



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Ретинобластома

МКБ 10: **C69.2, H35.8**

Возрастная категория: **дети**

ID: **KP71**

Год утверждения: **2017**

Профессиональные ассоциации:

- **Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов»/Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»**

Главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России

В.Г. Поляков _____

Оглавление

1.1 Определение.....	8
1.2 Этиология.....	8
1.3 Эпидемиология.....	9
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	10
1.5 Классификация.....	10
2.1 Жалобы и анамнез.....	13
2.2 Физикальное обследование.....	14
2.3 Лабораторная диагностика.....	14
2.4 Инструментальная диагностика.....	15
2.5. Иная диагностика.....	16
2.6 Дифференциальная диагностика РБ.....	16
3.1 Органосохраняющее лечение интраокулярной РБ.....	17
3.2. Лечение детей с односторонней РБ после первичной энуклеации.....	20
3.3 Лечение пациентов с макроскопическими признаками экстраокулярной формой РБ.....	21
3.4 Рекомендуемая интенсивная ПХТ и ВХТ.....	22
3.5 Хирургическое лечение.....	23
3.6 Дистанционная лучевая терапия (ЛТ).....	24
3.7 Сопроводительная терапия.....	24
Приложение Г2. Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с интраокулярной односторонней РБ после энуклеации.....	45
Приложение Г3. Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с интраокулярной односторонней РБ после органосохраняющего лечения и у пациентов с двусторонней РБ.....	46
Приложение Г4. Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с семейной формой РБ, выявленной генетической мутацией при интраокулярной односторонней РБ после органосохраняющего лечения.....	46
Приложение Г5. Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с экстраокулярной формой РБ.....	47

Ключевые слова

- ретинобластома
- факторы прогноза при первичном удалении глаза
- риск-адаптированная терапия
- аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови
- лучевая терапия
- органосохраняющее лечение
- системная химиотерапия
- локальная химиотерапия

Список сокращений

ауто-ГСК – аутогемопозитические стволовые клетки
АЛТ – Аланинаминотрансфераза
БТ - Брахитерапия
АСТ - Аспаргатаминотрансфераза
БСВ - бессобытийная выживаемость
БРВ - безрецидивная выживаемость
ВГД – внутриглазное давление
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВЗО – вторая злокачественная опухоль
в\в - внутривенно
ВХТ – высокодозная химиотерапия
ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Гр\дл – грамм на децилитр
ДЗН – диск зрительного нерва
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
РКТ – рентгеновская компьютерная томография
РОДО – Российское общество детских онкологов
СИАХТ- селективная интраартериальная химиотерапия

СЛ – симптоматическое лечение

СОД – суммарная очаговая доза

ТТТ – транспупиллярная термотерапия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЛ – хирургическое лечение

ЦАС- центральная артерия сетчатки

ЦНС – центральная нервная система

ЧР - частичная ремиссия

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭФИ – электрофизиологическое исследование

АВС – название классификации международной классификации интраокулярной РБ, предложенной в Амстердаме в 2001 году

G- единица измерения диаметра иглы

Rb1 – ген ретинобластомы

RW – реакция Виссермана

TNM — (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) международная классификация стадий развития раковых опухолей

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 больного.

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 [1] – 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.

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

Электрофизиологическое исследование (ЭФИ) – позволяет оценить степень сохранности органов зрения, определить уровень поражения зрительного анализатора (сетчатки, зрительного нерва, коры).

1. Краткая информация

1.1 Определение

Ретинобластома (РБ) – злокачественная опухоль оптической части сетчатки (внутренней оболочки глаза), одна из наиболее распространённых злокачественных опухолей глаз у детей [1, 5].

1.2 Этиология

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. Наследственная РБ встречается у большинства детей с двусторонней РБ и у 15% детей с односторонней формой заболевания. В связи с тем, что поражаются половые клетки, 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.

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 [1, 2, 3, 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 [24].

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 бело-серого цвета неравномерной структуры, отслаивающий сетчатку. Дальнейший рост приводит к развитию высокой субтотальной отслойки сетчатки, доходящей до хрусталика, при этом под ее куполом выявляется резко проминирующий узел опухоли, нередко с

очагами белой плотной ткани – 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 больные, 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, удлинит сроки начала специализированного лечения, что значительно уменьшает шансы на сохранение глаза и жизни пациента, т. к. может привести к генерализации заболевания [1,5].

1.3 Эпидемиология

Удельный вес РБ среди всех злокачественных опухолей у детей составляет 2,5-4,5% и 90 – 95% от всех злокачественных опухолей глаза [1, 5]. 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. 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. [2, 4].

1.4 Кодирование по МКБ-10

C69.2 – Злокачественное новообразование сетчатки

H35.8 Другие уточненные ретинальные нарушения

1.5 Классификация

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

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

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 сетка стекловидного тела, значительная отслойка сетчатки или жидкость под сетчаткой более 5 мм от основания опухоли)

T_{1a} – любой глаз, в котором наибольшая опухоль меньше или равна 3 мм в толщину, нет опухоли, расположенной ближе, чем 1 ДД (1,5 мм) к диску зрительного нерва (ДЗН) или макуле

T_{1b} – любой глаз, где опухоль(и) ограничена(ы) сетчаткой независимо от локализации и размеров (более половины глаза)

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: локальная или диффузная сетчатость стекловидного тела или частичная, или полная отслойка сетчатки, но без групп образований, комочков, сосудистых масс в стекловидном теле или в пространстве под сетчаткой. Кольцевидные пятна в стекловидном теле или пространстве под сетчаткой допустимы. Опухоль может заполнять 2/3 объема глаза.

T_{2b} – массивное опухолевое распространение на стекловидное тело и/или пространство под сетчаткой: сетчатость стекловидного тела и/или имплантация в пространство под сетчаткой, может состоять из сгруппировавшихся образований, комочков, сосудистых масс. Отслойка сетчатки может быть полной. Опухоль занимает 2/3 объема глаза.

T_{2c} – опухоль заполняет более, чем две трети объема глаза или присутствуют один или несколько следующих признаков:

- 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[2]

N – регионарные лимфатические узлы

M – отдаленные метастазы

rTNM – патологоанатомическая классификация:

rT_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

rT₀ – первичная опухоль не определяется

rT₁ – опухоль ограничена сетчаткой, стекловидным телом или пространством под сетчаткой. Отсутствует распространение на глазной нерв или сосудистую оболочку

rT₂ – минимальное распространение на глазной нерв или оболочки глаза или ограниченная инвазия в сосудистую оболочку

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

rT_{2b} – опухоль ограниченно 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

1.6 Клиническая картина

Эндофитная форма ретинобластомы характеризуется поражением внутренних слоев сетчатки, что обуславливает клиническую картину с ранней диссеминацией опухолевых клеток в стекловидное тело и формированием в нем опухолевых отсеков в виде «стеариновых капель». Узел опухоли, как правило, неправильной формы с бугристой поверхностью, беловато-желтоватого цвета, с участками некроза опухоли. На поверхности опухоли наблюдаются собственные новообразованные сосуды опухоли с геморрагиями. Офтальмоскопическая визуализация кальцификатов зависит от плотности опухоли. При данной форме отслойка сетчатки минимальна. В запущенной стадии (группа E) при распространении опухоли в переднюю камеру глаза имеется псевдогипопион, повышение ВГД, рубец радужки, синехии, буфтальм.

Экзофитная форма ретинобластома характеризуется поражением наружных слоев сетчатки и ранним развитием ее отслойки. Опухоль распространяется субретинально. В процессе некроза опухоли возможно субретинальное распространение опухолевых клонов, дающее рост новым опухолевым очагам. Офтальмоскопически опухоль в виде одного или нескольких отграниченных узлов опухоли с ровной поверхностью, покрытых сетчаткой. К опухоли подходят расширенные извитые ретинальные сосуды. В

запущенных случаях (группа Е) наблюдается тотальная отслойка сетчатки со смещением иридохрусталикового блока кпереди, закрытию УПК и развитию вторичной гипертензии. Смешанная ретинобластома может включать в себя все вышеперечисленные признаки и зависит от стадии и локализации опухолевого процесса.

1.7 Организация оказания медицинской помощи

При подозрении или выявлении у ребенка ретинобластомы врачи-офтальмологи (поликлинический уровень) направляют ребенка на консультацию к врачу-офтальмологу и врачу-онкологу в специализированные центры.

Врач-офтальмолог и врач-онколог специализированного центра оценивают общее состояние пациента, состояние глаза, его внутренних оболочек, придаточного аппарата, орбиты и определяет необходимость лабораторных и инструментальных исследований для уточнения диагноза, показания к госпитализации.

Медицинская помощь больным с ретинобластомой оказывается в специализированных стационарных условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение.

При наличии медицинских показаний лечение пациентов проводят с привлечением врачей-специалистов по специальностям, предусмотренным номенклатурой специальностей, специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения Российской Федерации, утвержденной приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2009 г. N 210н (зарегистрирован Минюстом России 5 июня 2009 г., регистрационный N 14032), с изменениями, внесенными приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 февраля 2011 г. N 94н (зарегистрирован Минюстом России 16 марта 2011 г., регистрационный N 20144).

При наличии медицинских показаний к высокотехнологичным видам медицинской помощи такая помощь оказывается пациентам в соответствии с установленным порядком оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

При необходимости пациенты направляются на консультацию и лечение к специалистам смежных специальностей.

Рекомендуется пожизненное диспансерное наблюдение за пациентами, пролеченными по поводу ретинобластомы. После завершения лечения ребенок подлежит динамическому наблюдению офтальмолога и онколога в специализированном учреждении каждые 3 месяцев в течение 1 года, далее 1 раз в 6 месяцев в течение 2 года, далее 1 раз в год пожизненно. КТ или МРТ орбит и головного мозга – 1 раз в год первые 5 лет, далее 1 раз в 2 года, рентгенография легких – 1 раз в год, ультразвуковое исследование органов брюшной полости – 1 раз в 6 месяцев.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор анамнеза у родителей или законных представителей с целью выявления наследственной предрасположенности, оценки состояния здоровья сиблингов (родных братьев и сестер) [1, 3, 5].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – IIb)

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

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – IIb)

Комментарии: 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, рубеоз 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.

2.2 Физикальное обследование

- В случае подозрений у врача на развитие у пациента РБ, рекомендуется направить пациента в профильную медицинскую организацию.

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

Комментарии: при наличии в штате врача-офтальмолога.

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

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – IIb)

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется провести молекулярно-генетический анализ крови всей семье пациента (братьям, сестрам, родителям) [3].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – IIb)

- При подозрении на экстраокулярное распространение РБ рекомендуется провести расширенную лабораторную диагностику: цитологическое исследование ликвора, костного мозга и биоптатов из всех доступных для пункции опухолевых очагов [2, 6, 8, 14, 19].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – Ib)

- Рекомендуется гистологическое исследование удаленного глаза или иных удаленных органов и тканей [6, 15, 16, 17, 19, 20, 21].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств – Ib)

- Рекомендуется неспецифическая лабораторная диагностика [6, 15, 16].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств – IIb)

Комментарии: *включает в себя общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови (с определением содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), Na +, K +, Ca +, Cl-), а также коагулограмму.*

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется провести для каждого глаза следующие методы 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 [5, 24].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Комментарии: *Перечисленные методы исследования важны для подтверждения диагноза РБ, уточнения внутриглазного распространения, наличия вторичных осложнений опухолевого процесса, оценки сохранившихся зрительных функций. Картину глазного дна с патологическими очагами документировать зарисовками и фотографиями (минимум 8 квадратов) с помощью ретинальной камеры.*

- Рекомендуется комплексное УЗИ глаз [19, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - Ia)

Комментарии: *с целью выявления внутриглазных патологических образований, оценки распространенности опухолевого процесса и отсеков, определения интенсивности обсеменения (локальное, диффузное), интраокулярной локализации патологического образования и его размеров, особенностей кровотока, сохранности оболочек глаза, вторичной отслойки сетчатки, гемофтальма.*

- Рекомендуется оптическая когерентная томография (ОКТ) при РБ группы А и В [26].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – III)

Комментарий: *подтверждение диагноза, дифференциальная диагностика других процессов сетчатки, определение формирования хориоретинального рубца или выявление продолженного или скрытого роста опухоли.*

- В протокол обследования рекомендовано включить электрофизиологическое исследование (ЭФИ).

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

Комментарий: *позволяет оценить функции глаза и их прогноз.*

- Рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит и головного мозга с контрастным усилением [19, 25].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 1а)

Комментарии: *с целью исключения экстраокулярного роста опухоли, трилатеральной РБ, метастазов, второй опухоли и иной патологии центральной нервной системы (ЦНС) или компьютерной томографии (КТ) орбиты у пациентов старше 1 года.*

- Рекомендуется компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки [14, 15, 18].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 1а)

Комментарии: *с целью исключения патологии органов грудной клетки, в том числе метастазов*

- Рекомендуется ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатических узлов для исключения патологии.

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

- Рекомендуется при подозрении на экстраокулярную форму РБ проводить расширенное обследование:

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

Комментарии: *расширенное обследование включает:*

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

2.5. Иная диагностика

- Рекомендуется консультация кардиолога и невролога.

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

Комментарии: *показана перед методами инструментальной диагностики, требующими проведения наркоза и при подготовке к любым видам оперативного вмешательства.*

- Рекомендуется консультация стоматолога, оториноларинголога и офтальмолога.

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

Комментарии: *Для исключения очагов инфекции с целью их санации перед высокодозной химиотерапией (ВХТ) и по показаниям.*

2.6 Дифференциальная диагностика РБ

- Рекомендуется проводить дифференциальную диагностику 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.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - IV)
 Комментарий: *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.*

3. Лечение

- Рекомендуется выбор тактики лечения в зависимости от возраста пациента, стадии заболевания, размера и локализации опухоли, характера роста опухоли, наличия одно- и двустороннего поражения, наследственности [6, 7, 8, 9 11, 13, 19, 23, 24, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- При двусторонней РБ рекомендуется определять стадию и группу для каждого глаза [6, 7, 8, 9 11, 13, 19, 23, 24, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1а)

3.1 Органосохраняющее лечение интраокулярной РБ

- Пациентам с интраокулярной РБ группы А рекомендуется локальная офтальмологическая терапия (ЛокТ) [5, 9, 24].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1а)

Комментарий: *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 до 6 курсов двухкомпонентной системной ПХТ пациентам с РБ группы В.

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

Комментарий: *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.*

Двухкомпонентная системная ПХТ:

*Винкристин** – 1,5 мг/м² в/в в 1-й день [3];*

*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*

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. Системная ПХТ после 2 курса, при необходимости, может сочетаться с дополнительным локальным лечением.

ЛокТ (криодеструкция, лазерное лечение, брахитерапия) проводится в офтальмологических отделениях онкологического профиля.

- Рекомендуется применять ЛокТ перед 4 курсом системной ПХТ (после достижения максимального сокращения размеров опухоли)

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

- Пациентам с отсутствием регрессии опухоли и/или ростом опухоли на фоне лечения рекомендуется ЛокХТ чередовать с ЛокТ.

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

- Пациентам с ростом опухоли на фоне лечения рекомендуется стандартное лечение, включающее энуклеацию или дистанционную лучевую терапию.

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

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

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

- Рекомендуется до 6 курсов трехкомпонентной ПХТ пациентам с интраокулярной РБ групп С и Д.

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

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:

*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. Лазерное лечение может сочетаться с ЛокХТ. При необходимости ЛокТ повторяется. Лечение следует признать неэффективным при необходимости назначения дополнительной химиотерапии, не входящей в данный протокол, дополнительной дистанционной лучевой терапии (ЛТ) и/или энуклеации глаза с распространенной опухолью групп С или Д. Появление новых опухолевых очагов на сетчатке и/или краевой продолженный рост первичных очагов, для разрушения которых возможно применение только лазера, либо только криотерапии, либо только брахитерапии, не следует расценивать как отсутствие эффекта от лечения..

- Рекомендуется назначение второй линии системной ПХТ при 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.

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

Комментарии: *вторая линия 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
- Доксорубин** 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.

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

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

Применяется мелфалан** в дозе 5 – 7,5 мг/м² для каждого пораженного глаза со степенью распространения опухоли, соответствующей группам С или Д. Доза мелфалана** 5 мг/м² используется при двусторонней РБ, тогда как при односторонней РБ вводится 7,5 мг/м².

- Рекомендуется применять СИАХТ при экзофитном характере роста РБ, постэкваториальной локализации, резистентным к терапии формам (в качестве альтернативы ЛТ и энуклеации) [11, 12, 25, 26]:

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – Ia)

Комментарии: *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.

- Рекомендуются выбор методики СИАХТ в зависимости от особенностей ангиоархитектоники глаза и орбиты [11, 12, 13, 23, 24, 25, 26]:

Уровень убедительности рекомендаций – А(уровень достоверности доказательств – 1а).

Комментарии: *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 баллона-окклюдера производится временная остановка кровотока в бассейне внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной (левой или правой) артерии с введением химиопрепарата проксимальнее баллона.*
- *Интравитеральная химиотерапия (ИВХТ) рекомендуется при эндофитном характере роста опухоли с приретиальными и диффузными отсевами в стекловидное тело, а также при появлении новых ретинальных очагов и отсевов на фоне лечения [19, 24].*

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1а)

Комментарии: *ИВХТ – введение химиопрепарата в стекловидное тело. При комбинированном лечении в сочетании с системной ПХТ вводится 16 мкг мелфалана** (0,05 мл). Инъекция выполняется через плоскую часть цилиарного тела с применением игл диаметром 30 или 32 G. В качестве цитостатиков используются велфалан** и поптекан в дозировках от 16 до 30 мкг на 1 курс. В зависимости от эффекта возможно проведение нескольких курсов, как правило, не менее 3-х, с периодичностью 3 – 4 недели при рефрактерных и рецидивирующих формах болезни. Осложнения: хориоретинальная дистрофия различной степени вплоть до атрофии, кольцевидное помутнение задней капсулы хрусталика, фтизис глазного яблока, слепота*

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) [14, 16, 17, 18, 20, 21, 22].*

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1а).

Комментарии:

Таблица 1 – Гистологические критерии и их характеристики

Группа риска	Критерии и их характеристики
Стандартный риск	<i>Отсутствие или минимальная опухолевая инвазия хориоидеи или преламинарная инвазия зрительного нерва</i>

<i>Средний риск</i>	<i>Опухолевая инвазия передней камеры глаза, радужки, цилиарного тела, массивная инвазия хориоидеи, интра- и ретроламинарная опухолевая инвазия зрительного нерва</i>
<i>Высокий риск</i>	<i>Инвазия опухолью линии резекции зрительного нерва и экстрасклеральное распространение опухоли</i>

- В случае выявления гистологических факторов стандартного риска рекомендуется динамическое наблюдение.

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

Комментарии: *адьювантная ПХТ не рекомендуется.*

- Пациентам из группы среднего риска рекомендуются 4 курса адьювантной интенсивной ПХТ.

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

Комментарии: *используются препараты циклофосфамид**, этопозид** и карбоплатин**.*

- Рекомендуется дополнить адьювантную ПХТ в послеоперационном периоде ЛТ на орбиту в случае ретроламинарной опухолевой инвазии.

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

- Рекомендуется включить в терапию пациентов из группы высокого риска (с микроскопически резидуальной опухолью) ЛТ на орбиту параллельно с ПХТ в послеоперационном периоде (суммарно 4 курса).

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

Комментарии: *после 1 курса проводится сбор аутогемопоетических стволовых клеток (ауто-ГСК). Высокодозная химиотерапия (ВХТ) алкилирующими цитостатиками (например, бусульфан**, треосульфан и мелфалан**) с трансплантацией ауто-ГСК завершает протокол лечения.*

3.3 Лечение пациентов с макроскопическими признаками экстраокулярной формой РБ

- Для первичных пациентов с экстраокулярной, в том числе генерализованной формой РБ (за исключением метастатического поражения головного и спинного мозга) рекомендуется высоко интенсивная терапия.

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

Комментарии: *В терапию пациентов с экстраокулярной РБ входят 2 курса ПХТ препаратами циклофосфамид**, этопозид** и карбоплатин**. Сбор ауто-ГСК проводится после ПХТ (при наличии первичного поражения костного мозга – не ранее, чем через 1 курс ПХТ после первой пункции костного мозга без метастатического поражения). Возможность радикального оперативного удаления первичного опухолевого очага определяется после 2 курса ПХТ. Объем операции (энуклеация глаза или поднадкостничная экзентерация орбиты) зависит от эффекта лечения, т.е. от наличия или отсутствия экстраокулярного роста. Если операция возможна, то после её выполнения ЛТ назначается одновременно с ПХТ в послеоперационном периоде на область орбиты и метастазов (при их наличии). Суммарно назначается 4 курса ПХТ (с*

учётом 2 предоперационных курсов). ВХТ препаратами бусульфан** или треосульфан и мелфалан** с аутологичной трансплантацией ауто-ГСК рекомендуется при наличии ремиссии, в противном случае показана симптоматическая терапия (СТ). Если после 2 предоперационных курсов ПХТ операция не возможна (экстраокулярная опухоль орбиты распространяется на смежные области: околоносовые пазухи, подвисочную ямку и др.), ПХТ продолжается по прежней схеме с оценкой ответа опухоли на лечение после каждого курса, но не более, чем через 2 курса. Если операция после 4 курсов ПХТ не выполнима, пациент переводится на СТ. При возможности хирургического лечения (ХЛ) выполняется удаление первичного опухолевого очага. ЛТ назначается одновременно с ПХТ в послеоперационном периоде на область орбиты и метастазов при их наличии. ВХТ препаратами бусульфан** или треосульфан и мелфалан** с ауто-ГСК рекомендуется после достижения ремиссии, при её отсутствии – показана СТ.

3.4 Рекомендуемая интенсивная ПХТ и ВХТ

- Рекомендуется начинать каждый курс ПХТ не позднее 21 дня от начала предыдущего.

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

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

Схема ПХТ:

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% NaCl 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% NaCl за 6 часов;
 3. этопозид** 100 мг/м²/день (при весе до 12 кг - 3,3 мг/кг массы тела), дни 1-5, в/в капельно в 200 мл раствора 0,9% NaCl или 5% раствора глюкозы за 1 час;
 4. месна** – 400 мг/м²/день, дни 1-5, в/в капельно.
- На этапе консолидации рекомендуется ВХТ препаратами треосульфан и мелфалан** с последующей трансплантацией ауто-ГСК.

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

Комментарии: Мобилизация ауто-ГСК начинается в фазе восстановления гемопоэза после 2 курса индуктивной ПХТ с применением Г-КСФ. В случае, если Г-КСФ применялись на протяжении фазы аплазии, то при появлении в крови больного более 1000/мкл лейкоцитов и стабильном или растущем абсолютном количестве тромбоцитов, доза Г-КСФ удваивается. Если Г-КСФ не вводились в течение периода аплазии, рекомендовано начинать их введение на фоне начала подъема абсолютного числа лейкоцитов выше $1,0 \times 10^9/\text{л}$ при стабильном или растущем абсолютном числе тромбоцитов. Доза Г-КСФ может варьировать от 5 и менее до 10 и более мкг/кг/день. Сепарация ауто-ГСК начинается, как правило, на 4-й день мобилизации (после введения 3 доз Г-КСФ) и продолжается ежедневно до получения необходимого количества ауто-ГСК. Введение Г-КСФ продолжается до дня последнего сеанса сепарации. Сбор ауто-ГСК рекомендовано

осуществлять на непрерывно поточном сепараторе. За сутки до начала сеанса сепарации рекомендована установка двухпросветного центрального венозного катетера диаметром 16 G с целью обеспечения скорости процедуры от 25 до 55 мл/мин в зависимости от типа аппарата и веса ребенка. Перед началом сепарации рекомендуется определять гематокрит, гемоглобин, лейкоциты с формулой, тромбоциты.

Рекомендуемый объем обработанной крови составляет 100 – 140 мл (приблизительно 1,5-2 ОЦК за сеанс). Скорость процедуры, методика профилактики цитратной интоксикации и т.д. зависят от опыта оператора и протоколов сепарации, существующих в учреждении. Конечная цель сепарации – сбор не менее 5×10^6 CD34+ клеток/кг веса больного. Если набранного количества CD34+ клеток недостаточно, попытку сепарации повторяют после очередного курса ПХТ. Заполнение экстракорпорального контура донорскими эритроцитами или другими высокомолекулярными растворами может быть рекомендовано для детей с весом менее 15 кг. В полученном материале определяют количество ядродержащих клеток и количество CD34+ клеток, после чего материал криоконсервируют.

В день 0 ауто-ГСК размораживаются в водяной бане при температуре 38-40° и переливаются в/в. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) назначаются после реинфузии ауто-ГСК в день 0.

◆ Треосульфат 10000 мг/м²/день в 4, 3, 2 дни (курсовая доза 30000 мг/м²)

◆ Мелфалан** 80мг/м² /день в 3, 2 дни (курсовая доза 160 мг/м²)

◆ ауто-ГСК – 0 день.

- Сбор костного мозга рекомендуется осуществлять в условиях операционной. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – IV) Комментарии: за 48 часов до начала сбора назначаются Г-КСФ. В день сбора костного мозга Г-КСФ не вводятся. Ориентировочный объем сбора составляет 12 – 15 мл/кг веса пациента, ориентировочная клеточность – не менее $1,5 \times 10^8$ ядродержащих клеток/кг веса пациента.

3.5 Хирургическое лечение

- Рекомендуется выполнение энуклеации при распространенных формах РБ при отсутствии экстраокулярного роста опухоли и наличии следующих показаний [6, 16]:
 - массивное поражение сетчатки и стекловидного тела;
 - вторичная глаукома;
 - прорастание опухоли в переднюю камеру;
 - гемофтальм;
 - безуспешное органосохраняющее лечение.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – Ia)

- Экзентерацию орбиты рекомендуется проводить при прорастании опухоли в орбиту с формированием крупного узла и инфильтрации окружающих тканей [6, 16, 17].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – Ia)

- Транспупиллярная термотерапия – разновидность лазерного лечения – рекомендуется при центральной локализации опухоли с проминенцией не более 3,0 мм и мультифокальном характере роста [5,9].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Криодеструкция рекомендуется при преэквиаториальной локализации РБ с уровнем проминенции опухоли не более 3 – 4 мм [5].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

- Брахиотерапия – локальное облучение опухоли с помощью подшивания к склере радиоактивного офтальмоаппликатора (стронций-96, рутений-106) рекомендована при проминенции опухоли не более 6 мм [1,5,9].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1а)

Комментарий: *доза на вершину опухоли при использовании рутения-106 должна составлять не менее 80 – 100 Гр, при использовании стронция-96 – 120 Гр.*

3.6 Дистанционная лучевая терапия (ЛТ)

- ЛТ рекомендована пациентам с интраокулярными формами РБ, резистентными к другим методам лечения, либо в случае выявления после энуклеации ретроламинарной инвазии зрительного нерва, экстрасклерального распространения опухоли и/или наличия клеток опухоли в крае резекции зрительного нерва [10].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – IIb)

Комментарий: *целесообразно использование фотонного облучения линейных ускорителей (6 МэВ), но могут применяться и гамма-терапевтические установки – Собо1 (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 ХЛ, с использованием 25 ежедневных фракций разовыми очаговыми дозами (РОД) 2 Гр, 5 раз в неделю, что в суммарно очаговой дозе (СОД) составляет 50 Гр.

ЛТ на область регионарных и отдаленных метастазов целесообразно проводить одновременно с облучением орбиты в СОД 30 Гр с использованием 15 ежедневных фракций по 2 Гр, 5 раз в неделю.

При органосохраняющем лечении сроки начала ЛТ устанавливаются радиологом совместно с детским онкологом. ЛТ проводится с использованием 23 ежедневных фракций разовыми очаговыми дозами (РОД) 2 Гр, что в СОД составляет 46 Гр.

3.7 Сопроводительная терапия

- Рекомендуется установка всем больным центрального венозного катетера с двумя просветами с целью обеспечения сепарации ауто-ГСК и проведения ВХТ для пациентов высокого риска

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

- С целью профилактики инфекционных осложнений рекомендовано проводить кишечную деконтаминацию в зависимости от флоры, высеваемой в лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ).

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

- Целесообразно проводить профилактику пневмоцистной пневмонии препаратом Ко-тримоксазол** в дозе 2,5 – 3 мг/кг 3 раза в неделю от момента начала индукции.

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

*Комментарии: применение ко-тримаксозола** прекращается за 48 часов до реинфузии ауто-ГСК. Возобновление профилактики рекомендуется после восстановления гемопоэза после трансплантации в течение 6 месяцев. При наличии аллергии на котримоксазол больной может получать пентамидин в аэрозоле.*

- Рекомендуется назначение ацикловира** при наличии у больного рецидивирующей инфекции (Herpes simplex или Varicella-zoster virus).

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

*Комментарии: доза ацикловира** 250-500 мг/м² перорально каждые 8 часов в зависимости от тяжести инфекции.*

- При развитии астении рекомендуется частичное или полное парентеральное питание концентрированными растворами глюкозы из расчета 12–15 г/кг и аминокислотами из расчета 1–2 г/кг в зависимости от возраста больного (у детей младшего возраста потребность в белке выше). Жировые эмульсии рекомендуется назначать при продолжительности парентерального питания более 10–14 дней, из расчета 2 г/кг ежедневно или через день.

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

Комментарии: При недостаточном питании развивается или усугубляется астения, анемический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, ацидоз, гипоальбуминемия, мышечная атрофия, удлиняется период аплазии. Потеря более 10% массы тела у детей в процессе лечения неблагоприятно сказывается на результатах терапии, увеличивает летальность и снижает выживаемость.

Суточная потребность в калориях зависит от возраста пациента и составляет 75–90 ккал/кг для детей 1–8 лет и 30–50 ккал/кг у детей старшего возраста. Калорийность на 20%–30% обеспечивается за счет липидов, 50%–60% за счет углеводов и на 10%–20% за счет белков. Суточная потребность в электролитах составляет 2–4 ммоль/кг для натрия, 1,5–2 ммоль/кг для калия. Потребность в кальции и магнии составляет 0,15–0,2 ммоль/кг веса больного в сутки. Также необходимо учитывать суточную потребность в витаминах, особенно группы В. Рекомендовано назначение фолиевой кислоты, витаминов В₁ и В₂ на фоне циторедуктивной терапии. Витамин К назначается при длительности полного парентерального питания более 21 дня.

- Для контроля тошноты и рвоты, возникающих на фоне ПХТ, рекомендуется применение антагонистов 5—НТ₃ рецепторов.

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

*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. Антиэметогенное действие антагонистов 5—НТ₃ рецепторов усиливается при комбинации с дексаметазоном. Применение производных фенотиазина** (хлорпромазин**, перфеназин**) эффективно при наличии у больного повышенной тревожности и в случае отсроченной рвоты, однако сопровождается целым рядом побочных эффектов.*

- Рекомендуется облучение продуктов крови в дозе 25-30 Гр.

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

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.

- За 24 часа до начала ПХТ или начала режима кондиционирования ВХТ рекомендуется гидратация кристаллоидными растворами.

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

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 больного объем может быть в дальнейшем уменьшен до 2-2,5 л/м²/сутки.

4. Реабилитация

- Рекомендуются следующие реабилитационные мероприятия:

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

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

5. Профилактика

Информация по данному разделу представлена в приложениях Г2-Г5.

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 и при динамическом наблюдении.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1. этап диагностики			
1.	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом и врачом-офтальмологом	IV	C
2.	Выполнена консультация врачом-генетиком		
3.	Выполнено офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры	Ia	A
4.	Выполнено ультразвуковое исследование орбит и глаз	Ia	A
5.	Выполнена компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография орбит и головного мозга с контрастированием	Ia	A
6.	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки	Ia	A
7.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства и шейных лимфатических узлов	Ia	A
8.	Выполнена радиоизотопная диагностика костей	IV	C
9.	Выполнена компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография зон скелета, накапливающих радиофармпрепарат по данным радиоизотопного исследования костей скелета	IV	C
10.	Выполнено морфологическое исследование пунктатов костного мозга из трех точек при экстраокулярной форме	IV	C
11.	Выполнено цитологическое исследование спинномозговой жидкости при экстраокулярной форме	IIb	B
2. Этап лечения			
12.	Выполнено морфологическое исследование удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	Ia	A
13.	Выполнена имплантация венозной порт-системы или установка центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену (перед началом первого курса полихимиотерапии)	2a	B

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1. этап диагностики			
14.	Выполнено удаление центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену не позднее 6 месяцев от момента установки	2a	B
15.	Проведен следующий курс полихимиотерапии не позднее 21 – 28 дней от момента начала предыдущего курса полихимиотерапии (при наличии медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)		
16.	Выполнено введение химиотерапевтических препаратов на фоне инфузионной терапии из расчета 3 л/м ² /сутки (при внутривенной полихимиотерапии)		
17.	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом и врачом-офтальмологом перед началом каждого курса полихимиотерапии или селективной интраартериальной химиотерапии или интравитреальной химиотерапии	IV	C
18.	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом и врачом-офтальмологом перед выполнением транспупиллярной термотерапии или криодеструкции или брахитерапии		
19.	Выполнена консультация врачом-офтальмологом перед началом каждого курса лучевой терапии и после завершения каждого курса лучевой терапии		
20.	Выполнен следующий курс полихимиотерапии или селективной интраартериальной химиотерапии или интравитреальной химиотерапии не ранее 21 дня и не позднее 28 дня от момента начала предыдущего курса полихимиотерапии (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	1b	A
21.	Выполнено ультразвуковое исследование глаз и орбит перед началом каждого курса полихимиотерапии или лучевой терапии	1b	A
22.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с подсчетом лейкоцитарной формулы перед началом каждого курса лучевой	IIb	B

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1. этап диагностики			
	терапии или химиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии		
23.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, натрий, калий, хлор) перед началом каждого курса лучевой терапии или полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии	IIb	B
24.	Выполнен анализ мочи общий перед началом каждого курса лучевой терапии или полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии	IIb	B
25.	Выполнено назначение антибактериальных лекарственных препаратов (при фебрильной нейтропении)	Ia	A
26/	Отсутствие гнойно-септических осложнений	IV	C

Список литературы

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей //М.: Медицина, 2002-с.315-328
2. Бабенко О.В., Саакян С.В., Залетаев Д.В. Молекулярная диагностика ретинобластомы/ Система генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний под редакцией М.А.Пальцева и Д.В.Залетаева//М.: Медицина, 2009, с.284-318
3. Дурнов Л.А. Руководство по детской онкологии// М.: Миклош, 2003- 504с
4. Залетаев Д.В., Саакян С.В. Клинико-генетическая характеристика ретинобластомы Руководство для врачей под редакцией А.М.Шамшиновой «Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва// М.:Медицина, 2001-с.371-380
5. Козлова, В.М. Ретинобластома: Диагностика и генетическое консультирование. /В.М. Козлова, Т.П. Казубская, И.Н. Соколова, Е.А. Алексеева, О.В. Бабенко, Е.А. Близнец, Т.Л. Ушакова, С.Н. Михайлова, Л.Н. Любченко, В.Г. Поляков // Онкопедиатрия, 2015, 2, № 1, стр. 30-38
6. В.Г. Поляков, Т.Л.Ушакова Ретинобластома. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой, 2015. С. 546-552.
7. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение) // М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2005. 200с
8. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы// РОЖ, 2008, том1, №1,с.33-39
9. Саакян С.В. Комплексное УЗИ в оценке эффективности интраартериального введения карбоплатина у детей с РБ/ Саакян С.В., Киселева Т.Н., Жаруа А. и др// Российский офтальмологический журнал.-М., 2012-Т.5,№3.-С.49-52
10. Саакян С.В. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далекозашедших форм ретинобластомыб возможные осложнения и меры их профилактики/ Саакян С.В., Жаруа А., Мякошина Е.Б., и др.// Российская педиатрическая офтальмология М. 2013-№1.-с.31-34
11. Ушакова, Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы / Т.Л.Ушакова // Вестник РОНЦ. – 2011. – Т. 22, №2. – С. 41 –8.
12. Ушакова, Т.Л. Предварительные результаты органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы у детей с использованием селективной внутриартериальной химиотерапии мелфаланом. /Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Гагнидзе А.Д., Долгушин Б.И., Поляков В.Г.//. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации. 2012. Том II, №4 С. 48-52
13. Ушакова, Т.Л. Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении распространенной ретинобластомы у детей. /Ушакова Т.Л., Глеков И.В., Поляков В.Г.// Онкология. Журнал П. А. Герцена. 2013. №2. С. 38-42.
14. Яровой, А.А. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии/ А. А. Яровой, Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков, Е.С. Булгакова, О.С. Кривовяз// Офтальмохирургия. Журнал. №1 2014 С.79-84
15. Abramson D. H., Ellsworth R. M., Kitchin F. D., Tung G. Second nonocular tumors in the retinoblastoma survivors: are they radiationinduced?// Ophthalmology 1984; 91: 1351-1355

16. Abramson D.H., Dunkel I. J., Brodie S.E., Kim J.W., Gobin Y.P. A phase I/II study of direct intra-arterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. // *Ophthalmology*. - 2008, 115 – P. 1398- 404.
17. Abramson D.H., Dunkel I. J., Broudie S.E., Marr B. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). // *Ophthalmology*. - 2010, 117 – P.1623- 29.
18. Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(4):499–502.
19. E Bellaton, A I Bertozzi, C Behar, P Chastagner, H Brisse, C Sainte-Rose, F Doz and L Desjardins. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma, *British Journal of Ophthalmology*;87:327-329, 2003
20. Kesty, K.R. Retinoblastoma: choroidal invasion and patient survival / K.R. Kesty, R.J. Campbell, H. Buettner // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1983. – Vol. 25, (suppl). – P.83.
21. Magrann, I. Optic nerve involvement in retinoblastoma / I. Magrann, D.H. Abramson, R.M. Ellsworth // *Ophthalmology*. – 1989. – Vol. 96. – P. 217–22.
22. Messmer, E.P. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma / E.P. Messmer, T. Heinrich, W. Happing et al. // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98. – P.136–141.
23. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(8):1078–83.
24. Namouni F., Doz F., Tanguy M.L., Quintana E., Michon J., Pacquement H., Bouffet E., Gentet J.C., Plantaz D., Lutz P., Vannier J.P., Validire P., Neuenschwander S., Desjardins L. and Zucker J.M. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma. // *Eur. J. Cancer*, Vol. 33, No. 14, P. 2368-2375, 1997
25. Rootman, J. Invasion of the optic nerve by retinoblastoma: a clinicopathological study / J. Rootman, J. Hofbauer, R.M. Ellsworth et al. // *Can. J. Ophthalmol.* – 1976. – Vol. 11. – P. 106–14.
26. Saakyan S.V. The First experience of retinoblastoma treatment with the use superselective IA chemotherapy in Russia/ Yakovlev S.B., Kobyakov G.L. et al// *XY ISOO*, 2011, p. 45
27. Shields, C.L. Optic nerve invasion of retinoblastoma / C.L. Shields, J.A. Shields, K. Baew et al. // *Cancer*. – 1994. – Vol. 73. – P. 692–8.
28. Shields C.L., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma the beginning of a long journey. // *Clin Experiment Ophthalmol*. - 2010, 38 – P. 638 – 43.
29. CL Shields, EM Fulco, JD Arias, C Alarcon, M Pellegrini, P Rishi, S Kaliki, CG Bianciotto and JA Shields Retinoblastoma frontiers with intravenous, intraarterial, periocular, and intravitreal chemotherapy.//*Eye* (2013) 27, 253–264; doi:10.1038/eye.2012.175; published online 21 September 2012
30. C. L. Shields, F. P. Manjandavida, S. E. Lally, G. Pieretti, S. A. Arepalli, and E. H. Caywood, “Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma,” *Ophthalmology*, vol. 121, no. 7, pp. 1453–1460, 2014.

31. [Suzuki S, Yamane T, Mohri M, Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis.//Ophthalmology. 2011 Oct; 118\(10\):2081-7.](#)
32. [Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, Rojanaporn D, Leahey A, Griffin G, Jabbour P, Shields JA. Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation. Retina. 2013 Nov-Dec; 33\(10\): 2103-9.](#)

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. Бржеский Владимир Всеволодович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет» Минздрава России, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
2. Булгакова Евгения Сергеевна врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии, радиологии и реконструктивно-восстановительной хирургии ФГАУ «МНТК Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
3. Вальский Владимир Владиславович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела офтальмоонкологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
4. Глеков Игорь Викторович, д.м.н., профессор, заведующий радиологическим отделением отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член ООО «РОДО»
5. Горовцова Ольга Валерьевна, врач-офтальмолог отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член ООО «РОДО»
6. Долгополов Игорь Станиславович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии отдела химиотерапии НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России
7. Иванова Ольга Андреевна, к.м.н., врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, 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 «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
9. Мякошина Елена Борисовна, к.м.н., врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
10. Пантелеева Ольга Геннадьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела офтальмоонкологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
11. Поляков Владимир Георгиевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий отделением опухолей головы и шеи, заведующий отделом общей онкологии, заместитель директора по научной работе НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, член ООО «РОДО»
12. Рыков Максим Юрьевич, к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, член ООО «РОДО»
13. Саакян Светлана Ваговна, д.м.н., профессор, заведующая отделом офтальмоонкологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»

14. Сайдашева Эльвира Ирековна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детской офтальмологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист офтальмолог Департамента здравоохранения Санкт-Петербурга, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
15. Тацков Роберт Александрович, врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
16. Ушакова Татьяна Леонидовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения №1 НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член ООО «РОДО»
17. Фомина Наталия Владимировна к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет» Минздрава России, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
18. Яровой Андрей Александрович, д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии, радиологии и реконструктивно-восстановительной хирургии ФГАУ «МНТК Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Офтальмологи, врачи – детские онкологи, офтальмологи, радиологи, педиатры, генетики;
2. 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 П1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

Уровни достоверности доказательств	Описание
Ia	Доказательность, основанная на мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
IIa	Доказательность, основанная как минимум на одном крупном нерандомизированном контролируемом исследовании
IIb	Доказательность, основанная как минимум на одном квазиэкспериментальном исследовании с хорошим дизайном
III	Доказательность, основанная на неэкспериментальных описательных исследованиях с хорошим дизайном, типа сравнительных исследований, корреляционных исследований и исследований случай-контроль
IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций в соответствии с классификацией Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания (АНРQ, 1994)

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях
C	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

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.

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздрава России от 31.10.2012 № 560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская онкология»»;
2. Приказ Минздрава России от 7 июля 2015 г. N 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»;
3. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при ретинобластоме (средний риск). Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2012 № 1690н.
4. Стандарт специализированной медицинской помощи детям при злокачественных новообразованиях сетчатки (ретинобластоме). Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.12.2012 № 1500н.
5. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 г. Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р.
6. Постановление Правительства Российской Федерации «О порядке и условиях признания лица инвалидом» от 20 февраля 2006 г. №95 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 07.04.2008 № 247, от 30.12.2009 № 1121, от 06.02.2012 №89, от 16.04.2012 № 318, от 04.09.2012 № 882).
7. Изменения, которые вносятся в Правила признания лица инвалидом, утвержденные Постановлением Правительства Российской Федерации от 7 апреля 2008г. № 24;
8. Приказ Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»;
9. Федеральный закон от 9 декабря 2010г. № 351-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О ветеранах» и статьи 11 и 11.1 Федерального закона «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации»;
10. Порядок выплаты компенсации за самостоятельно приобретенное инвалидом техническое средство реабилитации и (или) оказанную услугу, включая порядок определения ее размера и порядок информирования граждан о размере указанной компенсации (Приказ Минздравсоцразвития России №57н от 31 января 2011 г.);
11. Право ребенка на набор социальных услуг проистекает из статей 6.1 и 6.2 Федерального Закона от 17.07.1990 178-ФЗ (в ред. Федеральных законов от 08.12.2010 №345-ФЗ, от 345-ФЗ, от 01.07.2011 № 169ФЗ, от 28.07.2012 № 133-ФЗ, от 25.12.2012 №258-ФЗ, от 07.05.2013 №99-ФЗ, от 07.05.2013 №104-ФЗ, от 02.07.2013 №185-ФЗ, от 25.11.2013 №317-ФЗ) «О государственной социальной помощи», в которых говорится, что право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг имеют различные категории граждан, т.ч. и дети-инвалиды (п.п.9) ст. 6.1.).

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Ретинобластома у детей



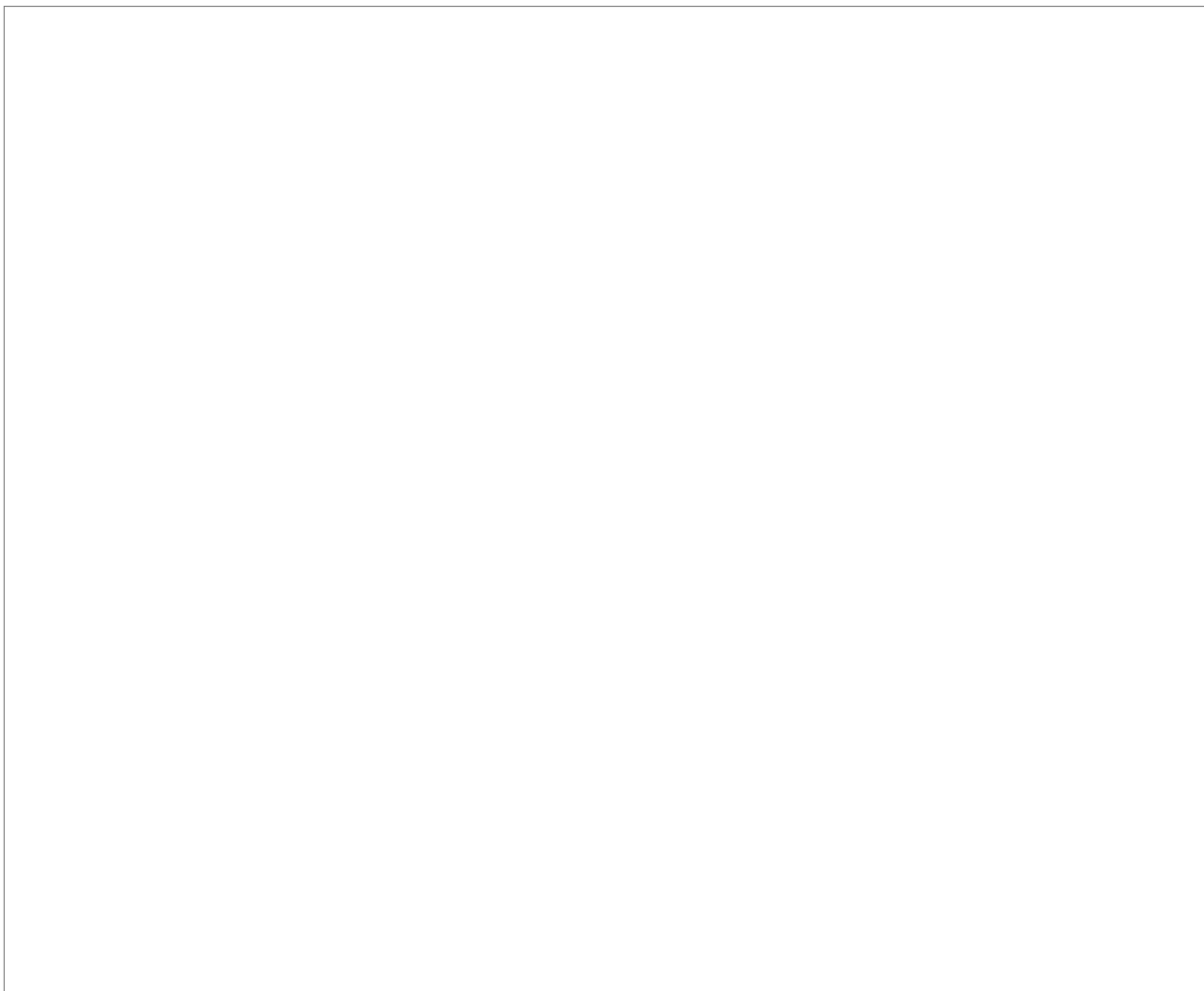
НЕЧИТАЕМА! №2 интраокулярной формой РБ



№ 3 Экстраокулярной формой РБ



Энуклеация



Приложение В. Информация для пациентов

1. 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.;
2. Молекулярно-генетический анализ проводится не только пациенту, но и его семье (его братьям, сестрам и родителям);
3. Пациенты с любой формой РБ с диспансерного учета не снимаются;
4. При планировании беременности пациентам, достигшим ремиссии, следует получить консультацию у врача-генетика.

Приложение Г.

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 микроскопическ и	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
Функциональ ные признаки	норма	тахипное	одышка	Одышка при нормальной активности требуется O ₂	ИВЛ
Гастроинтестинальная токсичность					
Стоматит (состояние слизистых обл. рта)	нет	Раздражение, гиперемия	гиперемия/воспале ние, изъязвления, возможность принимать твердую пищу	язвы, возможность принимать только жидкую пищу	питание per os не представляет я 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 динамическо	динамическая непроходимос

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
				й непроходимости 96 часов, ответ на стимуляцию в течение 72 часов	ть 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
Нейротоксичность					
Изменение психики и поведения	возбужден ие	преходящая вялость	сонливость (менее 50 % дневного времени)	сонливость (более 50% дневного времени)	кома
Периферическое неврологическое расстройство	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
Общемозговое	нет	Ступор/возбужде ние	сопор	Судороги, психоз (галлюцинации)	Кома, судороги
Боли (связанные только с введением цитостатиков) по шкале боли 0-10	нет 0	до 2 баллов	3-5 баллов	6-9 баллов	некупирующаяся 10 баллов
Сердечно-сосудистая токсичность					
Ритм	N	Асимптоматическое,	возвратное, персистирующее	нарушение ритма,	гипотензия, желудочковая

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
		транзиторное нарушение	нарушение	требующее коррекции	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	экфолиативный дерматит, некрозы
Выпадение волос	нет	минимальное облысение	умеренное очаговое облысение	полное обратимое облысение	необратимая алопеция
Геморрагический синдром					
	нет	петехии	умеренная кровопотеря, требующая 1-2 трансфузии за курс	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, $\times 10^9/\text{л}$	>4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	норма	75,0-норма	50,0-74,9	25,0-49,9	<25,0
Гемоглобин, гр/дл	норма	10,0-норма	8,0-10,0	6,5-7,9	< 6,5

*N-нормальное значение показателя, принятое в лаборатории лечебного учреждения

Приложение Г2. Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с интраокулярной односторонней РБ после энуклеации

Методы	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес.
--------	--

исследования	1	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48	Пожизненно 1 раз в год
	Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры	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
МРТ орбит и глаз с в/в контрастированием	-	-	-	-	x	-	x	-	x	-	x	x
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x	-	x	-	x	x	x	x	x	x	x	x
КТ органов грудной клетки	-	-	-	-	x	-	x	-	x	-	x	*

* по показаниям

Приложение Г3. Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с интраокулярной односторонней РБ после органосохраняющего лечения и у пациентов с двусторонней РБ

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес.															Пожизненно 1 раз в год		
	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48		54	60
Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры	x	x	x	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	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

Приложение Г4. Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с семейной формой РБ, выявленной генетической мутацией при интраокулярной односторонней РБ после органосохраняющего лечения

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес.															Пожизненно 1 раз в год
	1	3	6	9	12	16	20	24	30	36	42	48	54	60		

Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом с применением ретинальной камеры	x	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	x
МРТ орбит и глаз с в\в контрастированием	-	-	-	x	-	-	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
КТ органов грудной клетки	-	-	-	x	-	-	x	-	x	-	x	-	x	-	x	*

* по показаниям

Приложение Г5. Контрольные обследования после достижения ремиссии у пациентов с экстраокулярной формой РБ

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес.															Пожизненно 1 раз в год
	1	3	6	9	12	16	20	24	30	36	42	48	54	60		
Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры	x	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	x
МРТ орбит и глаз с в\в контрастированием	-	-	-	x	-	-	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	x
КТ органов грудной клетки	-	-	-	x	-	-	x	-	x	-	x	-	x	-	x	*
Сцинтиграфия костей с технецием ⁹⁹ Tc и мягких тканей с цитратом галлия 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

[1] Типы ответа опухоли на органосохраняющее лечение устанавливаются только после двукратных осмотров, проведенных с интервалами минимум в три недели, которые не выявили данных за опухолевый процесс в стекловидном теле, новые очаги.

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

[3] Здесь и далее – разовая доза винкристина** не должна превышать 2 мг