистр как инструмент аудита лечения пациентов, модернизации и научной деятельности // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2019. Vol. 11 № 2. P. 5–11.
11. Яровой А.А. Глава 16. Современные методы диагностики и лечения ретинобластомы // Офтальмопатология детского возраста. Под редакцией Е.Е. Сомова. 2019. P. 424.
12. Поляков В.Г., Ушакова Т.Л. Ретинобластома. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. 2015. 688 р.
13. Rao R., Honavar S.G. Retinoblastoma // Indian Journal of Pediatrics. Springer, 2017. Vol. 84, № 12. P. 937–944.
14. Schouten-van Meeteren A.Y. et al. Histopathologic features of retinoblastoma and its relation with in vitro drug resistance measured by means of the MTT assay. // Cancer. 2001. Vol. 92, № 11. P. 2933–2940.

15. Ушакова Т.Л. et al. Программа лечения детей с односторонней ретинобластомой и показаниями к энуклеации. Пособие для врачей. 2015. 27 p.
16. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012. 684 p.
17. Саакян С.В. et al. Комплексное ультразвуковое исследование в оценке эффективности интраартериального введения карбопла-тина у детей с ретинобластомой // Российский офтальмологический журнал. 2012. Vol. 5 №3. P. 49–52.
18. De Graaf P. et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: Imaging principles and MRI standardization // Pediatric Radiology. 2012. Vol. 42, № 1. P. 2–14.
19. Soliman S.E. et al. Optical Coherence Tomography–Guided Decisions in Retinoblastoma Management // Ophthalmology. Elsevier Inc., 2017. Vol. 124, № 6. P. 859–872.
20. Brodie S.E. et al. ERG monitoring of retinal function during systemic chemotherapy for retinoblastoma // Br. J. Ophthalmol. 2012. Vol. 96, № 6. P. 877–880.
21. Ушакова Т.Л. et al. Ретинобластома // Детская онкология. Клинические рекомендации по лечению пациентов с солидными опухолями, под редакцией М.Ю. Рыкова, В.Г. Полякова. 2017. P. 74–103.
22. Bakhshi S. et al. Bone marrow aspirations and lumbar punctures in retinoblastoma at diagnosis: Correlation with IRSS staging // J. Pediatr. Hematol. Oncol. J Pediatr Hematol Oncol, 2011. Vol. 33, № 5.
23. Moscinski L.C. et al. Recommendations for the use of routine bone marrow aspiration and lumbar punctures in the follow-up of patients with retinoblastoma // J. Pediatr. Hematol. Oncol. J Pediatr Hematol Oncol, 1996. Vol. 18, № 2. P. 130–134.
24. Li W.L. et al. A Rapid and Sensitive Next-Generation Sequencing Method to Detect RB1 Mutations Improves Care for Retinoblastoma Patients and Their Families // J. Mol. Diagnostics. Elsevier B.V., 2016. Vol. 18, № 4. P. 480–493.
25. Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы // Вестник РОНЦ. 2011. Vol. 22 №2. P. 41–48.
26. Яровой А.А. et al. Роль локальных методов в системе органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы // РОНЦ им.Н.Н. Блохина. 2015. Vol. 2. P. 15–22.
27. Friedman D.L. et al. Systemic neoadjuvant chemotherapy for Group B intraocular retinoblastoma (ARET0331): A report from the Children’s Oncology Group // Pediatr. Blood Cancer. John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 64, № 7.

28. Suzuki S. et al. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: The long-term prognosis // *Ophthalmology*. 2011. Vol. 118, № 10. P. 2081–2087.
29. Rodriguez-Galindo C. et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21, № 10. P. 2019–2025.
30. Parareda A. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Challenges of a prospective study // *Acta Ophthalmol.* Blackwell Publishing Ltd, 2014. Vol. 92, № 3. P. 209–215.
31. Abramson D.H. et al. Systemic carboplatin for retinoblastoma: Change in tumour size over time // *Br. J. Ophthalmol.* 2005. Vol. 89, № 12. P. 1616–1619.
32. Mendoza P.R., Grossniklaus H.E. Therapeutic options for retinoblastoma // *Cancer Control*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, 2016. Vol. 23, № 2. P. 99–109.
33. Daniels A.B., Mukai S. Modern surgical techniques in the management of retinoblastoma // *Int. Ophthalmol. Clin.* Lippincott Williams and Wilkins, 2017. Vol. 57, № 1. P. 195–218.
34. Abramson D.H. et al. Treatment of retinoblastoma in 2015 agreement and disagreement // *JAMA Ophthalmology*. American Medical Association, 2015. Vol. 133, № 11. P. 1341–1347.
35. Ушакова Т.Л. et al. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование // *Онкопедиатрия*. 2018. Vol. 5 №1. P. 51–69.
36. Shahsavari M., Mashayekhi A. Pharmacotherapy for retinoblastoma. // *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2009. Vol. 4, № 3. P. 169–173.
37. Саакян С.В. et al. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и да-лекозашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики // *Российская педиатрическая офтальмология*. 2013. Vol. №1. P. 31–34.
38. Ушакова Т.Л. et al. Предварительные результаты органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы у детей с использованием селективной внутриартериальной химиотерапии мелфаланом // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации*. 2012. Vol. II №4. P. 48–52.
39. Manjandavida F. et al. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma - A paradigm change // *Indian Journal of Ophthalmology*. Wolters Kluwer Medknow Publications, 2019. Vol. 67, № 6. P. 740–754.
40. Munier F.L. et al. First-line intra-arterial versus intravenous chemotherapy in unilateral sporadic group D retinoblastoma: Evidence of better visual outcomes, ocular survival and shorter time to success with intra-arterial delivery from retrospective review of 20years of treatment // *Br. J. Ophthalmol.* BMJ Publishing Group, 2017. Vol. 101, № 8. P. 1086–1093.

41. Schouten-van Meeteren A.Y.N. et al. Chemotherapy for retinoblastoma: An expanding area of clinical research // *Medical and Pediatric Oncology*. 2002. Vol. 38, № 6. P. 428–438.
42. Shields C.L., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: The beginning of a long journey // *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2010. Vol. 38, № 6. P. 638–643.
43. Shields C.L. et al. Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation // *Retina*. 2013. Vol. 33, № 10. P. 2103–2109.
44. Shields C.L. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: Outcomes based on the international classification of retinoblastoma // *Ophthalmology*. Elsevier Inc., 2014. Vol. 121, № 7. P. 1453–1460.
45. Abramson D.H. et al. Intravitreal chemotherapy and laser for newly visible subretinal seeds in retinoblastoma // *Ophthalmic Genet*. Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 39, № 3. P. 353–356.
46. Munier F.L. et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: From prohibition to conditional indications // *Br. J. Ophthalmol*. 2012. Vol. 96, № 8. P. 1078–1083.
47. Ушакова Т.Л., Павловская А.И., Поляков В.Г. Морфологические факторы прогноза у детей с односторонней ретинобластомой после инициальной энуклеации // *Онкохирургия*. 2011. Vol. 3 №4. P. 4–8.
48. Chévez-Barrios P. et al. Study of Unilateral Retinoblastoma With and Without Histopathologic High-Risk Features and the Role of Adjuvant Chemotherapy: A Children’s Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol. NLM (Medline)*, 2019. Vol. 37, № 31. P. 2883–2891.
49. Elzomor H. et al. High Risk Retinoblastoma: Prevalence and Success of Treatment in Developing Countries // *Ophthalmic Genetics*. Taylor and Francis Ltd, 2015. Vol. 36, № 3. P. 287–289.
50. Magrann I., Abramson D.H., Ellsworth R.M. Optic Nerve Involvement in Retinoblastoma // *Ophthalmology*. 1989. Vol. 96, № 2. P. 217–222.
51. Messmer E.P. et al. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. // *Ophthalmology*. 1991. Vol. 98, № 2. P. 136–141.
52. Rootman J. et al. Invasion of the optic nerve by retinoblastoma: a clinicopathological study. // *Can. J. Ophthalmol*. 1976. Vol. 11, № 2. P. 106–114.
53. Shields C.L. et al. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. // *Cancer*. 1994. Vol. 73, № 3. P. 692–698.
54. Яровой А.А. et al. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии // *Офтальмохирургия*. 2014. Vol. 1. P. 79–84.

55. Leclerc R., Olin J. An Overview of Retinoblastoma and Enucleation in Pediatric Patients // AORN J. Wiley-Blackwell, 2020. Vol. 111, № 1. P. 69–79.
56. Ушакова Т.Л. et al. Ретинобластома с экстраокулярным ростом по зрительному нерву: клинический случай // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019. Vol. 6, № 4. P. 83–92.
57. Саакян С.В. et al. Брахитерапия внутриглазных опухолей // Эффективная фармакотерапия. 2019. Vol. 15 №17. P. 8–10.
58. Ушакова Т.Л., Глеков И.В., Поляков В.Г. Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении распространенной ретинобластомы у детей // Онкология. 2013. Vol. 2. P. 38–42.
59. Choudhury M. et al. A Multidisciplinary Approach for Rehabilitation of Enucleated Sockets: Ocular Implants with Custom Ocular Prosthesis // Cureus. Cureus, Inc., 2018.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Бородин Юрий Иванович**, к.м.н., заведующий отделением радиологии ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
2. **Булгакова Евгения Сергеевна** к.м.н., заведующая отделением офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, член Всероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России»
3. **Глеков Игорь Викторович**, д.м.н., профессор, заведующий радиологическим отделением отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, член Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов (РАТРО)
4. **Горовцова Ольга Валерьевна**, врач-офтальмолог отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, член Российского общества детских онкологов (РОДО)
5. **Жильцова Марина Георгиевна**, к.б.н., старший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, Член ассоциации клинических цитологов России (АКЦР) и член Российского общества онкопатологов
7. **Иванова Ольга Андреевна**, к.м.н., врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов
8. **Катаргина Людмила Анатольевна**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный детский специалист офтальмолог Минздрава России, **заместитель директора по научной работе**, руководитель отдела патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
9. **Козлова Валентина Михайловна** врач-генетик научно-консультативного отделения НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ, член Российского общества медицинских генетиков
10. **Малахова Алина Анатольевна** заведующая организационно-методическим отделом с канцер-регистром и медицинским архивом, член Российского общества детских онкологов (РОДО)
11. **Мякошина Елена Борисовна**, к.м.н., врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
12. **Пантелеева Ольга Геннадьевна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела офтальмоонкологии ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
13. **Павловская Алевтина Ивановна** к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, член Российского общества патологоанатомов

14. **Погребняков Игорь Владимирович** к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, и. о. заведующего отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, член общества интервенционных онкорadiологов России, член Европейского общества радиологии (ESR)
15. **Поляков Владимир Георгиевич**, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий отделением опухолей головы и шеи, заведующий отделом общей онкологии, **советник директора** НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, член Российского общества детских онкологов (РОДО), член международного общества детских онкологов (SIOP)
16. **Саакян Светлана Ваговна**, д.м.н., профессор, заведующая отделом офтальмоонкологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов» действительный член международного общества офтальмоонкологов (ISOO)
17. **Тацков Роберт Александрович**, врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
18. **Ушакова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, член Российского общества детских онкологов (РОДО), действительный член международного общества офтальмоонкологов (ISOO), член международного общества детских онкологов (SIOP)
19. **Шацких Анна Викторовна** к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ
20. **Яровая Вера Андреевна** врач-аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, действительный член международного общества офтальмоонкологов (ISOO).
21. **Яровой Андрей Александрович**, д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, член Всероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России», действительный член международного общества офтальмоонкологов (ISOO).

Конфликт интересов отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-офтальмологи
2. Врачи-детские онкологи
3. Врачи-радиологи
4. Врачи-педиатры
5. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

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 специалистов.

Таблица А2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица А2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица А2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
-----	-------------

А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами, которые попросили прокомментировать, прежде всего, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей-детских онкологов первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультации и экспертная оценка: Проект рекомендаций рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с РБ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

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.

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Связанные документы

А3.1. Классификация осложнений различной степени выраженности, возникающих в результате использования противоопухолевых средств

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 Степень
Нефротоксичность					
Мочевина крови	1,25 N*	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	>10N
Креатинин крови	N	< 1,5 N	1,5-3 N	3,1-6 N	> 6N
Протеинурия	нет	<3 г/л	3-10 г/л	> 10 г/л	нефротоксич. Синдром
Гематурия	нет	кровь в моче микроскопически	кровь в моче макроскопически	сгустки крови	требуется переливание препаратов крови
Гепатотоксичность					
Билирубин	1,25 N	1,26-2,25 N	2,6-5 N	5,1-10 N	10 N
Трансаминазы	1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	10 N
Щелочная фосфатаза	1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	10 N
Функция легких					
Жизненная емкость, снижение на	норма	10-20%	21-35%	35-50%	>50%
pO ₂ , артериальная	>90	80-89	65-79	50-64	<49
Функциональные признаки	норма	тахипное	одышка	Одышка при нормальной активности требуется O ₂	ИВЛ
Гастроинтестинальная токсичность					
Стоматит (состояние слизистых обл. рта)	нет	Раздражение, гиперемия	гиперемия/воспаление, изъязвления, возможность принимать твердую пищу	язвы, возможность принимать только жидкую пищу	питание per os не представляется возможным
Тошнота и рвота	нет	тошнота	рвота 2-5 раз	Рвота 6-10 раз	неукротимая рвота более 10 раз
Задержка стула	нет	незначительная	задержка стула до 48 часов	признаки динамической непроходимости 96 часов, ответ на стимуляцию в течение 72 часов	динамическая непроходимость 96 часов
Боли в животе	нет	Не требуют лечения	Умеренные, терапия	Выраженные, терапия	Госпитализация, седация
Диарея	нет	преходящая, менее 2 раз/день	Более 2 раз/день	Нестерпимая требующая коррекции	геморрагическая обезвоживание

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 Степень
Нейротоксичность					
Изменение психики и поведения	возбуждение	преходящая вялость	сонливость (менее 50 % дневного времени)	сонливость (более 50% дневного времени)	Кома
Периферические неврологические расстройства	нет	Парестезии и понижение сухожильных рефлексов	Тяжелые парестезии и легкая мышечная слабость	Парестезии и/или значительная утрата движения	Паралич
Мозжечковые нарушения	нет	Легкая дискоординация	Интенционный тремор, дисметрия, скандированная речь, нистагм	двигательная атаксия	мозжечковый некроз
Общемозговые	нет	Ступор/возбуждение	сопор	Судороги, психоз (галлюцинации)	Кома, судороги
Боли (связанные только с введением цитостатиков)	нет	слабая	умеренная	сильная	некупирующаяся 10 баллов
Сердечно-сосудистая токсичность					
Ритм	N	Асимптоматическое, транзиторное нарушение	возвратное, персистирующее нарушение	нарушение ритма, требующее коррекции	гипотензия, желудочковая тахикардия. Фибрилляция
Перикардит		Асимптомат. выпот	перикардит	дренирование	Тампонада
Фракция укорочения (ЭХО-КГ)	30	24-30	20-24	20	-
АД систолическое	N	10	20	30	40
АД диастолическое	N	5	10	15	20
Кожная токсичность					
Реакции и поражение кожи	нет	эритема	сухое шелушение кожи	мокнущие сыпи	экссфолиативный дерматит, некрозы
Выпадение волос	нет	минимальное облысение	умеренное очаговое облысение	полное обратимое облысение	необратимая алоpecia
Геморрагический синдром					
	нет	петехии	умеренная кровопотеря, требующая 1-2 курса трансфузии за	большая кровопотеря, требующая 3-4 трансфузии	4 и более трансфузии
Температура тела					
	N	38 С	38-40 С 24 часа	Выше 40С 24 часа	40С более 24 часов
Гематологическая токсичность					
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Гемоглобин, гр/дл	>4,0 норма норма	3,0-3,9 75,0-норма 10,0-норма	2,0-2,9 50,0-74,9 8,0-10,0	1,0-1,9 25,0-49,9 6,5-7,9	<1,0 <25,0 < 6,5

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Схема 1. Блок-схема диагностики и лечения пациента детского возраста с ретинобластомой

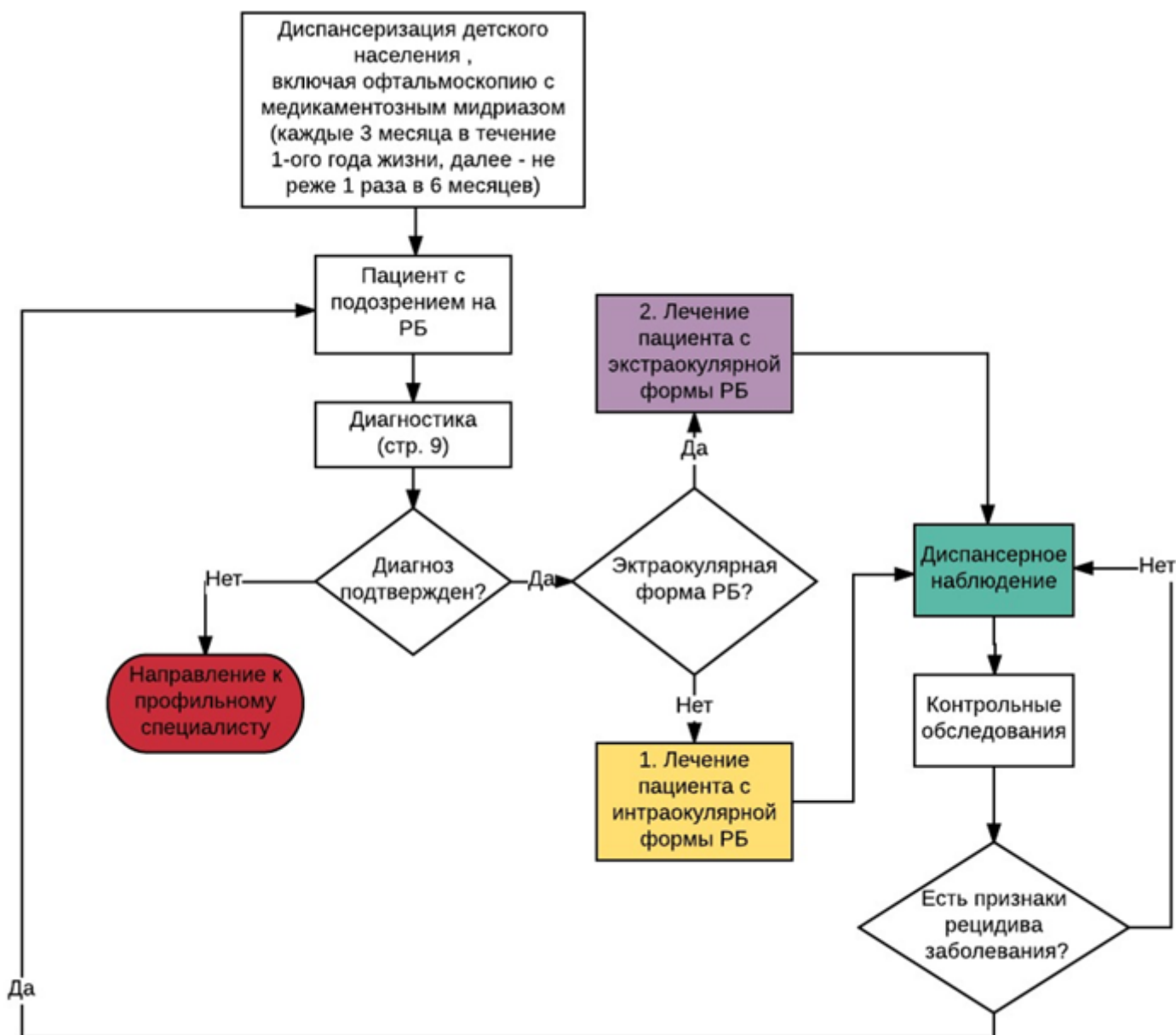


Схема 2. Блок-схема лечения пациента с интраокулярной формой РБ

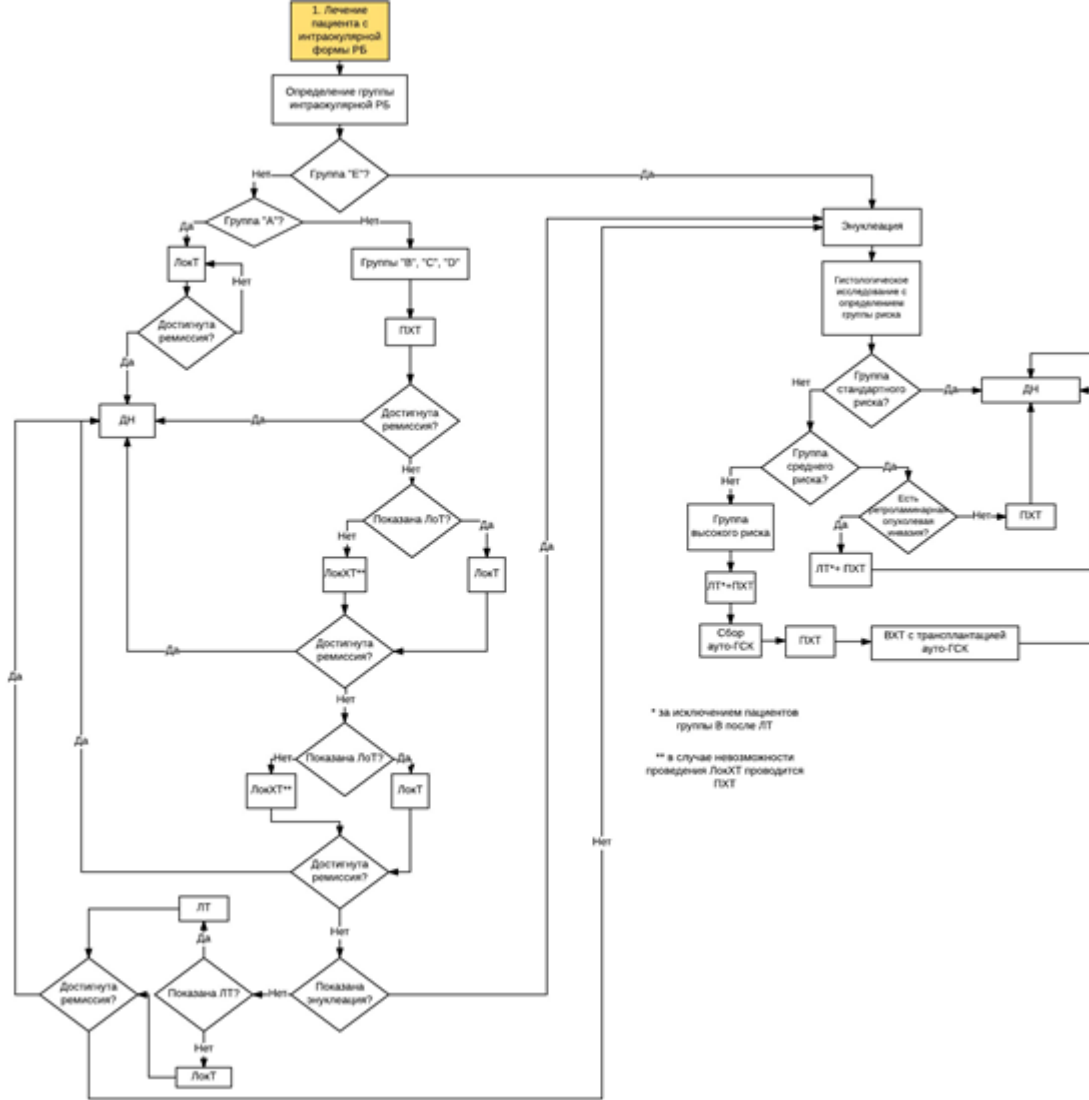


Схема 3. Блок-схема лечения пациента с экстраокулярной формой РБ

Лечение
экстракюлярной
формы РБ

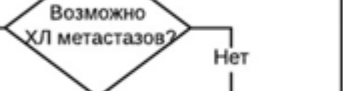
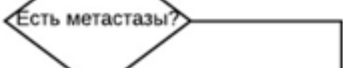


ПХТ*



Сбор ауто-ГСК

ХЛ первичного очага



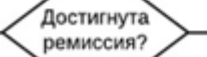
ХЛ метастазов

ЛТ + ПХТ

ПХТ

ВХТ +
Трансплантация
ауто-ГСК

ДН (Death)



СТ (Surgery)

* Если после проведения 2-х курсов неадекватной ПХТ отмечается метастатическое поражение костного мозга, пациент переводится на СТ

Приложение В. Информация для пациентов

1. Начинать осмотры у детей нужно с возраста 1мес. и продолжать в течение всего детства.
2. Рекомендуется диспансеризация детского населения с консультацией офтальмолога каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, включающая офтальмоскопию с медикаментозным мидриазом, далее не реже 1 раза в 6 мес.;
3. РБ развивается бессимптомно и скрыто, манифестирует с появлением лейкокории («свечение зрачка») или косоглазия и угрожает жизни пациента. Лейкокория (белый рефлекс, или белый зрачок, вместо обычного красного рефлекса) является наиболее распространенным показательным признаком и часто замечается родителями пациента;
4. К основным инструментальным методам диагностики при подозрении на РБ, кроме офтальмоскопии под наркозом и медикаментозным мидриазом, относится ультразвуковое исследование (УЗИ) глаз, которое помогает выявить очаг поражения с кальцификацией, что характерно для РБ. Компьютерная томография также может обнаружить кальцификацию, но не используется часто из-за радиационного воздействия. Первичное обследование обязательно должно включать магнитно-резонансную томографию (с контрастом) орбит и головного мозга для диагностики экстраокулярного распространения и исключения трехсторонней РБ. Метастазы без признаков опухолевой инфильтрации зрительного нерва встречается редко. Цитологическое исследование спино-мозговой жидкости и аспирационного биоптата костного мозга, радиоизотопное исследование костной системы, рентгенографию костей с очагами патологического накопления радиоизотопа, пункционную биопсию всех доступных пункции опухолевых очагов с последующим цитологическим исследованием, УЗИ яичек у мальчиков показаны пациентам с доказанным распространением РБ за пределы глаза.
5. Кроме перечисленных методов, на современном этапе, появляются новые дополнительные методы диагностики. Оптическая когерентная томография может быть рекомендована для подтверждения диагноза РБ, дифференциальной диагностики других патологических состояний сетчатки, определение минимальной остаточной резидуальной болезни после органосохраняющего лечения интраокулярной РБ, формирования хориоретинального рубца или выявление продолженного или скрытого роста опухоли. Для оценки функций органа зрения после органосохраняющего лечения рекомендуется выполнение электрофизиологического исследования в условиях офтальмологического отделения, включающего электроретинографию и метод зрительных вызванных потенциалов;
6. При выявлении РБ молекулярно-генетический анализ проводится не только пациенту, но и его семье (его братьям, сестрам и родителям);
7. На современном этапе в России существуют основные методы лечения пациентов с РБ:
 - а. Органосохраняющее лечение:
 - і. Локальные офтальмологические методы лечения РБ:
 1. Брахитерапия (БТ) подшивание к склере глаза в проекции РБ радиоактивной пластинки при толщине опухоли не более 6 мм;
 2. Транспупиллярная термотерапия (ТТТ) – разновидность лазерного лечения внутриглазной РБ с толщиной не более 3,0 мм;

3. Криодеструкция (замораживание) рекомендуется при толщине внутриглазной РБ не более 4 мм;

ii. Системная и локальная ХТ (интравитреальная, селективная интраартериальная), при противопоказаниях к локальным офтальмологическим методам лечения;

iii. Дистанционная лучевая терапия с органосохраняющей целью в настоящее время не применяется;

b. Органоуносящие операции, когда органосохраняющее лечение бесперспективно, что определяет врач

i. Энуклеация - удаление глаза с отрезком зрительного нерва

8. Пациенты с любой формой РБ с диспансерного учета не снимаются;

9. При планировании беременности пациентам, достигшим ремиссии, рекомендуется консультация врача-генетика.

Приложение Г.

Нет