



Клинические рекомендации по диагностике и лечению ретинобластомы у детей и подростков.

Под редакцией академика РАН В.Г. Полякова

Рабочая группа НИИ ДОГ: д.м.н. Т.Л. Ушакова, О.В. Горовцова, к.м.н. Н.В.Иванова

1. Определение и общие данные.

Определение. Ретинобластома – злокачественная опухоль оптической части сетчатки

(внутренней оболочки глаза), одна из распространённых злокачественных опухолей глаз у детей и составляет 90 -95% от всех злокачественных опухолей глаза. Название ретинобластомы было предложено в 1926 году Верльгофом, так как опухоль развивается из наиболее недифференцированных клеток оптической части сетчатки – ретинобластов. Опухоль имеет нейроэктодермальное происхождение. Заболевание имеет высокую курабельность и при правильном своевременном лечении выживаемость составляет 95%.

МКБ-10 С69.2

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. При односторонней РБ пик заболеваемости отмечается в возрасте 24-29 мес., а при двусторонней — в первый год жизни. Различают 3 гистологические формы РБ: дифференцированную, недифференцированную и смешанную. Ещё различают 4 типа роста РБ: эндофитный, экзофитный, смешанный и диффузный. Частота встречаемости РБ в настоящее время у 1 из 15000 - 20000 живых новорожденных.

Клиническая картина.

Клинические проявления РБ зависят от размера, локализации и типа роста опухоли.

Небольшие одиночные опухоли могут быть случайно обнаружены офтальмологом на профилактическом осмотре. Часто первым симптомом, который замечают родители, является лейкокория или беловато-жёлтое свечение, которое возникает в результате отражения света от поверхности белых опухолевых масс. Косоглазие может быть ранним

симптомом опухоли при локализации очага в центральной зоне. При экзофитном росте опухоль возникает и растет в подсетчаточном пространстве, а именно между сенсорной частью сетчатки и пигментным эпителием. Рост опухоли приводит к развитию вторичной высокой субтотальной отслойки сетчатки, под которой просвечивается беловато-серый опухолевый узел, могут присутствовать участки кальцинации. Характерными признаками эндофитного роста РБ являются распространение процесса на внутреннюю поверхность сетчатки и стекловидное тело. Опухолевый узел (узлы) имеет бугристую поверхность с новообразованными сосудами, «тонущими» в толще опухоли. Кальцинированные участки опухоли (если имеются) придают ей беловато-серый цвет. При бурном росте эндофитной РБ возникает «обсеменение» стекловидного тела разнокалиберными клеточными клонами с помутнением последнего. При смешанном типе роста опухоли наблюдаются признаки двух выше представленных типов роста, когда клоны опухолевых клеток представлены как в стекловидном теле, так и в подсетчаточном пространстве при наличии вторичной отслойки сетчатки. Опухолевые отсеки могут наблюдаться в передней камере глаза в виде псевдогипопиона и/или узелков опухоли на радужке. Гифема (кровь в передней камере глаза) и гемофтальм (кровоизлияние в стекловидное тело) чаще выявляются при смешанном росте РБ. Редко встречающаяся диффузная форма РБ инфильтрирует все слои сетчатки, без явно проминирующих опухолевых узлов и кальцификатов, прорастая в передние отделы глаза, симулируя воспалительные изменения и формируя псевдогипопион. Рубеоз радужки, как результат ишемии значительной площади сетчатки. Частота возникновения данного признака зависит от запущенности опухолевого процесса. Новообразованные сосуды блокируют отток водянистой влаги из глаза, вызывая подъем внутриглазного давления, что приводит к вторичной неоваскулярной глаукоме, при прогрессировании которой развивается буфтальм («бычий глаз»). Склера у детей достаточно эластична, поэтому при прогрессирующей вторичной глаукоме происходит увеличение глаза. Мидриаз с отсутствием реакции зрачка на свет выявляется более чем, у трети пациентов с РБ. Экзофтальм со смещением глазного яблока наблюдается при экстрабульбарном росте опухоли. При отсутствии лечения опухоли – летальный исход. Опухоль распространяется за пределы глаза в орбиту, околоносовые пазухи, полость носа, интракраниально, появляются регионарные и отдаленные метастазы в костном мозге, костях, ЦНС. Смерть наступает в результате метастазирования.

Дифференциальный диагноз.

Следует отметить, что при монокулярном поражении выявлено наибольшее число расхождений диагноза. Наиболее распространенными «заболеваниями-масками» являются 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 внутричерепные 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 двусторонней 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.

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

КЛАССИФИКАЦИЯ ABC (АМСТЕРДАМ, 2001)

Группа А Малые интравитреальные опухоли вдали от ДЗН и центральной ямки

- все опухоли интравитреальные, 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 интравитреальные 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 отсева

- 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 Е 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

При стадировании пациентов используется современная классификация TNM

зло-качественных опухолей (2010г), 7-е издание,

Ретинобластома (ICD-O C69.2)

При возникновении билатеральных опухолей поражение каждого глаза классифицируется отдельно. Классификация не применима при полной спонтанной регрессии опухоли. Должно быть гистологическое подтверждение диагноза при энуклеации. Для оценки категорий Т, N и M применяются следующие методы:

Т категории

Физикальный осмотр и методы визуализации

N категории Физикальный осмотр, регионарные лимфатические узлы, регионарными лимфатическими узлами являются преаурикулярные, подчелюстные и шейные.

M категории Физикальный осмотр и методы визуализации; исследование костного мозга и цереброспинальной жидкости могут повысить правильность оценки

TNM Клиническая классификация

T — Первичная опухоль

TX Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

TO Первичная опухоль не определяется

T1 Опухоль ограничена сетчаткой (нет сетки стекловидного тела, нет значительной отслойки сетчатки или жидкости под сетчаткой более 5 мм от основания опухоли)

T1a Любой глаз, в котором наибольшая опухоль меньше или равна 3 мм в толщину и

нет опухоли, расположенной ближе чем 1 ДД (1,5 мм) к главному нерву или ямке

T1b 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)

T2a Минимальная опухоль, распространяющаяся на стекловидное тело и/или пространство под сетчаткой*

T2b Массивное опухолевое распространение на стекловидное тело и/или простран-

СТВО

под сетчаткой**

T2c Глаз потерян. Опухоль заполняет более, чем две трети глаза или отсутствует возможность реабилитации глаза, или присутствуют один или несколько следующих

моментов: • Опухоль связана с глаукомой, имеется неоваскуляризация или закрытый угол глаза, • Опухоль распространяется на передний сегмент, • Опухоль распространяется

на ресничное тело, • Массовое кровоизлияние в стекловидное тело, • Опухоль контактирует с

хрусталиком, • Массовый опухолевый некроз

T3 Распространение на зрительный нерв или глазные оболочки

T4 Распространение опухоли за пределы глаза

Примечание. * 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.

** 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 *** Префикс (m) может добавляться к

категории T, указывая множественность опухолей, например, T2(m).

N — Регионарные лимфатические узлы

M — Отдаленные метастазы

pTNM Патологоанатомическая классификация

pTX Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

pT0 Первичная опухоль не определяется

pT1 Опухоль ограничена сетчаткой, стекловидным телом или пространством под сетчаткой. Нет распространения на глазной нерв или сосудистую оболочку

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

pT2a Опухоль распространяется по глазному нерву, не прорастая сетчатой пластинки

pT2b Опухоль ограниченно распространяется на сосудистую оболочку

pT2c Опухоль распространяется по глазному нерву, не прорастая сетчатой пластинки и ограниченно поражает сосудистую оболочку

pT3 Выраженное распространение опухоли по глазному нерву или оболочкам глаза, или массивная инвазия в сосудистую оболочку

pT3a Опухоль распространяется по глазному нерву до уровня сетчатой пластинки, но не достигая линии резекции

pT3b Опухоль массивно распространяется на сосудистую оболочку

pT3c Опухоль распространяется по зрительному нерву до уровня сетчатой пластинки, но не достигает уровня резекции и массивно поражает сосудистую оболочку

pT4 Распространение опухоли за пределы глаза, включая: • Распространение по глазному нерву до линии резекции, • Распространение через склеру на орбиту, • Распростра-

нение на переднюю и заднюю часть орбиты, • Распространение в головной мозг, • Распро-
странение в субарахноидальное пространство зрительного нерва, • Распространение на вер-

хушку орбиты, • Распространение на перекресток зрительных нервов

pN — Регионарные лимфатические узлы

pN категории соответствуют N категориям.

pM — Отдаленные метастазы

pMX Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

pMO Нет признаков отдаленных метастазов

pM1 Имеются отдаленные метастазы

pM 1a Костный мозг

pM 1b Другие локализации

Для определения показаний к различным видам лечения детей с РБ показано проведение программы первичной диагностики с целью уточнения диагноза и стадирования заболевания.

Программа первичной диагностики включает:

1. Физикальный осмотр и изучение истории заболевания

2. Консультацию офтальмолога: (Для каждого глаза: визиометрия, тонометрия, биомикроскопия, прямая и обратная офтальмоскопия при максимальном мидриазе под общей анестезией с использованием ручного офтальмоскопа с линзами +13 D и +20 D или бифокального офтальмоскопа с линзой +20D. Картину глазного дна с патологическими очагами

документировать зарисовками и фотографиями (минимум 8 квадрантов) с использованием ретинальной камеры RetCam

3. УЗИ глаз для регистрации внутриглазных патологических образований, витреально-го распространения опухоли и ее отсевов, определения интенсивности обсеменения (локальное, диффузное), интраокулярной локализации патологического образования, его размеров.

4. КТ или МРТ орбит и головного мозга с контрастным усилением для оценки состояния орбит (для исключения экстраокулярного роста опухоли) и головного мозга (для исключения трилатеральной РБ, метастазов, второй опухоли или другой патологии ЦНС). Проведение МРТ предпочтительнее, т.к. преобладают дети в возрасте до 3 лет.

5. КТ грудной клетки для исключения патологии органов грудной клетки, в том числе метастазов.

6. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатиче-

ских узлов для исключения патологии, в том числе метастазов.

7. Гистологическое исследование глаза при его энуклеации.

8. Консультация генетика.

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

1. Сцинтиграфия костей с технецием ^{99}Tc и мягких тканей с цитратом галлия ^{67}Ga для выявления дистанционных метастазов. (Исключение для детей младше 1 года в связи с лучевой нагрузкой).

2. Рентгенография костей с очагами патологического накопления ^{99}Tc .

3. Спинномозговая пункция с цитологическим исследованием при экстраокулярном росте РБ.

4. Пункция костного мозга не менее чем из 2-х точек с цитологическим исследованием (по 3 образца из каждой точки).

5. Пункционная биопсия показана для всех доступных пункции опухолевых очагов с последующим цитологическим исследованием

Клинические рекомендации условно разделены на 2 ветви:

1. ***ПРОГРАММА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОДНОСТОРОННЕЙ РЕТИНОБЛАСТОМОЙ И ПОКАЗАНИЯМИ К ЭНУКЛЕАЦИИ (группа E).***
2. ***ПРОГРАММА ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМОЙ***

ПРОГРАММА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОДНОСТОРОННЕЙ РЕТИНОБЛАСТОМОЙ И ПОКАЗАНИЯМИ К ЭНУКЛЕАЦИИ (группа E).

Аннотация:

В программе освещены основные подходы к диагностике и лечению монокулярной ретинобластомы у детей с энуклеацией глаза на первом этапе. Наличие определённых гистологических критериев в удалённом глазу является основой для выделения группы риска, от которой зависит интенсивность лечения. Определены показания и противопоказания к применению разработанной программы лечения детей с монокулярной ретинобластомой после первичной энуклеации глаза.

Программа может быть использована в лицензированных отделениях детской онкологии на базе исследовательских центров или многопрофильных детских больниц.

Учреждение-разработчик: ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»

Авторы: Поляков В.Г., Менткевич Г.Л., Глеков И.В., Долгополов И.С., Ушакова Т.Л., Павловская А.И.

Список принятых сокращений

РБ - ретинобластома

ОРБ – односторонняя ретинобластома

ЦНС – центральная нервная система

ВЗО – вторая злокачественная опухоль

КТ – компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ИХТ – интенсивная химиотерапия

ВХТ – высокодозная химиотерапия

Ауто- ГСК – аутогемопозитические стволовые клетки

ДСМО – диметилсульфоксид

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

СОД – суммарная очаговая доза

ВВЕДЕНИЕ

Отсутствие единой программы ранней диагностики ретинобластомы (РБ) и онкологической настороженности среди детских офтальмологов являются основными причинами запущенности заболевания, что не позволяет большинству пациентов сохранить функционирующий орган зрения в связи с выраженной местной распространенностью РБ. Несмотря на широкий выбор органосохраняющих лечебных методик [1, 2, 3], используемых для запущенных интраокулярных стадий T2 – T3 N0M0, почти в половине случаев приходится удалять глаз. Критерии риска зависят от гистологического исследования удалённых глаз и определяют характер и степень опухолевой инвазии что, в конечном счёте, влияет на стратегию лечения. Известно, что опухолевая инвазия в крае резекции зрительного нерва повышает уровень смертности с 50 до 81% [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Также важным фактором, повышающим риск метастазирования, является ретроламинарное распространение опухоли по зрительному нерву. Уровень смертности при данном виде опухолевого распространения возрастает с 13 до 69% [12, 13, 14]. Часть исследований опровергает мнение, что ретроламинарное распространение опухолевых клеток по зрительному нерву ухудшает прогноз [15, 16, 17,

18]. Обоснованных данных по ухудшению прогноза у больных с преламинарным вовлечением зрительного нерва не было выявлено. Вопрос влияния инвазии опухолью хориоидеи на выживаемость остается открытым. В части исследований указано на отсутствие ухудшения прогноза при опухолевой инфильтрации хориоидеи [19, 20, 21, 22], в то время как в других акцентируется внимание на достоверном увеличении смертности от 11 до 81% [23, 24]. Данные факты определяют актуальность проблемы изучения гистологических критериев с целью формирования групп риска и определения необходимости и вида адъювантной терапии каждой из групп для повышения безрецидивной выживаемости больных РБ после первичной энуклеации [25, 26, 27, 28, 29, 30]. В последние 15 лет крупными научно-исследовательскими центрами США, стран Южной Америки и Европы созданы программы адъювантной терапии больных РБ с неблагоприятным прогнозом. Принимая во внимание влияние гистологических факторов риска на прогноз заболевания при инициальной энуклеации и в связи с отсутствием в России единых подходов к лечению данной категории пациентов, создание алгоритма риск - адаптированной терапии РБ в зависимости от гистологических факторов риска является крайне важным. Созданная авторами в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» методика лечения позволяет снизить риск метастазирования и добиться 5-летней безрецидивной выживаемости более, чем в 90% случаев [31]. Её внедрение для лечения детей с монокулярной РБ при первичной энуклеации глаза позволяет с одной стороны, не перелечивать группу больных со стандартными критериями гистологического риска, ограничиться в такой ситуации только операцией и в то же время, интенсифицировать лечение в группах среднего и высокого риска, используя ИХТ и, при необходимости, ДЛТ и ВХТ.

Для определения показаний к программному лечению детей с односторонней РБ и первичной энуклеацией глаза показано проведение программы первичной диагностики с целью уточнения диагноза и стадирования заболевания.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ЭНУКЛЕАЦИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОДНОСТОРОННЕЙ РЕТИНОБЛАСТОМОЙ

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

2. Согласие родителей на лечение
3. Отсутствие тяжелой органной дисфункции

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОГРАММНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОДНОСТОРОННЕЙ РЕТИНОБЛАСТОМОЙ

1. ОРБ с показаниями к органосохраняющему лечению
2. Предшествующая ХТ и/ или ДЛТ
3. Генерализованная РБ
4. Прогрессирование основного заболевания на фоне лечения
5. Нарушение программы лечения, предусмотренной протоколом
6. Возникновение органных дисфункций, не позволяющих продолжить ХТ
7. Отсутствие согласия родителей на предложенное лечение

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ

Набор для катетеризации центральных вен "Цертофикс Моно S" (S220, однопросветный катетер 18G, длина 20) В. Braun Melsungen AG (Германия)

Катетер центральный венозный двухпросветный 7 Fr. (16/16 G), длина 20 см Цертофикс Дуо 720 4162200E (Bbraun, Германия)

ЭТОПОЗИД-ТЕВА: Регистрационные номера

концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 500 мг/25 мл: фл. 1 шт. П N012285/01 (2003-11-09 –

0000-00-00) концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 200 мг/10 мл: фл. 1 шт. П N012285/01 (2003-

11-09 – 0000-00-00) концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 400 мг/20 мл: фл. 1 шт. П N012285/01

(2003-11-09 – 0000-00-00) концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 100 мг/5 мл: фл. 1 или 100 шт.

П N012285/01 (2003-11-09 – 0000-00-00) концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 1 г/50 мл: фл. 1

шт. П N012285/01 (2003-11-09 – 0000-00-00)

Этопозид – противоопухолевое средство- алкилирующий агент. Концентрат для приготовления раствора для инфузий. 1 мл концентрата содержит 20 мг этопозиды. Вводится внутривенно инфузионно. Ввести во флакон с 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы необходимую дозу этопозиды. Конечная концентрация 0.2-0.4 мг/мл. Длительность инфузии 1 час.

КАРБОПЛАТИН- ТЕВА : Регистрационный номер П № 012288/02. Дата оформления 04.02.2014, Страна Израиль

Карбоплатин - противоопухолевое средство- алкилирующий агент, производное пла-

тины. Концентрат для приготовления раствора для инфузии, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Вводят только внутривенно инфузионно. Приготовленный раствор необходимо использовать в течение 8 ч. 1 мл концентрата для приготовления инфузии содержит карбоплатина 10мг. Концентрат разбавляют в 0,9% растворе натрия хлорида до концентрации 0,5мг в 1 мл. Далее необходимую дозу вводят во флакон с 0,9% раствором натрия хлорида. Длительность инфузии 6 часов.

ЦИКЛОФОСФАН : Регистрационный номер PN000459/01, Дата регистрации

12.03.2012, Страна Россия

Циклофосфан -противоопухолевое средство- алкилирующий агент. Порошок для приготовления раствора для инфузий. Разводится в 10 мл растворителя для инъекций, встряхивается до полного растворения, набирается необходимая доза препарата и вводится во флакон с 0,9% раствором натрия хлорида. Длительность инфузии 1 час.

ТРЕОСУЛЬФАН МЕДАК : Регистрационный номер ЛСР-007712/08

Дата регистрации: 25.09.08, medac GmbH Германия

Треосульфан— противоопухолевое средство, является водорастворимым структурным аналогом бусульфана и относится к двухфункциональным алкилирующим соединениям. Выпускается во флаконах бесцветных стеклянных вместимостью 100 мл по 1 грамму или по 5 грамм вещества, в картонной пачке по 5 флаконов. Препарат разводить в воде для инъекций до концентрации не более 50 мг/мл. Вводить за 1-2 часа по 100 мл/50кг/час, параллельно с 10% глюкозой

МЕЛФАЛАН: Регистрационный номер П N014836/01. Дата переоформления

17.04.2012. Ирландия

Мелфалан –производное азотистого иприта, относящееся к бифункциональным алкилирующим соединениям циклонеспецифического характера. Выпускается во флаконах 50 мг, в комплекте с растворителем (во флаконе 10 мл). Разводится строго в 10 мл прилагаемого растворителя (раствор должен быть прозрачным, слегка ополесцирующим, без хлопьев), затем из ампулы отбирается необходимая доза препарата и разводится в 20-50 мл 0,9% NaCl. Вводится за 30 мин, в/в капельно.

ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР

ФИЛГРАСТИМ –

Лекарственная форма **ЛЕЙКОСТИМ**

рег. №: ЛС-002011 от 15.06.09 - Срок действия рег. уд. не ограничен Россия

Рекомбинантный человеческий негликозилированный Г-КСФ. Также могут использоваться другие лекарственные формы. Хранить в холодильнике при температуре +4-+80С, не замораживать, при разведении сильно не встряхивать. Раствор стабилен 7 суток при

комнатной температуре. Разводить только в 5% глюкозе. После разведения в 5% глюкозе раствор стабилен 24 часа, если концентрация филграстима ≥ 15 мкг/мл. Если концентрация < 15 мкг/мл необходимо добавить человеческий альбумин в концентрации 2 мг/мл, альбумин добавляется в раствор 5% глюкозы до введения во флакон филграстима, раствор стабилен 24 часа. Концентрация менее 5 мкг/мл не рекомендуется. Максимальная концентрация в растворе 300 мкг/мл. Вводится внутривенно струйно или капельно (15-30 минут), в виде длительной инфузии (4-6 часов) или 24-часовой инфузии, или подкожно. Форма выпуска: флаконы с разведенным препаратом 300 мкг (1 мл), 480 мкг (1,6 мл). Шприцы, готовые к употреблению 300 мкг (1 мл).

УРОМИТЕКСАН: Регистрационный номер РК-ЛС-5№017565

Дата регистрации 02.02.2011. Германия.

1 ампула содержит: Активное вещество: месна 400 мг в 4 мл.

Месна является уропротектором, антидотом акролеина, метаболита противоопухолевых средств из группы оксазафосфоринов (ифосфамид, циклофосфамид), раздражающей слизистую оболочку мочевого пузыря. Уромитексан вводят внутривенно струйно (медленно) или капельно.

ДМСО (диметилсульфоксид) Россия

Высокоочищенный ДМСО используется как криопротектор. Он добавляется в клеточную среду для предотвращения повреждения ПСК при их заморозке. 5-10 % ДМСО может быть использован для безопасного охлаждения клеток, а также для хранения их при температуре жидкого азота.

БИСЕПТОЛ: Регистрационные номера

- таб. 120 мг: 20 шт. П N013420/01 (2012-12-07 – 0000-00-00)
- таб. 480 мг: 20 шт. П N013420/01 (2012-12-07 – 0000-00-00) Польша.

Антибактериальный сульфаниламидный препарат в таблетках.

АЦИКЛОВИР Регистрационный номер: ЛСР-007061/09 Россия

Противовирусный препарат в таблетках

Регистрационный номер: П №015101/02 (29.12.08)

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, во флаконах.

ОНДАНСЕТРОН (зофран) Регистрационный номер: П№015809/01 Германия

Противорвотное средство. Таблетки по 0,004 и 0,008 г ондансетрона дигидрата гидро-

хлорида в упаковке по 10 штук; раствор для инъекций в ампулах по 2 и 4 мл (в 1 мл 0,002 г активного вещества) в упаковке по 5 штук.

ТАУФОН Регистрационный номер: ЛС-001210-120911, Россия

Капли глазные, 4% раствор (в 1 мл раствора 4 мг таурина) в стерильных флаконах-капельницах объемом 5 и 10 мл. Тауфон стимулирует процессы регенерации (восстановления) и репарации (заживления).

СОЛКОСЕРИЛ Регистрационный номер: П N013615/02-260609 Германия

Стимулятор репарации тканей. Бесцветный или слегка желтоватый слабо опалесцирующий текучий гель без запаха или со слабым специфическим запахом, 20%.

МИДРИАЦИЛ Регистрационный номер: П N014551/01-080808 Бельгия

топикамид-содержащие глазные капли (0,5% и 1,0%) для расширения зрачка (мидриаза).

ИРИФРИН Регистрационный номер: П №013268/01 Дата регистрации: 04.05.08; Индия. Глазные капли (2,5%). Применяются в комплексе с мидриацилом для достижения максимального мидриаза.

Ручной офтальмоскоп Heine Beta 200 с линзами +13 D и +20 D для прямой и обратной офтальмоскопии при максимальном мидриазе под общей анестезией.

RetCam Shuttle (Clarity, производство США) (мидриатическая ретинальная камера)

используется для документирования картины глазного дна у всех детей, которым проводится осмотр под общей анестезией.

УЗИ глаз, органов брюшной полости, забрюшинного пространства шейных лимфатических узлов проводится на аппаратах Siemens, Esaote Technos, Phillips HD11X, IU22 с использованием линейных и секторных датчиков в В-режиме с частотой 5-8 и 5-12 Мгц соответственно.

Для КТ использовали аппаратуру фирмы Siemens: Somatom Emotion и Somatom

Emotion 6, а для МРТ - аппарат Magnetom MR-Harmony.

В случаях контрастного усиления применяли йодсодержащее контрастное вещество Омнипак из расчета 2 мл/кг массы тела. Путь введения внутривенный.

Пункция костного мозга не менее чем из 2-х точек с цитологическим исследованием выполнялось пункционными иглами Bloodliner 18G.

Спинальная пункция с цитологическим исследованием при экстрабульбарном росте РБ проводится с помощью иглы Spinal Needle длиной от 3,5 см до 9 см в зависимости от возраста ребенка. Размер 18 -20G.

Непрерывно поточный клеточный сепаратор Cobe Spectra, LRS turbo производства США используется для выделения ГСК из крови методом лейкоцитафереза.

Рентгеновский симулятор представляет собой рентгеновский диагностический аппарат, который в точности повторяет все параметры и конструктивные особенности терапевтических аппаратов, а так же имеет световые дальнометры и маркеры размеров поля облучения.

КТ-симулятор — это компьютерный томограф, который оснащен функцией виртуальной компьютерной симуляции для виртуальной имитации процесса облучения.

ОПИСАНИЕ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОДНОСТОРОННЕЙ РЕТИНОБЛАСТОМОЙ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОЙ ЭНУКЛЕАЦИИ ГЛАЗА

Протокол лечения больных ОРБ с показаниями к первичной энуклеации, проводимый в

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 2002 по настоящее время, предусматривает терапию в соответствии с группой риска, определяемой гистологическим исследованием. Гистологическое исследование удаленного глаза включает определение характера роста опухоли, гистологического варианта РБ и степени поражения опухолью различных оболочек глаза и отделов зрительного нерва или выявление гистологических критериев и их характеристик (табл.1), от которых зависит дальнейший план лечения.

Для стандартизации исследования удаленных глаз и выявления критериев, наличие которых определяет группу риска, разработан оригинальный гистологический бланк с макро- и микроскопическим описанием послеоперационного материала.

МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

- 1.! Целостность глаза ДА/НЕТ
- 2.! Размеры глаза в 3-х проекциях
- 3.! Экстрабульбарный рост ДА/НЕТ
- 4.! Длина отрезка зрительного нерва от места выхода из склеры _____ мм
- 5.! Диаметр зрительного нерва _____ мм
- 6.! Площадь поражения сетчатки опухолью _____ %
- 7.! Характер роста: эндофитный ДА/НЕТ
экзофитный ДА/НЕТ

смешанный ДА/НЕТ

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

1. Гистологический вариант ретинобластомы

а. дифференцированный (зрелый компонент > 80% ДА/НЕТ

б. недифференцированный (мелкие базофильные клетки с плотным ядром и небольшим ободком цитоплазмы) ДА/НЕТ

в. смешанный (зрелый компонент < 80%) ДА/НЕТ

2.! Инвазия опухолью сетчатки ДА/НЕТ

3.! Инвазия опухолью хориоидеи: ДА/НЕТ

а) минимальная поверхностная локализованная инвазия хориоидеи, когда на одном образце до 3 групп по 12 опухолевых клеток в каждой с разрушением мембраны Бруха без контакта со склерой ДА/НЕТ

б) минимальная глубокая локализованная инвазия хориоидеи, когда на одном образце 3 группы по 12 опухолевых клеток и одна из групп контрикет со склерой ДА/НЕТ

Продолжение гистологического бланка

в) массивная инвазия хориоидеи, когда во многих исследуемых образцах распространенные поля поражения с вовлечением всех слоев хориоидеи до контакта опухоли со склерой ДА/НЕТ

4. Инвазия опухолью склеры ДА/НЕТ

5. Микроэкстрасклеральное распространение опухоли ДА/НЕТ

6. Инвазия опухолью цилиарного тела ДА/НЕТ

7. Инвазия опухолью радужки ДА/НЕТ

8. Опухолевые отсевы в передней камере глаза ДА/НЕТ

9. Опухолевые отсевы в стекловидном теле ДА/НЕТ

10. Инвазия опухолью зрительного нерва ДА/НЕТ

11. Инвазия опухолью зрительного нерва преламинарно ДА/НЕТ интраламинарно ДА/НЕТ

ретроламинарно ДА/НЕТ

опухолевые клетки в крае резекции ДА/НЕТ

12. Элементы опухоли по линии резекции ДА/НЕТ

Гистологические критерии и их характеристики

Таблица 1

№	ГРУППА РИСКА	КРИТЕРИИ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКИ
1	СТАНДАРТНЫЙ РИСК	отсутствие или минимальная опухолевая инвазия хориоидеи или преламинарная инвазия зрительного нерва
2	СРЕДНИЙ РИСК	опухолевая инвазия передней камеры глаза, радужки, цилиарного тела, массивная инвазия хориоидеи, интра- и ретроламинарная опухолевая инвазия зрительного нерва
3	ВЫСОКИЙ РИСК	инвазия опухолью линии резекции зрительного нерва и экстрасклеральное распространение опухоли

Настоящий дизайн лечения и программа ХТ впервые предложены клиникой НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н.Блохина» и ранее в России не применялись. На рис. 1 представлен алгоритм лечения детей с РБ после первичной энуклеации. В случае выявления гистологических факторов стандартного риска адъювантная терапия не проводится. Рекомендуется динамическое наблюдение за пациентами. Пациенты из группы среднего риска получают 4 курса адъювантной ИХТ препаратами «Циклофосфан», «Этопозид» и «Карбоплатин». Адъювантная терапия в

послеоперационном периоде дополняется ДЛТ на орбиту в случае ретроламинарной опухолевой инвазии. Терапия пациентов из группы высокого риска (с микроскопически резидуальной опухолью) включает ДЛТ на орбиту с одновременной ИХТ в послеоперационном периоде. Всего назначается 4 курса ИХТ. После 1 курса проводится сбор ауто-ГСК. ВХТ алкилирующими цитостатиками (например, бусульфан или треосульфан и мелфалан) с аутологичной трансплантацией ауто-ГСК завершает лечебный план.



Рис. 1 Алгоритм лечения детей с ОРБ после первичной энуклеации в соответствии с группой риска

ХИМИОТЕРАПИЯ В ПРОГРАММЕ ЛЕЧЕНИЯ

ИНТЕНСИВНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Предложенная комбинация химиопрепаратов (карбоплатин, циклофосфан, этопозид) хорошо зарекомендовала себя при лечении других эмбриональных опухолей, в том числе

нейрогенной природы (нейробластома, медуллобластома). Данная схема лечения используется у всех пациентов, исключая группу стандартного риска после инициальной энуклеации. Условия проведения терапии – лицензированное отделение детской онкологии на базе исследовательских центров или многопрофильной детской больницы.

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

Схема химиотерапии:

- циклофосфан 400 мг/м²/день (при весе до 12 кг – 13 мг/кг массы тела), дни 1-5, внутривенно капельно в 200 мл раствора 0,9% NaCl за 1 час

- карбоплатин 500 мг/м²/день (при весе до 12 кг - 12 мг/кг массы тела), день 5, внутривенно капельно в 400 мл раствора 0,9% NaCl за 6 часов

- этопозид 100 мг/м²/день (при весе до 12 кг - 3,3 мг/кг массы тела), дни 1-5, внутривенно капельно в 200 мл раствора 0,9% NaCl или 5% раствора глюкозы за 1 час

- уромитексан (уропротектор)– 400 мг/м²/день, дни 1-5, внутривенно капельно,

с одновременной инфузией циклофосфана, равномерно распределяется во флаконы с суточной инфузией.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

На этапе консолидации производится ВХТ препаратами тресульфан и мелфалан с последующей трансплантацией ПСК. В день 0 ауто-ГСК размораживаются в водяной бане при температуре 38-40°С и быстро переливаются внутривенно. С целью уменьшения риска побочных реакций на ДМСО рекомендуется проводить адекватную водную нагрузку. Г-КСФ назначается после реинфузии аутоГСК в день 0.

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

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

◆ Трансплантация ПСК – 0 день.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

МОБИЛИЗАЦИЯ И СЕПАРАЦИЯ ауто-ГСК

1. Мобилизация ауто-ГСК

В данном протоколе мобилизация ауто-ГСК начинается в фазе восстановления гемопоэза после 2 курса индуктивной терапии. Мобилизация осуществляется с использованием Г-

КСФ. Если Г-КСФ применяется на протяжении фазы аплазии, то при появлении в крови больного более 1000/мкл лейкоцитов при стабильном или растущем абсолютном количестве тромбоцитов, доза Г-КСФ удваивается. Введение осуществляется путем в/венных или подкожных инъекций в порядке, определяемом консультантом данного протокола, экспертом в области проведения лейкаферезов у детей. Если Г-КСФ не вводился в течение периода аплазии, то рекомендовано начинать 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.

2. Процедура сепарации ауто-ГСК

Сбор ауто-ГСК рекомендовано осуществлять на непрерывно поточном сепараторе, таким образом эта процедура лучше переносится детьми. За сутки до начала сеанса сепарации рекомендована постановка 2- просветного катетера, как обеспечивающего максимальный комфорт больному (если нет удовлетворительного венозного доступа, поставленного ранее). Рекомендованные диаметры обоих просветов 16G, что обеспечивает скорость процедуры от 25 до 55 мл/мин в зависимости от типа аппарата и веса ребенка. Возможна также постановка дополнительного венозного бедренного катетера в добавление к имеющимся, как и пункция периферических вен. Перед началом сепарации обязательно определяются гематокрит, гемоглобин, лейкоциты с формулой, тромбоциты. Рекомендуемый объем обработанной крови 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 – собрать не менее 5×10^6 CD34+ клеток/кг веса больного (суммарно). Если набрано недостаточно CD34+ клеток, попытку сепарации можно повторить после следующего курса ХТ. 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 по принятой в учреждении методике.

3. Забор материала для иммунотерапии

После консультации с ответственным за проведение иммунотерапии в протоколе из собранного материала может быть выделено необходимое количество клеток для дальнейшей иммунотерапии.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

СБОР КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ.

Сбор костного мозга осуществляется в условиях операционной по принятой в учре-

ждении методике. За 48 часов до начала сбора назначаются Г-КСФ из расчета веса пациента. Введение осуществляется 1 раз в день в течение 2 дней внутривенно или подкожно. В день сбора костного мозга Г-КСФ не вводится. Ориентировочный объем сбора 12-15 мл/кг веса пациента. Ориентировочная клеточность не менее $1,5 \times 10^8$ ядродержащих клеток/кг веса пациента.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

1. Венозный доступ

Обязательна постановка центрального венозного катетера, желательна с двумя просветами, который обеспечил бы адекватный доступ для сепарации ауто-ГСК и проведения ВХТ.

2.Профилактика инфекционных осложнений

◆ В качестве кишечной деконтаминации перорально рекомендовано назначение противогрибковых препаратов и препаратов, действующих на флору кишечника (аминогликозиды, полимиксин, ванкомицин, фторхинолоны). Кишечная деконтаминация осуществляется на усмотрение каждой клиники в зависимости от флоры, высеваемой в данном учреждении.

◆ Пневмоцистная пневмония: профилактика проводится препаратами Котримоксазол, Бисептол. Рекомендуемая доза котримоксазола 2,5-3 мг/кг 3 раза в неделю от момента начала индукции. Его введение 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.

◆ Вирусная инфекция: при наличии у больного рецидивирующей инфекции (Herpes simplex или Varicella-zoster virus) рекомендовано назначение ацикловира в дозе 250-500 мг/м² перорально каждые 8 часов в зависимости от тяжести инфекции. На фоне ВХТ у таких больных профилактика ацикловиром в дозе 500 мг/м² /каждые 8 часов проводится с -2 дня до исчезновения признаков мукозита. При наличии выраженного мукозита рекомендовано введение препарата внутривенно.

3.Парентеральное питание и витаминные добавки

При недостаточном питании возникает или усугубляется астения, анемический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, ацидоз, гипоальбуминемия, мышечная атрофия, удлиняется период аплазии. Потеря более 10% массы тела у детей и 5% у взрослых в процессе лечения неблагоприятно сказывается на результатах терапии, увеличивает летальность и снижает выживаемость. При интенсивном лечении на фоне часто возникающих мукозитов часто трудно обеспечить адекватное энтеральное питание даже с учетом наличия на рынке сбалансированных специальных смесей и составов. Частичное или полное парентеральное питание проводится концентрированными растворами глюкозы из расчета 12–15 г/кг и аминокислотами из расчета 1–2 г/кг в зависимости от возраста больного (у маленьких детей потребность в белке больше). При

продолжительности парентерального питания более 10–14 дней рассматривается вопрос о назначении жировых эмульсий из расчета 2 г/кг ежедневно или через день. Суточные потребности в калориях зависят от возраста и составляют 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% 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. К осложнениям полного парентерального питания относятся нарушения печеночных тестов (обычно возникают после первой недели терапии) и холестаза. Особенно быстро увеличение уровня трансаминаз и билирубина возникает при избыточном поступлении глюкозы в организм и связано с избыточным отложением гликогена в печени. Лечение данного синдрома заключается в частичной замене глюкозы на липидные эмульсии. Нарушение толерантности к глюкозе также относится к одним из осложнений парентерального питания.

4. Контроль тошноты и рвоты

Для контроля тошноты и рвоты, возникающих на фоне ХТ, рекомендуется применение антагонистов 5—НТЗ рецепторов. К ним относятся такие препараты как ондансетрон, гранисетрон и трописетрон, различающиеся по степени сродства к рецепторам серотонина и по длительности эффекта. Ондансетрон эффективен при назначении в дозе 0,15 мг/кг за 30–60 минут до начала ХТ. При проведении ХТ средней эметогенности требуется его назначение три раза в сутки. Антиэметогенное действие антагонистов 5—НТЗ рецепторов усиливается при комбинации с дексаметазоном. Применение производных фенотиазина (хлорпромазин, этаперазин) эффективно при наличии у больного повышенной тревожности и в случае отсроченной рвоты, однако сопровождается целым рядом побочных эффектов. Продленная инфузия малых доз производных фенотиазина (аминазин, трифтазин) позволяет частично решить эту проблему. Увеличению антиэметического действия фенотиазинов, уменьшению экстрапирамидных эффектов и предупреждению развития синдрома отмен способствует назначение антигистаминных препаратов, таких как дифенилгидрамин.

5. Трансфузии препаратов крови

Облучение продуктов крови обязательно в дозе 25–30 Gy. При условии использования лейкоцитарных фильтров или получения тромбоконцентрата на сепараторах, снабженных лейкоцитарными фильтрами или ловушками (Cobe Spectra, LRS turbo), облучение таких продуктов крови можно не проводить. Трансфузия продуктов крови осуществляется без учета цитомегаловирусного статуса доноров и реципиентов.

6. Гидратационная терапия

За 24 часа до начала блоков, а также за 24 часа до начала режима кондиционирования ВХТ гидратация назначается из расчета 3 л/м² /сутки за счет кристаллоидного раствора. Весь объем жидкости должен быть равномерно распределен на 24 часа. Объем инфузионной

терапии из расчета 3 л/м²/сутки поддерживается на протяжении всего времени проведения химиотерапии и 2-4 дней после ее окончания. При необходимости назначается фуросемид или другие диуретики в стандартных дозах. При условии слабой выраженности интоксикации и стабильного состояния больного объем может быть в дальнейшем уменьшен до 2-2,5 л/м²/сутки.

ПРОГРАММА ОБСЛЕДОВАНИЯ В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ

Программа обследования в ходе ИХТ.

1. вес, рост 1 раз в 3 недели (1 день курса ХТ)
2. общий анализ мочи в среднем 1 раз в неделю и по показаниям в течение ХТ
3. общий анализ крови в 1 день курса ХТ, в 5 - 7 дни и далее, по показаниям вплоть до ежедневного забора при тенденции к снижению показателей до восстановления уровня, не требующего коррекции
4. определение содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, Na +, K +, Ca +, Cl- в сыворотке крови в среднем 1 раз в неделю и по показаниям в течение ХТ
5. RW, ВИЧ, специфическая серологическая диагностика вирусных гепатитов (В и С) 1 раз в 2 мес. и по показаниям
6. ЭКГ, при необходимости - ЭХО-КГ после 2 и 4 курсов химиотерапии (на 3-й неделе от начала курса)
7. УЗИ глаз и орбит 1 раз в 3 недели (20-21 день курса ХТ)
8. Офтальмологический осмотр по вышеуказанной методике - 1 раз в 3 недели (20-21 день курса ХТ). Картину глазного дна с патологическими очагами документировать зарисовками и фотографиями (минимум 8 квадрантов) с использованием ретинальной камеры RetCam
9. МРТ орбит и головного мозга с контрастным усилением при подозрении на прогрессию
10. Рентгенография грудной клетки после 2 и 4 курсов ХТ (на 3-ей неделе от начала курса)
11. Сцинтиграфия костей с ⁹⁹Tc и мягких тканей с цитратом галлия ⁶⁷Ga (детям в возрасте старше 1года) при подозрении на прогрессию
12. Рентгенография костей с очагами патологического накопления ⁹⁹Tc, при необходимости – трепанобиопсия выявленного очага с гистологическим исследованием после неё.

13. УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и шейных лимфатических узлов после каждого курса ХТ (на 3-ей неделе от начала курса)

14. Цитологическое исследование пунктата костного мозга минимум из двух точек и других доступных пункции очагов при подозрении на прогрессию

15. Цитологическое исследование ликвора при подозрении на прогрессию заболевания

Программа обследования больных РБ перед ВХТ

1. Общий анализ крови

2. Общий анализ мочи

3. Уровень клиренса креатинина

4. Биохимические показатели крови: белок, альбумин, билирубин, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, гамма-ГТ, электролиты: Na⁺, K⁺, Ca⁺, Cl⁻ в сыворотке крови

5. RW, серологическая диагностика вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекция

6. Расширенная коагулограмма

7. Консультации узких специалистов: офтальмолога, ЛОР-врача и стоматолога (при необходимости - лечение)

10. Рентгенография придаточных пазух носа

11. КТ грудной полости

12. УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатических узлов и яичек у мальчиков.

13. Контроль ранее определявшихся опухолевых очагов, в том числе метастатических (цитологическое исследование костного мозга, сцинтиграфия костной системы, мягких тканей, КТ/МРТ с контрастным усилением орбит и головного мозга и зон первичного метастазирования)

14. Бактериологическое исследование крови из катетера, мочи, мазков со слизистой полости рта, полости носа, кожи

ПРОГРАММА ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ (не ранее 3-ей недели после его окончания)

1. Офтальмологический осмотр с применением прямой и обратной

офтальмоскопии с максимальным мидриазом под общей анестезией. Картину глазного дна с патологическими очагами документировать зарисовками и фотографиями (минимум 8 квадрантов) с использованием ретинальной камеры RetCam

2. УЗИ глаз и орбит

3. МРТ орбит и головного мозга с контрастным усилением

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОГРАММЕ ЛЕЧЕНИЯ (ДЛТ)

Показания к лучевой терапии после энуклеации глаза

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

Особенности для подготовки к ДЛТ

Облучение всех больных до двух лет и, по показаниям, у некоторых детей старшего возраста проводится в состоянии медикаментозного или физиологического сна под наблюдением анестезиологов.

1. Всем пациентам выполняется предлучевая топометрическая подготовка при участии лучевых терапевтов для планирования сеансов лучевого лечения. Она проводится на рентгеновских симуляторе и компьютерном томографе с изготовлением компьютерных поперечных томограмм (срезов с шагом 0,125 см) с последующим изготовлением симуляционных снимков для выполнения требований гарантии качества лучевого лечения. При компьютерном планировании облучения расчет очаговой дозы на выбранную мишень выполняется по 95% изодозе.

2. Для адаптации конъюнктивы применяют глазные капли — тауфон 4%, по 1-2 капли в конъюнктивальную полость на стороне облучения 4 раза за 1 час до сеанса ДЛТ. Для уменьшения негативного влияния ДЛТ на кожу, после проведения лечебного сеанса кожа век пациентов смазывается протекторными и регенерирующими средствами (глазные гели актовегина 20% или солкосерила 20%).

Оборудование

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

МЕТОДИКА ОБЛУЧЕНИЯ

Облучение проводится в положении больного лежа на спине с укладкой головы в подголовник и/или с фиксацией в специально изготовленной термопластической маске. Учитывая маленький возраст детей, обязательна фиксация пациентов к деке стола. Однополюсная методика облучения используется только на область орбиты в

послеоперационном периоде (в случае удаления глаза желательное применение электронного излучения с энергией 6-9 МэВ). Во всех остальных случаях применяются двупольные либо многопольные конформные методики лучевого лечения.

Дозы облучения

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

ПРОГРАММА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Диспансерный календарь

Все дети приглашаются на обследование через 1 мес. после окончания лечения. Затем визит повторяется каждые 3 мес. в первый год наблюдения, каждые 4 мес. во второй год наблюдения, каждые 6 мес. в третий и четвёртый годы наблюдения, вплоть до достижения возраста 6 лет, далее не реже 1 раза в год пожизненно.

Программа обследования при диспансерном наблюдении

1. Офтальмологический осмотр с применением прямой и обратной офтальмоскопии с максимальным мидриазом под общей анестезией у детей младше 5 лет и без неё в старшей возрастной группе в сроки, указанные в диспансерном календаре. Картину глазного дна с патологическими очагами документировать зарисовками и фотографиями (минимум 8 квадрантов) с использованием ретинальной камеры RetCam
 2. УЗИ глаз и орбит в сроки, указанные в диспансерном календаре
 3. МРТ орбит и головного мозга с контрастным усилением 1 раз в год первые 2 года наблюдения, 1 раз в 2 года до 5 лет наблюдения, далее по показаниям
 4. КТ органов грудной полости 1 раз в год первые 5 лет наблюдения, далее по показаниям
 5. УЗИ лимфатических узлов шеи, брюшной полости, забрюшинного пространства 2 раза в год первые 5 лет наблюдения, далее по показаниям
 6. Любые необходимые методы диагностики при подозрении на рецидив заболевания, вторую опухоль и т.п.
- гического профиля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ПРОГРАММЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ОДНОСТОРОННЕЙ РЕТИНОБЛАСТОМОЙ И ПОКАЗАНИЯМИ К ЭНУКЛЕАЦИИ (группа Е).

1. Поляков, В.Г. Ретинобластома / В.Г. Поляков, Т.Л. Ушакова // Национальное руководство «ОНКОЛОГИЯ». – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – С. 984–9.
2. Поляков, В.Г. Ретинобластома / В.Г. Поляков, Т.Л. Ушакова // Злокачественные опухоли у детей. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И. Переводчиковой. – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 399–402.
3. Ушакова, Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы / Т.Л. Ушакова // Вестник РОНЦ. – 2011. – Т. 22, №2. – С. 41–8.
4. Brown D.H. The clinicopathology of retinoblastoma // Am. J. Ophthalmol. – 1966. – Vol. 61. – P. 508–14.
5. Ellsworth R.M. Orbital retinoblastoma / R.M. Ellsworth // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. – 1974. – Vol. 72. – P. 79–88.
6. Kopelman, J.E. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. / J.E. Kopelman, I.W. McLean, S.H. Rosenberg // Ophthalmology. – 1987. – Vol. 94. – P. 371–7.
7. Magrann, I. Optic nerve involvement in retinoblastoma / I. Magrann, D.H. Abramson, R.M. Ellsworth // Ophthalmology. – 1989. – Vol. 96. – P. 217–22.
8. 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.
9. 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.
10. Scott, M.H. Retinoblastoma in the state of Oklahoma: a clinicopathologic review / M.H. Scott, J.M. Richard // J. Okla. State Med. Assoc. – 1993. – Vol. 86. – P. 111–8.
11. De Sutter, E. The prognosis of retinoblastoma in terms of survival. A computer assisted study. Part II / E. De Sutter, W. Havers, W. Happing et al. // Ophthalmol. Paediatr. Genet. – 1987. – Vol. 8. – P. 85–8.

12. Carbajal U.M. / Observations on retinoblastoma / U.M. Carbajal // Am. J. Ophthalmol. – 1958. – Vol. 45. – P. 391–402.
13. Haye, C. Prognosis and treatment of retinoblastoma. 105 cases treated at Institut Curie. / C. Haye, L. Desjardins, C. Elmaleh et al. // Ophthalmic Paediatr Genet. – 1989. – Vol. 10. – P.151–5.
14. MacKey, C.J. Metastatic patterns of retinoblastoma / C.J. MacKey, D.H. Abramson, R.M. Ellsworth // Arch. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 102. – P. 391–6.
15. Kobrin, J.L. Prognosis in retinoblastoma: influence of histopathologic characteristics / J.L. Kobrin, F.C. Blod // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. – 1978. – 15. – P. 278–81.
16. Schwartzman, E. Results of a stage-base protocol for the treatment of retinoblastoma / E. Schwartzman, G. Chantada, A. Fandino et al. // J. Clin. Oncol. –1996. – Vol. 14. – P.1532–6.
17. 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.
18. Stannard, C. Retinoblastoma: correlation of invasion of the optic nerve and choroid with prognosis and metastases / C. Stannard, S. Lipper, R. Sealy et al. // Br. J. Ophthalmol. – 1979. – Vol. 63. – P. 560–70.
19. Howarth, C. Stage-related combined modality treatment of retinoblastoma. Results of a prospective study. / C. Howarth, D.Meyer, O. Hustu et al. // Cancer. –1980. – Vol. 45. – P.851–8.
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. Redler, L.D. Prognostic importance of choroidal invasion in retinoblastoma / L.D. Redler, R.M. Ellsworth // Arch. Ophthalmol. – 1973. – Vol. 90. – P. 294–6.
22. Shields C.L. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors / C.L. Shields, J.A. Shields, K.A. Baew et al. // Br. J. Ophthalmol. – 1993. – Vol. 77. – P. 544–48.

23. Herm, R.J. A study of retinoblastoma. / R.J. Herm, P. Heath // *Am.J. Ophthalmol.* – 1956. – Vol. 41. – P. 22–30.
24. Khelifaoui, F. Histopathologic risk factors in retinoblastoma. A retrospective study of 172 patients treated in a single institution / F. Khelifaoui., P. Validire et al. // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – P. 1206–13.
25. Ушакова, Т.Л. Риск адаптированная терапия ретинобластомы / Ушакова Т. Л., Максимова О. В., Долгополов И. С., Глеков И. В., Павловская А. И., Хозяйкина О. В., Поляков В. Г., Менткевич Г. Л. // *Детская онкология.* – 2006. – №4. – С. 81–5.
26. Ушакова, Т.Л. Анализ результатов лечения ретинобластомы высокого риска / Ушакова Т. Л., Долгополов И. С., Горовцова О. В., Матвеева И. И., Павловская А.И., Глеков И. В., Пименов Р. И., Бояршинов В. К., Менткевич Г. Л., Поляков В. Г. // *Детская онкология.* – 2009. – № 3-4. – С . 61–7.
27. Bellaton, E. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma./ E. Bellaton, A. I. Bertozzi, C. Behar et al. // *Br. J. Ophthalmol.* –2003. – Vol.87. – P. 327–9.
28. Chantada GL, Dunkel IJ, de Dávila MT, et al. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: Who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol.* – 2004. – Vol.88. P. 1069–73.
29. Chantada GL, Fandiño A, Guitter MR, et al. Results of a prospective study for the treatment of unilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* – 2010. – Vol. 55. – P. 60–6.
30. Aerts I, Sastre-Garau X, Savignoni A, et al. Results of a multicenter prospective study on the postoperative treatment of unilateral retinoblastoma after primary enucleation. *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31(11). – P.1458-63
31. Ушакова, Т.Л. Выбор лечебной тактики при интраокулярной ретинобластоме у детей после инициальной энуклеации / Т.Л.Ушакова, И.С. Долгополов, О.В.Горовцова и др. // *Детская онкология.*- 2011. – №1.

ПРОГРАММА ОРГАНосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой

В 2013 году впервые в России был создан и утвержден 3-х сторонний объединенный протокол органосохраняющего лечения РБ между исследовательскими центрами, как первого шага в создании мультицентровой модели изучения и лечения РБ, **создана рабочая группа** (НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им.Блохина» Минздрава России (В.Г. Поляков, Т.Л. Ушакова, О.В. Горовцова), ФГБНУ «РОНЦ им.Блохина» Минздрава России (Б.И.Долгушин, И.А.Трофимов), МНИИ ГБ им. Гельмгольца (С.В. Саакян, О.А.Иванова), МНТК им. Федорова (А.А.Яровой, О.С. Кривовяз, Е.С. Булгакова).

Аннотация:

Несмотря на успехи в лечении РБ, приведшие к повышению выживаемости детей с местным распространением опухоли практически до 95%, остается категория больных, у которых применение системной химиотерапии в сочетании с традиционными методами локального разрушения опухоли и даже использование наружного облучения и не позволяет получить удовлетворительных результатов. Об этом свидетельствуют сообщения С. Shields, 2002, Gündüz, 2004, David H.Abramson, 2004, Ушакова, 2011, когда после попыток сохранить глаз, не удается избежать энуклеации в 30 – 39% случаев. Во избежание негативных последствий ДЛТ и энуклеации с целью повышения эффективности лечения в настоящее время ведутся разработки циторедуктивной химиотерапии – локальной химиотерапии (ЛХТ).

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С РЕТИНОБЛАСТОМЫ ГРУППЫ - В.

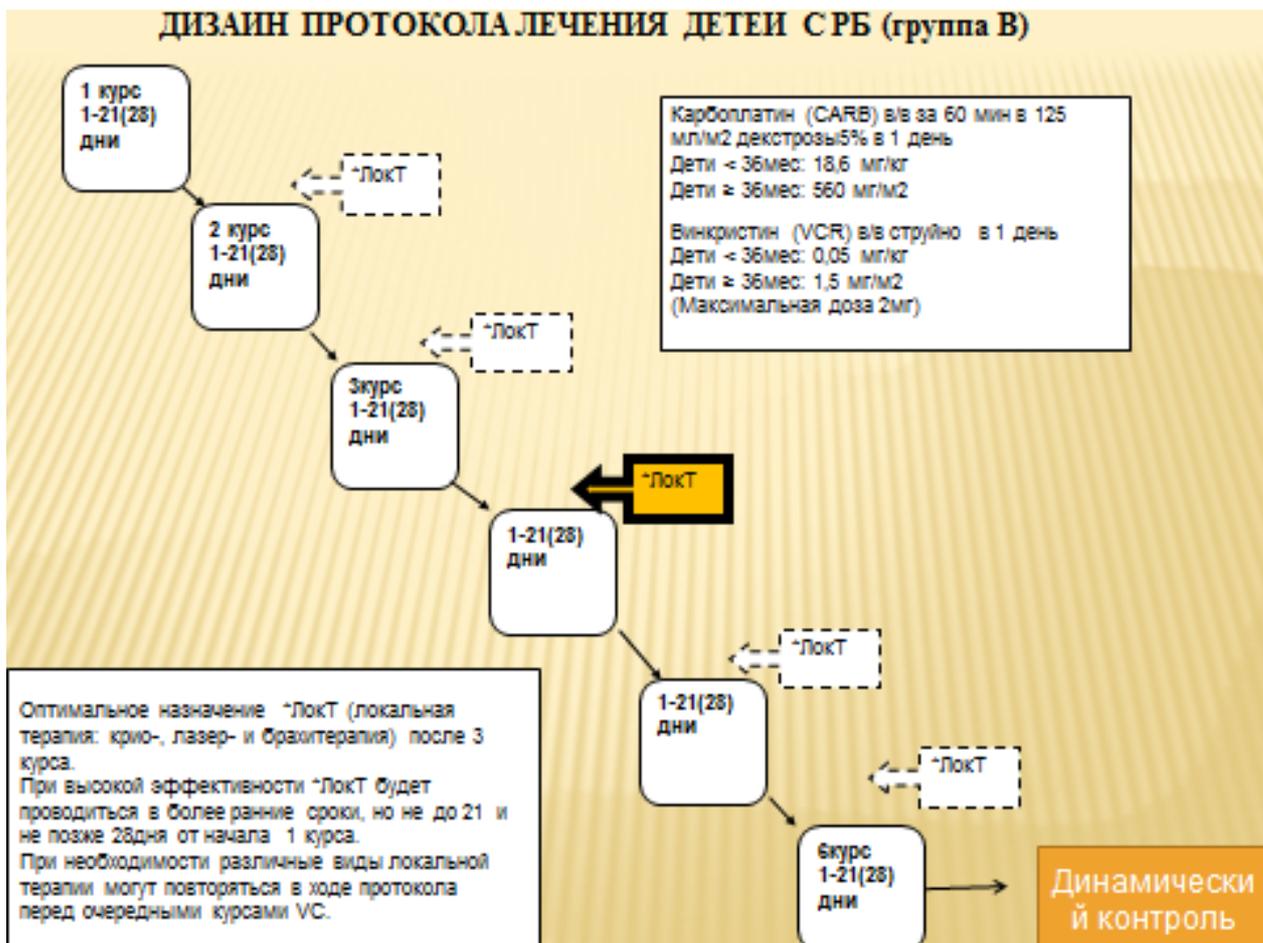
Ретинобластома является самой распространенной внутриглазной опухолью детского возраста. Каждый год в США регистрируется 200 новых случаев ретинобластомы.

Успехи в лечении ретинобластомы привели к повышению выживаемости детей с местным распространением опухоли практически до 95%. Бессобытийная выживаемость детей с небольшими опухолями без субретинального распространения или отсеков в стекловидное тело достигает > 96%. Однако методы лечения, использование которых приводит к значительному повышению выживаемости (энуклеация, дистанционная лучевая терапия), сами по себе очень агрессивны. В последнее время, благодаря накоплению новых сведений о ретинобластоме, стали разрабатываться новые эффективные подходы к лечению данной опухоли, но сопровождающиеся меньшими осложнениями, отдаленными последствиями. Распространенность вторых опухолей после первичных наследственных форм ретинобластомы остается выше, чем после других злокачественных опухолей. Во многом этот эффект определяется проведением дистанционной лучевой терапии. Энуклеация, помимо вызываемых ею негативных физиологических и психологических эффектов, может осложняться развитием хронических местных негативных эффектов, таких как выделения из орбиты, субатрофия тканей глазницы с выталкиванием имплантата. Известно, что энуклеация, и

дистанционная лучевая терапия (35Гр) независимо друг от друга могут приводить к значительной задержке развития орбиты с уменьшением ее объема. Дистанционная лучевая терапия является эффективным средством локального контроля за опухолью, в особенности, когда она используется в сочетании с местным лечением. Однако, данный метод сопровождается развитием значимых побочных эффектов, таких как ксерофтальмия, катаракта, ретинопатия и кератопатия, может приводить к выраженной задержке развития тканей глазницы и зачастую – к потере зрения. Методы локального лечения, такие как криотерапия, термотерапия, лазеротерапия, с успехом используются для лечения опухолей небольшого размера, но гораздо менее эффективны в лечении распространенного процесса. Стандартом лечения ретинобластомы интраокулярного распространения является энуклеация или дистанционная лучевая терапия. Во избежание негативных последствий указанных методов, а также для более широкого внедрения методов локального лечения в настоящее время ведутся разработки в отношении циторедуктивной химиотерапии – химиотерапии, направленной на сокращение объема опухоли с целью повышения эффективности локального лечения. Успех современных режимов циторедуктивной химиотерапии для интраокулярной ретинобластомы зависит от размера и локализации опухоли. Более сложной проблемой является контроль за опухолью при обсеменении стекловидного тела. Пилотное исследование, проведенное в Глазном госпитале Wills в Филадельфии, изучало ответ ретинобластомы на 2 курса химиотерапии винкристин + карбоплатин + этопозид (VEC). Среди 54 опухолей в 31 глазу у 20 пациентов регрессия была отмечена во всех случаях, кальцификация опухоли – в 89% случаев. В дальнейшем в исследовании изучался эффект 6 курсов химиотерапии VEC в комбинации с локальным лечением. Бессобытийная выживаемость в целом составила 74% (проведение энуклеации и/или дистанционной лучевой терапии принималось за событие). Опухоли 1,2 и 3 групп по классификации Reese-Ellsworth прекрасно отвечали на терапию без возникновения необходимости проведения энуклеации и дистанционной лучевой терапии во всех 39 случаях. Менее эффективным оказалось лечение опухолей 4 и 5 групп: проведение дистанционной лучевой терапии и/или энуклеации потребовалось соответственно в 33% из 6 глаз и в 53% из 30 глаз. Однако в тех случаях, когда в глазах с опухолью 4 группы достигался ранний ответ на терапию (после 2 курса), наблюдалось 100% бессобытийное течение. Пациенты с опухолями групп 1, 2 и 3, а также некоторые с 4 группой удовлетворяли критериям включения в Группу В по Международной системе Классификации. Полученные данные показали одинаковую бессобытийную выживаемость (>96%) пациентов с распространением опухоли группы В при проведении им стандартной терапии (энуклеации или облучения) и циторедуктивной химиотерапии. Токсичность химиотерапии была слабовыраженной, однако она включала цитопению (83%), фебрильную нейтропению (3-4 степень нейтропении, 28%), подтвержденную инвазивную бактериальную инфекцию (9%), желудочно– кишечные расстройства, дегидратацию, винкристиновую нейропатию (40%). Развития у пациентов вторых опухолей, метастатического процесса, а также ототоксичности и почечной токсичности отмечено не было. Jubran et al сообщили о результатах лечения (3 курса VEC) 13 глаз с опухолью Группы В (по Reese-Ellsworth групп 1 – 4) у 11 пациентов: успех лечения был достигнут у 6/11 пациентов. В дальнейшем только химиотерапия (без необходимости энуклеации и/или дистанционной лучевой терапии) привела к излечению 82% (9/11) данных пациентов. Хотя энуклеация и дистанционная лучевая терапия являются стандартом лечения ретинобластомы Группы В, исследования, проводимые в некоторых

институтах, позволили избежать проведения данных методов, благодаря проведению химиотерапии, состоящей из винкристина, карбоплатина и этопозиды. Однако и данное лечение увеличивает риск развития у пациентов непосредственных и отдаленных нежелательных явлений, включая вторичный лейкоз, в особенности после введения этопозиды. Количество пациентов, получивших данную химиотерапию, остается относительно низким, несмотря на то что применяемая доза этопозиды не достигает дозы, способной вызвать развитие вторичного лейкоза ($< 2 \text{ г/м}^2$), а также на то что случаев развития вторичных лейкозов у пациентов, получавших VEC протокол, к настоящему моменту не отмечалось. Некоторые исследователи и родители во избежание даже минимального риска развития вторичных лейкозов вслед за применением этопозиды (которые зачастую фатальны) предпочитают проведение стандартного лечения (т.е. энуклеации или дистанционной лучевой терапии), так как длительная выживаемость у этих детей наблюдается часто. Кроме того, этопозид обладает выраженным миелосупрессивным эффектом и повышает риск развития у больных цитопенией 4 степени и инфекции. О циторедуктивной химиотерапии без включения этопозиды сведений очень мало. С 1995 по 1999г в Мемориальном онкологическом центре Sloan Kettering было проведено пилотное исследование, включившее 25 пациентов с ретинобластомой 1, 2 и 3 групп по Reese-Ellsworth. Пациенты получали системную химиотерапию карбоплатином, в среднем проводилось 2 курса (1 – 5) и нестандартную локальную терапию. Энуклеации удалось избежать в 93% случаев, лучевой терапии – в 47% . В рамках протокола RET-3 Исследовательского Госпиталя St. Jude 25 пациентов с ретинобластомой 1-5 групп по Reese-Ellsworth получали 8 курсов системной химиотерапии винкристином и карбоплатином (VC), локального лечения не предполагалось, а проводилось оно только в случае опухолевой прогрессии. Данная схема не показала такой же эффективности, как трехкомпонентный режим в сочетании с локальной терапией: 11 пациентам потребовалось проведение энуклеации, 14 – дистанционной лучевой терапии. Тем не менее, при более тщательном анализе популяции больных было выявлено, что только двое пациентов прогрессировали во время лечения (во время курса 6 или 7). Остальные 23 пациента ответили на лечение, наибольшая доля ответов констатировалась на начальных курсах (в среднем в течение 7 недель, или после 2 курса). У некоторых пациентов ответ на терапию сохранялся до 28 недель. В 4-х случаях не потребовалось проведения местной терапии, средний период времени до начала местной терапии в 39 случаях составил 7 мес (6 – 16). Полученные данные показали, что только системная химиотерапия редко оказывается эффективной в плане длительного контроля опухоли. Тем не менее, стало ясно, что ретинобластома отвечает на комбинацию винкристина с карбоплатином.

ДИЗАЙН ПРОТОКОЛА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РБ (группа В)



ДИЗАЙН ПРОТОКОЛА ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РБ (группа В)

Протокол лечения детей двухкомпонентной системной химиотерапией. До 6 курсов. 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.

Основание - создание безопасной и эффективной программы лечения, снижающей токсичность и риск отдаленных последствий, в том числе вторых опухолей.

Исключение этопозиды из схемы лечения сокращает риск развития системных осложнений, в том числе лейкоза. Бессобытийная выживаемость не меньше 80%

Не ранее проведения 1 курса при положительной динамике и уменьшении параметров опухоли для окончательного разрушения опухоли используется один из методов локального хирургического лечения. Пациенты с прогрессирующей опухолью, подтвержденной при централизованном пересмотре, должны получать стандартное лечение, включающее энуклеацию или дистанционную лучевую терапию. Назначение второй линии системной или локальной химиотерапии при прогрессии или отсутствии эффекта на предложенное лечение должно обсуждаться с куратором в том или ином

учреждении на основании утверждённого договора, однако в этом случае пациент выходит из протокола.

Химиотерапия второй линии (противорецидивная)

Ифосфамид 1,8 г/м² (при массе тела до 12 кг — 60 мг/кг) в/в в 1, 2, 3, 4 и 5 дни

Доксорубицин 20 мг/м² (при массе тела до 12 кг — 1 мг/кг) в/в во 2 и 4 дни

Винкристин 1, 5 мг/м² (в возрасте до 36 мес.— 0,05 мг/кг) в 1, 8 и 15 дни

Разовая доза винкристина при расчете на 1 м² не должна превышать 2 мг.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С РБ ГРУПП С И D

с использованием трёхкомпонентной системной химиотерапии препаратами винкристин+ этопозид + карбоплатин и локальной (внутриартериальной в глазную артерию с и без интравитеальной) химиотерапии Мелфаланом в комбинации с локальным хирургическим лечением.

Friedman увидел, что локальный контроль опухоли у пациентов с обсеменением стекловидного тела и опухолями очень больших размеров (Группа 5 по Reese-Ellsworth), был зачастую транзиторным и без энуклеации и/или дистанционной лучевой терапии излечение достигалось лишь в 53% из 30 глаз. Gallie and Chan et al. сообщили о проведении 9 курсов SEV с циклоспорином А (ЦСА) в высокой дозе для лечения 8 глаз с опухолью 5 Группы по Reese-Ellsworth; успех лечения без энуклеации и применения дистанционной лучевой терапии был достигнут в 88% случаев (7/8 глаз). Villablanca and Murphree et al. поделились опытом использования режима Gallie для лечения 10 глаз с опухолью 5 Группы по Reese-Ellsworth; успех лечения был достигнут лишь в 20% случаев (2/10 глаз). В Группу 5 по Reese-Ellsworth могут быть отнесены пациенты с опухолью Групп С, D или E по Международной Системе Классификации Интраокулярной РБ. При централизованном пересмотре снимков препаратов RetCam пациентов из группы Gallie и Murphree было выявлено, что у значительно большего количества пациентов из группы Murphree была РБ Группы D (более выраженное обсеменение стекловидного тела). Shields et al. сообщила о вероятности неудачи лечения, равной 0,41, 75 глаз с опухолью группы С (Практическая Система Классификации 3) при среднем периоде наблюдения в 20 мес (от 8 до 83). Лечение включало применение 6 курсов винкристина, карбоплатина (18,6 мг/кг) и этопозида (SEV). На серии этих пациентов была показана частота неудач лечения только системной химиотерапией: в Группе С – около 40%, в Группе D – 70%. В связи с этим разработка локальных методов подведения цитостатиков непосредственно к опухолевому очагу являлась очень актуальной проблемой. В начале 2000 годов американскими учеными (Abramson D., 2005) был возрожден и усовершенствован метод интраартериального введения препарата, предложенный в 1987 году японскими врачами. Метод заключается в введении с помощью супертонкого катетера цитостатика Мелфалана через бедренную и внутреннюю сонную артерию прямо в устье глазной артерии после предварительной каротидной ангиографии внутренней сонной артерии для определения сосудистой анатомии. Основанием для применения новой методики в нашей клинике (НИИ ДОГ) стало совместное желание с лабораторией интервенционной радиологии и её

опытными специалистами в создании безопасной и эффективной программы лечения детей с РБ. А именно, лечения менее перспективной для органосохраняющего лечения группы пациентов, путем интенсификации комбинированного системного и локального воздействия химиотерапии в сочетании с локальным хирургическим лечением, без использования ДЛТ.

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



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.

Селективная внутриартериальная химиотерапия мелфаланом проводится не ранее, чем после 1 курса системной химиотерапии 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.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Энуклеация является методом выбора при далеко зашедших РБ.

Показания к энуклеации:

- массивное поражение сетчатки и стекловидного тела
- вторичная глаукома
- прорастание опухоли в переднюю камеру
- гемофтальм
- при отсутствии экстраокулярного роста опухоли

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

Локальные методы органосохраняющего лечения

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

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

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

Лучевые методы лечения

Брахитерапия – локальное облучение опухоли с помощью подшивания к склере радиоактивного офтальмоаппликатора (стронций-96. рутений-106). Показания к брахитерапии: толщина опухоли не более 5-6 мм, диаметр – не более 12-14мм. Условием

успешной брахитерапии является правильный расчет дозы облучения, которая должна составлять 80-100 Гр на вершину опухоли при использовании Рутения и 120 Гр при использовании Стронция. Наружное облучение глаза и орбиты используется при экстрабульбарном росте опухоли, рецидиве опухоли в орбиту и интраокулярном рецидивирующем диффузном характере роста. Наиболее серьезным осложнением является развитие вторичных опухолей в зоне облучения, частота которых увеличивается со временем наблюдения после облучения. К локальным осложнениям относятся деформация орбиты и лицевого скелета, вторичная катаракта, симблефароны, атрофия и субатрофия глазного яблока.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ.

Органосохраняющее лечение

Монокулярная РБ

Поднаркозный осмотр каждые 1 – 3 мес до 3-х лет наблюдения от окончания лечения, затем каждые 6 мес до 5 лет наблюдения, затем ежегодно. Если позволяет возраст ребенка, можно проводить обычный осмотр в кабинете. По рекомендации лечащего врача, осмотры могут проводиться чаще.

Бинокулярная РБ

Поднаркозный осмотр каждые 1 – 3 мес до 3-х лет наблюдения от окончания лечения, каждые 6 мес. до 5 лет наблюдения, затем ежегодно.

Если позволяет возраст ребенка, можно проводить обычный осмотр в кабинете. По рекомендации лечащего врача, осмотры могут проводиться чаще.

Дети с любой формой РБ с диспансерного учета не снимаются.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Залогом успеха лечения этого грозного заболевания является ранняя диагностика опухоли и многофакторное комбинированное воздействие с использованием системной и локальной химиотерапии, а также локальных хирургических методов на опухолевые очаги на базе специализированных лицензированных клиник онкологического профиля, имеющих опыт работы с данной патологией. В диагностике, лечении и диспансерном наблюдении необходимо выдерживать преемственность, где каждый специалист отвечает за свой раздел работы и, при этом, глубоко понимает общую схему лечения пациента с её особенностями, строго выдержанными интервалами между курсами лечения и т.п. Отступления от схемы в лечении пациента должны быть предварительно обсуждены с ответственными кураторами. Каждый новый больной должен быть включён в регистр НИИ ДОГ для оптимизации работы и улучшения её результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ПРОГРАММЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ИНТРАОКУЛЯРНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМОЙ

1. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, et al: The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer* 42:511-20, 1988
2. Pendergrass TW, Davis S: Incidence of retinoblastoma in the United States. *Arch Ophthalmol* 98:1204-10, 1980
3. Shields CL, Shields JA: Recent developments in the management of retinoblastoma. *J Ped Ophthal Strab* 36:8-18, 1999
4. Shields J, Shields C: Intraocular tumors: a text and atlas. Philadelphia, WB Saunders Co:305-391, 1992
5. Ellsworth RM: The practical management of retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 67:463-534, 1969
6. Meadows AT, Baum E, Fossati BF, et al: Second malignant neoplasms in children an update from the late effects study group. *J Clin Oncol* 3:532-538, 1985
7. Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, et al: Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. *Ophthalmic Genetics* 18:27-34, 1997
8. Eng C, Li FP, Abramson DH, et al: Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 85:1121-8, 1993
9. Draper GJ, Sanders BM, Brownbill PA, et al: Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counseling. *Br J Cancer* 66:211-9, 1992
10. Wong FL, Boice JD J, Abramson DH, et al: Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 278:1262-7, 1997
11. Imhof SM, Moll AC, Hofman P, et al: Second primary tumours in hereditary- and nonhereditary retinoblastoma patients treated with megavoltage external beam irradiation. *Documenta Ophthalmologica* 93:337-44, 1997
12. Le Vu B, deVathaire F, Shamsaldin A: Radiation dose chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *In J Cancer* 77:370-377, 1998

13. Roarty J, McLean I, Zimmerman L: Incidence of neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. *Ophthalmology* 95:1583-1587, 1988
 14. Abramson DH, Frank CM: Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 105:573-9, 1998
 15. Anteby I, Ramu N, Gradstein L, et al: Ocular and orbital complications following the treatment of retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol* 8:106-11, 1998
 16. Kaste SC, Chen G, Fontanesi J, et al: Orbital development in long-term survivors of retinoblastoma. *J Clin Oncol* 15:1183-9, 1997
 17. Hernandez JC, Brady LW, Shields JA, et al: External beam radiation for retinoblastoma: results patterns of failure and a proposal for treatment guidelines. *Int J Rad Oncol, Biol, Physics* 35:125-32, 1996
 18. Shields JA, Shields CL, De Potter P, et al: Plaque radiotherapy for residual or recurrent retinoblastoma in 91 cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 31:242-5, 1994
 19. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al: Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 32:317-22, 1995
 20. Shields CL, Shields JA, De Potter P, et al: Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology* 100:216-24, 1993
 21. Grabowski EF, Abramson DH: Intraocular and extraocular retinoblastoma. *Hematol Oncol Clinics NA* 1:721-35, 1987
 22. Pratt CB, Fontanesi J, Chenaille P, et al: Chemotherapy for extraocular retinoblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 11:301-9, 1994
 23. Zelter M, Gonzalez G, Schwartz L: Treatment of retinoblastoma: results obtained from a prospective study of 51 patients. *Cancer* 61:153-160, 1988
 24. White L: Chemotherapy for retinoblastoma *Med Pediatr Oncol.* 24:341-2, 1995 ARET0331
- THIS PROTOCOL IS FOR RESEARCH PURPOSES ONLY, SEE PAGE 1 FOR USAGE POLICY Page 40
25. White L: Chemotherapy in retinoblastoma: current therapy and future directions. *Am J*

Pediatr Hematol Oncol 13:189-201, 1991

26. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, et al: Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmology 114:1339-43, 1996
27. Shields CL, Shields JA, Needle M, et al: Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. Ophthalmology 104:2101-11, 1997
28. Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, et al: Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmology 114:1330-8, 1996
29. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF 3rd, et al: Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmology 114:1348-56, 1996
30. Madreperla SA, Hungerford JL, Doughty D, et al: Treatment of retinoblastoma vitreous base seeding. Ophthalmology 105:120-4, 1998
31. Pradhan DG, Sandridge AL, Mullaney P, et al: Radiation therapy for retinoblastoma: a retrospective review of 120 patients. Int J Rad Oncol, Biol, Physics 39:3-13, 1997
32. Shields JA, Shields CL, De Potter P, et al: Bilateral macular retinoblastoma managed by chemoreduction and chemothermotherapy. Arch Ophthalmology 114:1426-7, 1996
33. Gunduz K Shields, CL, Shields JA, et al: The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese-Ellsworth Group V retinoblastoma. Arch Ophthalmol 116:1613-1617, 1998
34. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, et al: Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol 114:1348-56, 1996
35. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al: Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. Arch Ophthalmol 114:1321-8, 1996
36. Friedman DL, Himelstein B, Shield CL, et al: Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. J Clin Oncol 18:12-17, 2000
37. Shields CL, DePotter P, Himelstein BP, et al: Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol 114:1330-38, 1996
38. Woolson RF: Rank tests and a one-sample logrank test for comparing observed survival data to a standard population. Biometrics 37:687-696

39. Jennison C, Turnbull BW: Group Sequential Methods with Applications to Clinical Trials. Boca Raton, Florida: Chapman and Hall/CRC, 2000
40. Kaufman LM, Mafee MF, Song CD: Retinoblastoma and simulating lesions. Role of CT, MR imaging and use of Gd-DTPA contrast enhancement. *Radiol Clin North Am* 36:1101-17, 1998
41. McCaffery S, Simon EM, Fischbein NJ, et al: Three-dimensional high-resolution magnetic resonance imaging of ocular and orbital malignancies. *Arch Ophthalmol* 120:747-54, 2002
42. Wycliffe ND, Mafee MF: Magnetic resonance imaging in ocular pathology. *Top Magn Reson Imaging* 10:384-400, 1999
43. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma./ Jehanne M. Lumbroso-Le Rouic L. Davigoni A., Aerts I., Mercier G., Bours D., Desjardins L., Doz F.// *Pediatric Blood Cancer*. - 2009, 52 – P. 637 – 43.
44. Bayer E, Robinson M. G., Kurczynski T.W. Unilateral retinoblastoma with acquired monosomy 7 and secondary acute myelomonocytic leukemia.// *Cancer Genet. Cytogenet.* - 1998, 105 – P. 79-82.
45. Yamane T., Kaneko A., Moori M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. // *Int J Clin Oncol.* - 2004, 9 – P. 69-73.
46. Ophthalmic arterial injection therapy for retinoblastoma patients by using melphalan: technique and eye preservation rates. / T.Yamane, S. Suzuki, A.Kaneko, M. Mohri // *ISOO Meeting* 2009, Cambridge, UK, Abstracts book, September 8-12 , - 2009, - P. 283.
47. Kaneko A., Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. // *Jpn J Clin Oncol.* - 2003, 33(12) – P. 601- 7.
48. Abramson D.H., Frank C.M., Dunkel I. J. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. // *Ophthalmology.*-1999, 106 – P.1947- 50.
49. Villablanca J.G., Jubran R., Murphree A.L. Phase I study of subtenon carboplatin I with

systemic high dose carboplatin/etoposide/vincristine (CEV) for eyes with disseminated intraocular

retinoblastoma (RB). [Abstract] Proceedings of the XIII Biannual Meeting of ISGED and the X International

Symposium on Retinoblastoma, May 4, 2001, Fort Lauderdale, Fla. USA

50. Our recent modifications of local chemotherapies for preservation of eyes with

retinoblastoma./Kaneko A., Kaneko T., Moori M., Takeuchi S.// ISOO Meeting. Cambridge, UK,

Abstracts book. - 8-12. September 2009, - P. 280.

51. A phase I/II study of direct intra-arterial (ophthalmic artery) chemotherapy with

melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. / Abramson D.H., Dunkel I. J., Brodie S.E.,

Kim J.W., Gobin Y.P.//Ophthalmology. - 2008, 115 – P. 1398- 404.

52. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma

(chemosurgery)./Abramson D.H., Dunkel I. J., Broudie S.E., Marr B.//Ophthalmology. - 2010, 117 – P.1623- 29.

53. 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.

54. Suzuki S., Kaneko A. Ocular and systemic prognosis of selective ophthalmic arterial

injection for intraocular retinoblastoma. ISOO Meeting 2009, Cambridge, UK, Abstracts book, September 8-12, - 2009, - P. 283.

Публикации при участии коллектива авторов НИИ ДОГ и РОНЦ за последние 5 лет (2011-2015гг)

1. Поляков, В.Г. Ретинобластома / **В.Г.Поляков, Т.Л. Ушакова** // Злокачественные опухоли у детей. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И. Переводчиковой. – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 399– 402.

2. Ушакова, Т.Л. Анализ ошибок диагностики ретинобластомы / **Т.Л. Ушакова, Горовцова О.В., Матвеева И.И., Павловская А.И., Хозяйкина О.В., Кошечкина Н.А.**

Поляков В.Г. // Российский офтальмологический журнал. – 2011. – Т.4, №3. – С. 69 – 72.

3. **Ушакова, Т.Л.** Современные подходы к лечению ретинобластомы / Т.Л.Ушакова // Вестник РОНЦ. – 2011. – Т. 22, №2. – С. 41 – 48.

4. Ушакова, Т.Л. Первый опыт локальной химиотерапии интраокулярной ретинобластомы у детей./ **Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Яровой А. А., Горовцова О.В., Панферова Т.Р., Салтанов А.И., Долгушин Б.И., Поляков В.Г.**// Журнал Диагностическая и интервенционная радиология. - 2011. - том 5 №4. - С. 77-83.

5. **Поляков В.Г., Ушакова Т.Л.** Ретинобластома «Детская онкология» Национальное руководство под редакцией **М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л.Менткевича, С.А.Маяковой.**- Издательская группа РОНЦ. – Москва 2012.. – С. 441-450.

6. 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

7.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.

8 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

9. **В.Г. Поляков, Т.Л.Ушакова** Ретинобластома. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И.Переводчиковой, В.А.Горбуновой, 2015. С. 546-552.

10. **Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков.** Ретинобластома. Рациональная фармакотерапия в онкологии под общей редакцией акад. РАН М.И.Давыдова, проф. В.А. Горбуновой Руководство для практикующих врачей, 2015, С.652-655

11. 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

Тезисы

1.Яровой, А.А. Оценка эффективности локального лечения ретинобластомы в рамках междисциплинарного подхода. /А.А. Яровой, Е.С. Булгакова, Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков, О.В. Горовцова ,О.С. Кривовяз// Материалы V-съезда детских онкологов России с международным участием с 5.06.12 по 7.06.12, Москва. – 2012. – С.64

2. Горовцова, О.В. Новые возможности органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы./О.В. Горовцова, И.А.Трофимов, Т.Л.Ушакова, А.А. Яровой, Е.С. Булгакова, И.В.Глеков, В.Г.Поляков// Сборник научных трудов

Научно-практической конференции с международным участием V Российского Общенационального офтальмологического форума 3-5 октября Москва. -2012. Раздел 5. Офтальмоонкология – С. 474-8.

3 Материалы VIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ Казань 16-18 сентября 2014

О.В. Горовцова, Т.Л. Ушакова, Н.В. Иванова, И.В. Глеков, С.В. Саакян, А.А. Яровой, С.С. Клеянкина, В.Г. Поляков Локальная химиотерапия в лечении детей с интраокулярной ретинобластомой. Онкопедиатрия. 2014г. № 3. С. 45-46.

4. Ushakova T. , Gorovtsova O., Trofimov I., Yarovoy A., Krivoviyaz O., Saakyan S., Ivanova O., Dolgushin B., Polyakov V. Preliminary results organ-saving treatment of retinoblastoma in children by the joint Protocol RB- 2012 for groups C and D. Тезисы. The 47 th Ophthalmic Oncology Group(OOG) Meeting с.47

5. Yarovoy A., Bulgakova E., Krivoviyaz O., Ushakova T, Polyakov V., Gorovtsova O. The comparison of outcomes of Ruthenium and Strontium brachytherapy of retinoblastoma. Тезисы. The 47 th Ophthalmic Oncology Group(OOG) Meeting с.52

6. Горовцова О.В., Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Яровой А.А., Саакян С.В., Кривовяз О.С., Иванова О.А., Поляков В.Г. Предварительные результаты лечения детей с интраокулярной ретинобластомой по объединенному протоколу РБ 2012 для групп С и D. Материалы X Съезда офтальмологов России, Москва, 17-19 июня 2015г, с.208.

7. Мень Т.Х., Горовцова О.В., Ушакова Т.Л., Бойченко Е.В., Поляков В.Г. Характеристика пациентов с ретинобластомой по данным госпитального регистра. Материалы X Съезда офтальмологов России, Москва, 17-19 июня 2015г, с. 212.

8. Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Горовцова О.В. Осложнения интравитреальной химиотерапии в лечении ретинобластомы. Материалы X Съезда офтальмологов России, Москва, 17-19 июня 2015г, с. 216.

9. Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Кривовяз О.С., Горовцова О.В. Транспупиллярная диод-лазерная термотерапия в схеме органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы у детей. Материалы X Съезда офтальмологов России, Москва, 17-19 июня 2015г, С.206

10. О.В. Горовцова, Т.Л. Ушакова, И.А. Трофимов, А.А. Яровой, О.С. Кривовяз, С.В. Саакян, О.А. Иванова, В.Г. Поляков. Преимущества и риск локальной химиотерапии у детей с интраокулярной ретинобластомой. МАТЕРИАЛЫ VI СЪЕЗДА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ Журнал Онкопедиатрия 2015-том 2, номер 3, с.257.

11. В.М. Козлова, К.А. Алексеева, О.В. Бабенко, Т.Л. Ушакова, О.В. Горовцова, Т.П. Казубская, Л.Н. Любченко, В.Г. Поляков. Результаты молекулярно-генетических исследований пациентов с ретинобластомой. МАТЕРИАЛЫ VI СЪЕЗДА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ Журнал Онкопедиатрия 2015-том 2, номер 3, с.282-83.

12. Л.А. Мартынов, Т.Л. Ушакова, О.В. Горовцова, Н.В. Матинян, А.И. Салтанов. Применение ингаляционного анестетика севофлурана у детей с ретинобластомой в стационаре одного дня. МАТЕРИАЛЫ VI СЪЕЗДА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ С

МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ Журнал Онкопедиатрия 2015-том 2, номер 3, с.298-99.

13. А.А. Яровой, Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков, О.С. Кривовяз, О.В. Горовцова.
Возможность сохранения глаз при многократной лучевой терапии у пациентов с интраокулярной ретинобластомой. МАТЕРИАЛЫ VI СЪЕЗДА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ Журнал Онкопедиатрия 2015-том 2, номер 3, с.371-72.

14. А.А. Яровой, Т.Л. Ушакова, В.Г. Поляков, О.С. Кривовяз, О.В. Горовцова.
Интравитреальная химиотерапия с одномоментным локальным лечением у детей с рецидивирующей и резистентной ретинобластомой. МАТЕРИАЛЫ VI СЪЕЗДА ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ Журнал Онкопедиатрия 2015-том 2, номер 3, с.372-73.