



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ
РОССИИ**

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации
по диагностике и лечению ретинобластомы у детей**

**Коллектив авторов (в алфавитном порядке):
И.В. Глеков, О.В. Горюцова, И.С. Долгополов, Б.И. Длогушин, Г.Л.
Менткевич, В.Г. Поляков, И.А. Трофимов, Т.Л. Ушаков**

Москва 2014

Ретинобластома (РБ) — опухоль нейроэпителиального происхождения. РБ может иметь различную степень роста, солитарные и множественные очаги в одном или обоих глазах.

Эпидемиология.

Удельный вес РБ среди всех злокачественных опухолей у детей составляет 2,5-4,5 %. РБ встречается с частотой 1 на 22000 - 1 на 15 000 детей во всем мире. В 80 % случаев это заболевание диагностируется в возрасте до 3-4 лет. На долю двусторонней РБ приходится от 20 до 40%. При одностороннем поражении чаще встречаются запущенные стадии заболевания. Пик заболеваемости при односторонней РБ отмечается в возрасте 24-29 мес., при двусторонней — в первые 12 мес. жизни. По гистологическому варианту различают дифференцированную (зрелый компонент > 80%), недифференцированную (мелкие базофильные клетки с плотным ядром и небольшим ободком цитоплазмы) и смешанную (зрелый компонент < 80%) РБ.

Клиническая картина.

Часто первым симптомом, который замечают родители, является белое отражение от зрачка, называемое лейкокорией. Клинические проявления РБ зависят от размера и локализации опухоли. Небольшие одиночные опухоли могут быть случайно обнаружены офтальмологом на профилактическом осмотре. Следует отметить основные клинические признаки РБ: лейкокория, косоглазие (при заинтересованности макулярной области), гетерохромия радужки, как проявление увеита; мидриаз с отсутствием реакции зрачка на свет выявляется более, чем у трети пациентов с РБ. Рубеоз радужки, как результат ишемии значительной площади сетчатки. Частота возникновения данного признака зависит от запущенности опухолевого процесса. Реже выявляются гифема (кровь в передней камере глаза) и гемофтальм (кровоизлияние в стекловидное тело), которые чаще выявляются при смешанном росте РБ. Обсеменение стекловидного тела вызывает помутнение последнего. Псевдогипопион, узелки опухоли на радужке также могут наблюдаться при распространении опухолевых отсеков в переднюю камеру глаза. Буфтальм («бычий глаз») развивается при вторичной глаукоме или при смещении кпереди опухолью иридохрусталиковой зоны. При неправильном лечении опухоль распространяется экстрабульбарно в орбиту, околоносовые пазухи, полость носа, интракраниально, появляются регионарные и отдаленные метастазы в костном мозге, костях, ЦНС.

Дифференциальный диагноз.

Следует отметить, что при монокулярном поражении выявлено наибольшее число расхождений диагноза. Наиболее распространенными «заболеваниями-масками» явились увеиты различной этиологии и катаракта. В остальных случаях дифференциальный диагноз проводился с ретинитом Коатса, болезнью Норри, отслойкой сетчатки, ретинопатией недоношенных, глиомой диска зрительного нерва (ДЗН), миелиновыми волокнами, кистами сетчатки, гемофтальмом, атрофией ДЗН, колобомой хориоидеи и ДЗН, пороками развития глаз, токсокарозом, саркоидозом, медуллоэпителиомой, меланомой, метастатическим поражением глаза и др.

Генетика.

У большинства детей с двусторонней РБ и у 15 % детей с односторонней формой заболевания при выполнении молекулярно-генетического исследования диагностируется мутация гена RB1. В редких случаях у детей со структурными мутациями в RB1 гене могут развиваться внутрочерепные опухоли, так называемые трилатеральные ретинобластомы, когда двусторонняя РБ сочетается с опухолью шишковидной железы, по гистологическому строению аналогичной РБ. Наследственная РБ чаще представлена мультифокальной и/или двухсторонней опухолью с более ранним возрастом манифестации (до 12 мес.). Спорадическая РБ составляет 60% всех случаев заболевания и диагностируется в более позднем возрасте как одностороннее монофокальное поражение.

ДНК-диагностика позволяет проводить скрининг членов семей с целью

определения риска развития РБ, индивидуализации лечебных и профилактических подходов, а так же планирования семьи и деторождения. В более взрослом возрасте у носителей герминальных мутаций гена RB высок риск развития других злокачественных опухолей, включая первично множественные.

Методы диагностики

Основными методами обследования являются исследование преломляющих сред и глазного дна под общей анестезией и максимально расширенным зрачком с использованием биомикроскопии, прямой и обратной офтальмоскопии, сканирования глазного дна с помощью ретинальной камеры (RETCAM). Однако отслойка сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело или непрозрачные среды крайне затрудняют осмотр глазного дна и интерпретацию данных. Важным и дополнительным к офтальмоскопии является ультразвуковое исследование глаз. При РБ выявляется высокий уровень акустического сигнала, что обусловлено наличием в опухоли кальцификатов, а также зонами между жизнеспособными и некротическими тканями. Отслойка сетчатки может выявляться при экзофитном росте опухоли. Кальцификаты обнаруживаются также рентгенологическими методами исследования. Предпочтительно проведение компьютерной томографии (КТ), при которой не только четко определяются кальцификаты, но и возможна общая оценка опухолевого поражения, распространение его за пределы глазного яблока в орбиту, по зрительному нерву, в субарахноидальное пространство, головной мозг. При отсутствии кальцификатов более информативной может оказаться магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ – метод выбора для выявления очагового распространения опухолевых масс. Опухоль имеет сигнал эквивалентный или немногим более интенсивный, чем стекловидное тело. МРТ, также как и КТ выявляет распространение опухоли по зрительному нерву и орбитальную клетчатку. Первичное обследование РБ предполагает оценку состояния шишковидной железы для исключения трилатеральной РБ. Выполнение МРТ предпочтительно при подозрении на опухолевую диссеминацию по ЦНС. Радиоизотопное исследование (РИИ) скелета с технецием ^{99m}Tc и мягких тканей с цитратом галлия ^{67}Ga используется для выявления отдаленного метастазирования. При необходимости энуклеации с выявленными в последующем патоморфологическими факторами риска для возможного метастазирования, а также всем пациентам группы высокого риска показано диагностическое исследование костного мозга и спинномозговой жидкости, в которых могут выявляться опухолевые клетки. Генетическое расследование и генетические консультации больных и их родственников необходимы во всех случаях РБ. После проведения комплекса диагностических мероприятий удастся установить распространенность поражения и соответственно стадию заболевания.

Стадирование

Новая международная классификация интраокулярной РБ предложена в Амстердаме в 2001 году для определения возможности органосохраняющего лечения с учетом современных методов лечения.

КЛАССИФИКАЦИЯ АВС (АМСТЕРДАМ, 2001)

Группа А Малые интратетинальные опухоли вдали от ДЗН и центральной ямки

- все опухоли интратетинальные, максимальный размер опухоли 3 мм и менее
- расположение опухоли не ближе чем 1,5 мм от ДЗН и 3 мм от центральной ямки

Группа В Все остальные отдельные опухоли, ограниченные сетчаткой (кроме группы А)

- Все остальные интратетинальные опухоли, кроме группы А
- Опухоль-ассоциированная субретинальная жидкость менее чем в 3 мм от основания опухоли, без субретинального опухолевого обсеменения

Группа С Дискретная локальная опухоль с минимальным витреальным и субретинальным опухолевым обсеменением

- дискретная опухоль(и) с локальным нежным опухолевым обсеменением стекловидного тела над опухолью или субретинальным обсеменением менее, чем в 3 мм от опухоли
- с наличием субретинальной жидкости более 3мм и менее 6 мм от основания опухоли

Группа D Диффузные субретинальные и витреальные отсевы

- массивное витреальное/субретинальное опухолевое обсеменение более чем в 3 мм от опухоли
- крупные опухолевые массы в стекловидном теле и/или субретинально
- с наличием субретинальной жидкости более 6 мм от основания опухоли, вплоть до тотальной отслойки сетчатки

Группа E Наличие одного и более факторов неблагоприятного прогноза для сохранения зрения и глаза

- опухоль занимает более 2/3 глазного яблока, опухоль достигает хрусталика, расположена в или у цилиарного тела, в переднем отрезке; вторичная глаукома, непрозрачные преломляющие среды в связи с кровоизлиянием (гемофтальм, гифема), орбитальный целлюлит, субатрофия глазного яблока.

Для пациентов, не подлежащих органосохраняющему лечению применима международная классификация IRSS, которая используется в случае энуклеации глаза и/или экстрабульбарного распространения опухоли, в том числе метастатического. Данная классификация определяет прогноз для жизни и необходимую программу лечения.

Стадия 0: Пациенты получающие консервативное лечение (используется дооперационная классификация)

Стадия I: Глаз энуклеирован, радикальное удаление опухоли подтверждено гистологически

Стадия II: Глаз энуклеирован, микроскопически резидуальная опухоль

Стадия III: Регионарное распространение

- а) Метастатическое поражение орбиты
- б) Метастазирование в предушные или шейные лимфатические узлы

Стадия IV: Метастатическая болезнь

- а) Гематогенное метастазирование
 1. Единичное поражение органа
 2. Множественное поражение органов
- б) Распространение на ЦНС
 1. Прехиазмальное поражение
 2. Очаги в ЦНС
 3. Лептоменингеальное распространение заболевания

TNM классификация злокачественных опухолей (2004г).

Данная классификация дает более детальное интраокулярное представление об опухолевом процессе, в то же время позволяет оценить экстраокулярное распространение.

РЕТИНОБЛАСТОМА (ICD-O C69.2)

Клиническая классификация TNM

Tx – оценка первичной опухоли не возможна

T0 – первичная опухоль не обнаружена

T – первичная опухоль

T1 – опухоль, ограниченная сетчаткой; поражение стекловидного тела отсутствует. Отслойка сетчатки не превышает 5мм:

T1a – наибольшая толщина опухоли до 3 мм, причем все очаги расположены не ближе 1,5 мм от диска зрительного нерва или центральной ямки

T1b – опухоль в пределах сетчатки, вне зависимости от ее расположения или размеров, вплоть до 1/2 от объема глазного яблока. Обсеменения стекловидного тела нет. Отслойка сетчатки не превышает 5 мм

T2 – опухоль, распространяющаяся на соседние ткани или пространства (включая полость глазного яблока и субретинальное пространство):

T2a – опухоль минимально распространяется на соседние ткани и пространства (включая полость глазного яблока и субретинальное пространство). В указанных структурах отсутствуют крупные опухолевые очаги и аваскулярные зоны (опухолевые отсевы), но имеются кальцинаты. Опухоль может выполнять до 2/3 объема глазного яблока

T2b – опухоль значительно распространяется на соседние ткани и пространства (включая полость глазного яблока и субретинальное пространство). В указанных структурах присутствуют крупные опухолевые очаги и аваскулярные зоны (опухолевые отсевы). Возможна полная отслойка сетчатки. Опухоль может выполнять до 2/3 объема глазного яблока

T2c – опухоль заполняет более 2/3 глазного яблока, либо вероятность восстановления зрения отсутствует:

- глаукома, обусловленная опухолью
- поражение переднего отдела глаза
- поражение цилиарного тела
- гифема
- гемофтальм- контакт опухоли с задней капсулой хрусталика
- орбитальный целлюлит (выраженный некроз опухоли)

T 3 - опухоль поражает зрительный нерв и/или его оболочки

T4 - опухоль распространяется за пределы глазного яблока

Критерий N (регионарные лимфатические узлы):

Nx — отсутствие минимальных требований для оценки регионарных лимфоузлов;

No — регионарные лимфоузлы не поражены;

N1— регионарные лимфоузлы вовлечены.

Критерий M (отдаленные метастазы);

Mx — отсутствие минимальных требований для оценки отдаленных метастазов;

Mo — отсутствие отдаленных метастазов;

M1— наличие отдаленных метастазов.

Патоморфологическая классификация pT

pTx – оценка первичной опухоли не возможна

pT0 – первичная опухоль не обнаружена

pT1 – опухоль, ограниченная в пределах сетчатки, стекловидного тела и субретинального пространства; поражение зрительного нерва и сосудистой оболочки отсутствует

pT2 – отмечается минимальное поражение зрительного нерва и /или его оболочек:

pT2a – опухоль распространяется по зрительному нерву до решетчатой пластинки, без проникновения сквозь нее

pT2b - отмечается очаговое поражение сосудистой оболочки

pT2c – опухоль распространяется по зрительному нерву вплоть до решетчатой пластинки без проникновения сквозь нее, сочетается с очаговым поражением сосудистой оболочки

pT3 – отмечается значительное поражение зрительного нерва и /или его оболочек:

pT3a – опухоль распространяется по зрительному нерву через решетчатую пластинку, но не затрагивает линию резекции

pT3b - отмечается обширное поражение сосудистой оболочки

pT3c – опухоль распространяется по зрительному нерву через решетчатую пластинку, но не затрагивает линию резекции, сочетается с обширным поражением сосудистой оболочки

pT4 – опухоль распространяется за пределы глазного яблока:

- поражение зрительного нерва, включая линию резекции
- поражение орбиты
- в пределах орбиты с распространением опухоли кпереди и кзади
- поражение головного мозга

- поражение субарахноидального пространства
- поражение верхушки орбиты
- поражение зрительного нерва до хиазмы
- поражение за пределами хиазмы

pNo — регионарные лимфоузлы не поражены;

pN1 - поражение регионарных лимфоузлов;

pM0 — без отдаленных метастазов;

pM1 — имеются отдаленные метастазы.

Каждый глаз должен быть оценен отдельно и соответственно, определена адекватная тактика лечения.

Лечение

Применение ХТ в лечении РБ традиционно использовалось при локальном экстраокулярном росте по зрительному нерву или в орбиту, в ряде случаев — при дистанционных метастазах или эктопированной первичной опухоли, такой как пинеалобластома.

Химиоредукция — понятие, охватывающее стратегию предварительного лечения пациентов системной ХТ, которая делает опухоль более доступной к другим видам терапии: криодеструкция (КД), лазерокоагуляция, транспупиллярная термотерапия (ТТТ), брахитерапия, наружное облучение (ДЛТ).

Несмотря на доказанную эффективность показания к ДЛТ в настоящее время резко сокращаются. Связано это с высоким риском постлучевых осложнений (катаракта, кератит, гемофтальм, рубеоз радужки, ретинопатия, торможение роста костей глазницы, атрофия кожи век и параорбитальной области), а также вероятностью развития вторых злокачественных опухолей.

При инициальном лечении интраокулярной одно- и двусторонней РБ в последние годы используются следующие режимы ХТ.

Режимы терапии

Монохимиотерапия

Карбоплатин — 560 мг/м² в/в в 1-й день, интервал между введениями 3 нед., не менее

6 курсов.

Комбинированная химиотерапия

Режим 1 (группа В)

Винкристин — 1,5 мг/м² в/в в 1-й день.

Карбоплатин — 560 мг/м² в/в в 1-й день.

Режим 2 (группы С и D)

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.

Детям 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.

Локальная химиотерапия

Селективная внутриартериальная химиотерапия мелфаланом проводится за 1 день до начала 2-4 курсов, в дозе 5-7,5 мг/м² каждого пораженного глаза со степенью распространения опухоли, соответствующей группам С или D. Доза мелфалана 5 мг/м² используется при одновременном лечении обоих глаз, тогда как при односторонней РБ вводится 7,5 мг/м².

Интравитреально (в стекловидное тело) вводится 16 мкг мелфалана (0,05 мл). Данная концентрация безопасна и эффективна в отношении опухолевых отсеков. Как с целью химиоредукции, так и в послеоперационный период используется следующая схема:

Этопозид — 100 мг/м² (при массе тела до 12 кг — 3,3 мг/кг) в/в в 1-5-й день.

Циклофосфамид — 400 мг/м² (13 мг/кг) в/в в 1-5-й день. Карбоплатин — 500 мг/м² (12 мг/кг) в/в в 5-й день.

Химиотерапия второй линии (противорецидивная)

Ифосфамид $1,8 \text{ г/м}^2$ (при массе тела до 12 кг — 60 мг/кг) в/в в 1, 2, 3, 4 и 5 дни

Доксорубицин 20 мг/м^2 (при массе тела до 12 кг — 1 мг/кг) в/в во 2 и 4 дни

Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (в возрасте до 36 мес. — 0,05 мг/кг) в 1, 8 и 15 дни

Разовая доза винкристина при расчете на 1 м^2 не должна превышать 2 мг.

Условиями, влияющими на стратегию комплексного лечения РБ, служат *распространенность* опухоли, ее чувствительность к *медикаментозному лечению*, *возникновение рецидива заболевания*, что определяет назначение наружного облучения, объем хирургического вмешательства от энуклеации до поднадкостничной экзентерации орбиты и более расширенных операций.

Совершенствование методов локальной терапии после адекватной химиоредукции — основное направление в программах современного лечения РБ. Выбор тактики лечения должен проводиться в зависимости от возраста пациента, размера и локализации опухоли, одно- и двусторонности поражения, наследственности.