

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России)
Кафедра офтальмологии

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Детский городской многопрофильный клинический центр
высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса»
(СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса»)

**Кулева С. А., Иванова С. В., Садовникова Н. Н.,
Бржеский В. В., Комиссаров М. И., Чистякова М. Н.,
Артемьева А. С., Хохлова А. В., Детков В. Ю.,
Щеголева Н. А., Баранов А. В., Семиглазова Т. Ю.,
Балдуева И. А., Звягинцева Д. А., Рязанкина А. А.,
Рогачев М. В., Беляев А. М.**

Ретинобластома: клиника, диагностика и лечение

*Учебное пособие
для обучающихся в системе высшего и дополнительного
профессионального образования*

Санкт-Петербург
2019

УДК: 617.735-006.487-07-08(07)

ББК: 55.6я7

Кулева С. А., Иванова С. В., Садовникова Н. Н., Бржеский В. В., Комиссаров М. И., Чистякова М. Н., Артемьева А. С., Хохлова А. В., Детков В. Ю., Щеголева Н. А., Баранов А. В., Семиглазова Т. Ю., Балдуева И. А., Звягинцева Д. А., Рязанкина А. А., Рогачев М. В., Беляев А. М. Ретинобластома: клиника, диагностика и лечение: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. – 2019. – 62 с.

ISBN 978-5-6042210-0-6

Рецензент: доктор медицинских наук, доцент В. В. Семиглазов, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Учебное пособие используется на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся по теме «Ретинобластома». В нем представлена информация об особенностях ретинобластомы, подробно изложена специфика клинической картины и лечебной тактики.

Учебное пособие предназначено для врачей-детских онкологов, педиатров, офтальмологов, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

Утверждено
в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 2 от 19 февраля 2019 г.
©Кулева С. А. Коллектив авторов, 2019

ISBN 978-5-6042210-0-6

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Эпидемиология ретинобластомы.....	4
Роль наследственности в заболеваемости ретинобластомой.....	4
Особенности sporадической и наследственно-обусловленной форм заболевания.....	6
Гистологическая картина ретинобластомы.....	7
Клиническая картина ретинобластомы.....	12
Классификация ретинобластомы	13
Стадии заболевания	20
Диагностика ретинобластомы.....	22
Дифференциальная диагностика ретинобластомы.....	25
Лечение ретинобластомы.....	26
Особенности энуклеации глазного яблока.....	26
Консервативное лечение после удаления глаза.....	28
Лучевая терапия ретинобластомы.....	28
Химиотерапия ретинобластомы.....	29
Суперселективная интраартериальная химиотерапия.....	31
Интравитреальная химиотерапия.....	32
Локальные физические методы органосохраняющего лечения...	33
Принципы органосохраняющего лечения ретинобластомы.....	34
Наблюдение, сроки и объем обследования.....	35
Контрольные вопросы.....	36
Тестовые задания.....	38
Список рекомендуемой литературы.....	60

Введение

Ретинобластома – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из фоторецепторных клеток сетчатки глаза, относится к числу наиболее распространенных неоплазий, поражающих орган зрения у детей раннего возраста. Тем не менее, заболевание является относительно редким, встречающимся в среднем у одного из 15-18 тысяч новорождённых.

Эпидемиология ретинобластомы

Ретинобластома встречается с частотой приблизительно 1:15-18 тысяч живых новорождённых.

Удельный вес ретинобластомы в структуре злокачественных опухолей детского возраста колеблется от 1,1 до 3,8 %.

В структуре глазной заболеваемости опухоль составляет от 0,001 до 0,008 %, в структуре детской глазной заболеваемости – 0,07 %.

Шестьдесят процентов выявленных опухолей являются ненаследственными (спорадическими); остальные 40 % составляют наследственно-обусловленные формы.

Около 90 % случаев ретинобластомы диагностируются до 3 лет. Пик заболевания – 2 года.

У четверти больных с наследственно обусловленной формой встречается билатеральное поражение.

Заболевание одинаково часто выявляется среди мальчиков и девочек.

Роль наследственности в заболеваемости ретинобластомой

Ген ретинобластомы (*RBI* ген) является одним из первых, открытых и наиболее изученных генов-онкосупрессоров. Он расположен в проксимальном отделе длинного плеча хромосомы 13q14.1, занимает 180 тысяч пар нуклеотидов геномной ДНК, состоит из 27 экзонов и экспрессируется в норме во всех клетках организма. Большинство спорадических и наследственных случаев заболевания обусловлены делецией в проксимальном участке длинного плеча хромосомы 13.

Согласно «двухударной» гипотезе А. Г. Knudson (1971) существует единый механизм возникновения наследственной и споради-

ческой форм ретинобластомы, связанный с утратой или инактивацией обоих аллелей гена *RBI*.

В случае наличия герминальной мутации каждый ретинобласт гетерозиготного носителя уже имеет инактивированный аллель *RBI*. Для развития ретинобластомы достаточно всего одной соматической мутации, затрагивающей оставшуюся копию гена. Переход гена из гетерозиготного в гомозиготное состояние приводит к инактивации обоих аллелей, что инициирует злокачественную трансформацию клетки.

Таким образом, если на уровне организма предрасположенность к ретинобластоме наследуется как доминантный признак, то на клеточном уровне мутации *RBI* рецессивны. Отсюда следует, что опухолеобразованию препятствует доминантный нормальный аллель, который обладает супрессорным действием. Вероятность развития заболевания (пенетрантность) у носителей гена ретинобластомы составляет 90 %.

Мутации в гене *RBI* отличаются большим разнообразием – это могут быть точечные мутации, большие и малые делеции, сплайс-инговые мутации и глубокие интронные варианты мутаций. В 52 % случаев мутации в обоих аллелях гена идентичны. Метилирование промотора относится к числу наиболее распространенных мутаций, происходящих в соматических клетках. Транслокация, приводящая к блокировке транскрипции, является событием, характерным только для герминальной мутации.

Конституциональные мутации *de novo* наиболее часто возникают в половой клетке, обычно мужской. В связи с этим вызывает определенный интерес исследование, где доказан повышенный риск рождения детей с билатеральной ретинобластомой у мужчин старше тридцати лет, имевших профессиональные вредности (работавших с полиненасыщенными ароматическими углеводородами и красками).

Крайне редко возникает ситуация, когда конституциональная мутация в гене *RBI* происходит через некоторое время после зачатия, в одной из нескольких клеток развивающегося эмбриона. В этом случае появляется мозаицизм, и, если поражены половые клетки эмбриона, заболевание будет передаваться в поколении.

Мутации в гене *RBI* приводят к полной инактивации экспрессии белка ретинобластомы (pRb). Белок-супрессор опухолевого роста pRb является основным ингибитором клеточной пролиферации, регулирующим переход клеточного цикла в S-фазу путем блокировки

точки контроля G1. Блокирование перехода G1/S осуществляется, главным образом, через взаимодействие с транскрипционным фактором 1 семейства E2F (E2F transcription factor 1). В случае мутации белка pRb транскрипционный фактор E2F1 переходит в активное состояние, что, в конечном итоге, ведет к неконтролируемой пролиферации клетки и формированию клона опухолевых клеток.

Особенности sporadicческой и наследственно-обусловленной форм заболевания

Особенностью клинического проявления наследственных форм ретинобластомы является ранний возраст заболевания, двусторонность и многоочаговость поражения, мультицентрический характер роста опухоли с преобладанием экзофитных и смешанных форм, наличие аналогичной опухоли в семье, а также обнаружение хромосомных и молекулярных аномалий гена ретинобластомы.

Заболевание может развиваться как одновременно в обоих глазах, так и последовательно. В последнем случае опухоль первоначально диагностируется в одном глазу и лишь через некоторое время – во втором. Не менее, чем у 10-20 % больных наследственной формой ретинобластомы может отмечаться одностороннее поражение глаз.

Наличие герминальной мутации в гене *RBI* способствует повышенному риску развития вторых опухолей – остеогенной саркомы, рака мочевого пузыря, легких, кожи и опухолей мозга на протяжении всей жизни излеченного от ретинобластомы пациента. Фактором, резко повышающим риск развития второй опухоли, является применение лучевой терапии.

Крайне редко (не более, чем в 5 % случаев всех наследственных форм) у больных развивается так называемая трилатеральная ретинобластома – сочетание двухсторонней ретинобластомы с гистологически идентичной опухолью мозга, наиболее часто локализующейся в шишковидной железе.

Доброкачественным предшественником ретинобластомы является ретиноцитомы. Родители и сиблинги пациента, страдающего ретинобластомой, должны быть обязательно обследованы у офтальмолога на предмет наличия у них ретиноцитомы. Обнаружение этого доброкачественного заболевания будет свидетельствовать о наследственном характере патологии в семье.

Отсутствие заболевания в поколениях, унилатеральный, одно-фокусный характер поражения дает возможность предположить наличие мутации, возникшей в родословной впервые («de novo»). Спорадическая (соматическая, ненаследственная) форма ретинобластомы диагностируется в 70-80 % случаев и характеризуется манифестацией в более старшем возрасте. Эта форма обусловлена мутацией в обоих аллелях гена *RBI*, но только в клетках сетчатки.

У незначительной доли пациентов (около 3 %) развитие ретинобластомы не связано с мутацией в гене *RBI*. В последние десятилетия появились работы, свидетельствующие о причастности к возникновению опухоли онкогена *MYCN*. Заболевание в таком случае характеризуется односторонним поражением и ранней манифестацией в первом полугодии жизни ребенка.

Гистологическая картина ретинобластомы

По гистологической структуре ретинобластома представляет собой злокачественную нейроэктодермальную опухоль, развивающуюся из нервных клеток эмбриональной сетчатки. Опухоль может возникнуть в любом отделе оптической части сетчатки. Ретинобластома состоит из недифференцированных нейробластических клеток-ретинобластов, которые характеризуются гиперхромными ядрами, скудной цитоплазмой, большим числом митозов. Строма в опухоли отсутствует. На рис. 1 представлен вид пораженного опухолью глаза на разрезе.

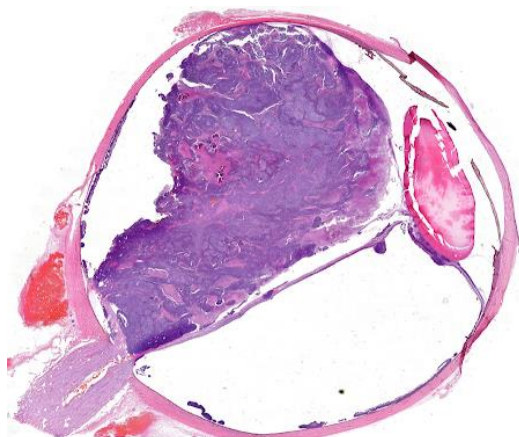


Рис. 1. Общий план глаза на разрезе (гематоксилин-эозин, $\times 25$).

В зависимости от степени дифференциации опухолевых клеток различают ретинобластому и ретиоцитому.

Согласно Международной классификации заболеваний в онкологии (International Classification of Diseases for Oncology – ICD-O) выделены пять морфологических кодов, которые применяются при оценке гистологического строения ретинобластомы и один – ретиоцитомы (табл. 1). Первые четыре знака обозначают гистологический тип опухоли, пятый знак – ее биологические свойства (/0 – доброкачественный характер опухоли, /1 – не ясно, доброкачественная или злокачественная опухоль, /3 – злокачественное образование).

Таблица 1

Морфологические коды ретинобластомы, ICD-O

Морфологический код	Описание
9510/0	Ретиоцитомы
9510/3	Ретинобластома, неспецифицированная (NOS)
9511/3	Ретинобластома, дифференцированная
9512/3	Ретинобластома, недифференцированная
9513/3	Ретинобластома, диффузная
9514/1	Ретинобластома, самопроизвольно регрессировавшая

Ретиоцитомы – весьма редкое, одностороннее или двухстороннее доброкачественное новообразование сетчатки. Ткань опухоли состоит из дифференцированных клеток, из которых образуются истинные розетки Флекснера-Винтерштейнера (рис. 2).

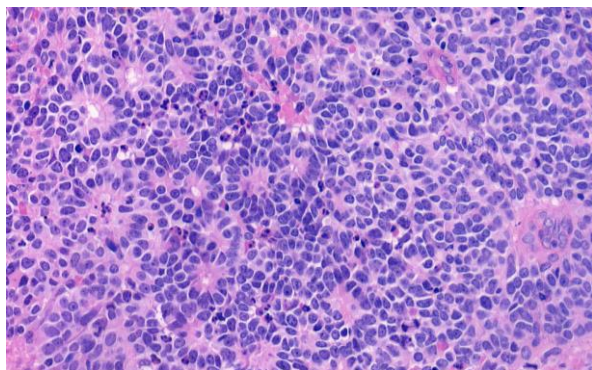


Рис. 2. Истинные розетки Флекснера-Винтерштейнера (гематоксилин-эозин, $\times 50$).

Классическая розетка Флекснера-Винтерштейнера представляет собой округлый кластер клеток, сгруппированных вокруг центрального просвета, содержащего мелкие цитоплазматические отростки окружающих клеток.

Существует возможность злокачественного перерождения ретиноцитомы, в связи с чем, пациенты с этим заболеванием подлежат тщательному динамическому наблюдению.

Дифференцированная ретинобластома представляет собой растения хорошо дифференцированных клеток, которые нередко образуют розетки Флекснера-Винтерштейнера, но могут содержать и розетки Гомера-Райта, наиболее типичные для нейробластомы.

Недифференцированная ретинобластома состоит из мелких низкодифференцированных клеток, имеются обширные участки некроза.

Диффузная ретинобластома характеризуется тем, что злокачественные клетки диффузно инфильтрируют сетчатку, при этом нормальная структура сетчатки полностью исчезает.

Этот вариант ретинобластомы часто ошибочно принимают за увеит или эндофтальмит, что приводит и к неправильному лечению этих пациентов.

Термин «ретинобластома, самопроизвольно регрессировавшая» относится к ретинобластоме, которая регрессировала спонтанно. При гистологическом исследовании опухоли обнаруживаются доброкачественные опухолевые клетки без признаков ядерной атипии, полиморфизма или образования розеток.

Есть хорошо васкуляризованная строма, которая содержит кальцификаты.

Различают два типа роста ретинобластомы – эндофитный, или стелющийся, и экзофитный.

При эндофитном росте происходит проминирование опухоли в стекловидное тело, нередко с формированием витреальных отсевов.

При экзофитном росте опухоли происходит отслойка сетчатки с накоплением субретинальной жидкости, появлением субретинальных отсевов.

При распространении опухоли в сосудистую оболочку глазного яблока резко возрастает вероятность гематогенного метастазирования.

В растущей опухоли развиваются новообразованные сосуды. Опухолевые клетки пролиферируют вокруг новообразованных сосудов, формируя так называемые периваскулярные муфты (рис. 3).

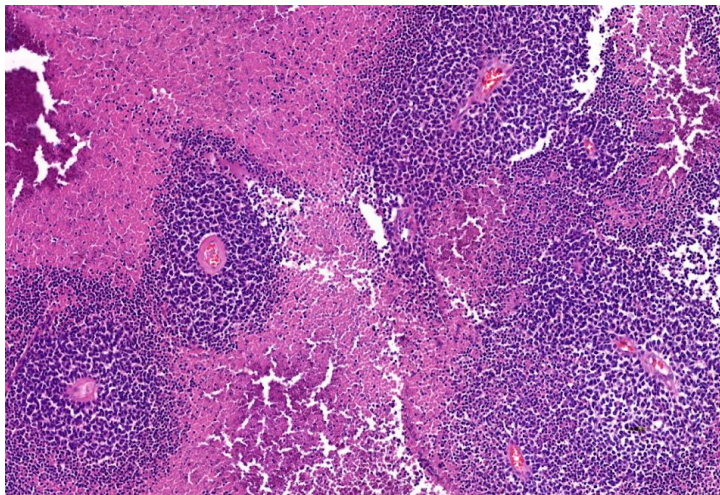


Рис. 3. Периваскулярные муфты (гематоксилин-эозин, $\times 100$).

В связи с недостаточным кровоснабжением опухоль довольно рано подвергается некрозу, очаги которого являются источником рассеивания отдельных клеток и целых конгломератов при эндофитном росте в стекловидное тело, при экзофитном – в субретинальное пространство и сосудистую оболочку. В очагах некроза откладываются соли кальция, образуя характерные для опухоли кальцификаты (рис. 4).

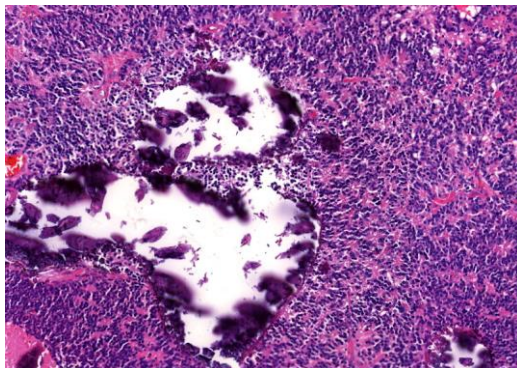


Рис. 4. Кальцификаты в опухоли (гематоксилин-эозин, $\times 100$).

Корректная морфологическая характеристика соотношения опухоли с окружающими анатомическими структурами в удаленном глазу определяет тактику лечения пациента и прогноз заболевания. В зависимости от выявленных патоморфологом изменений пациенты стратифицируются на три группы риска.

В группу **низкого риска** попадают больные, у которых отсутствует или может иметь место фокальная инвазия сосудистой оболочки (хориоидеи), поражение зрительного нерва отсутствует или возможно только до границы решетчатой пластинки (преламинарная инвазия) (рис. 5, 6).

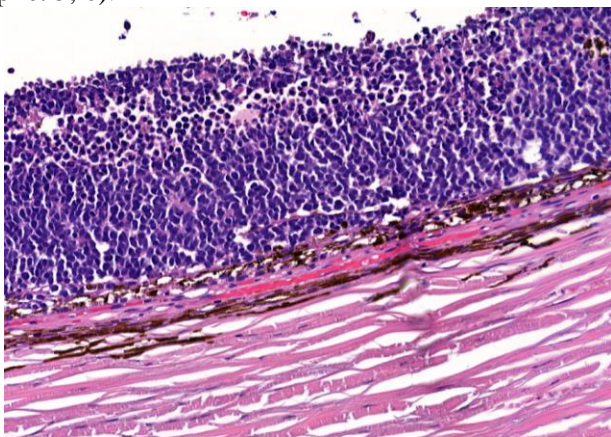


Рис. 5. Минимальная инвазия сосудистой оболочки (гематоксин-эозин, $\times 200$).

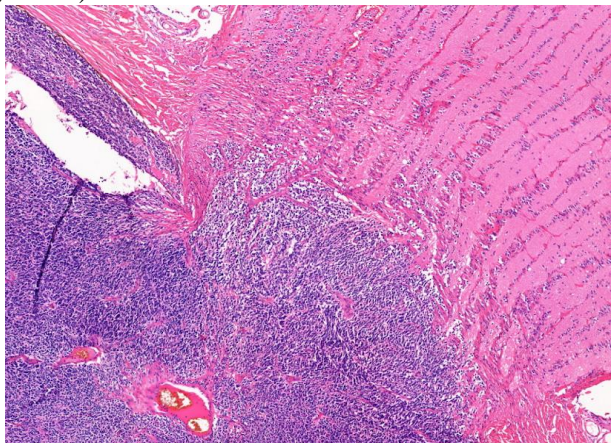


Рис. 6. Преламинарная инвазия зрительного нерва (гематоксин-эозин, $\times 50$).

Пациенты группы низкого риска системную терапию не получают. За ними осуществляют тщательное динамическое наблюдение.

Критериями группы **среднего риска** являются обнаружение опухолевых клеток в передней камере глаза, инвазия ресничного тела, радужки, массивная (более 3 мм) инвазия хориоидеи или вовлечение зрительного нерва позади решетчатой пластинки (интра- и ретроламинарная инвазия).

Больным в этой группе проводят четыре курса системной полихимиотерапии.

В случае обнаружения инвазии склеры и/или опухолевых клеток в крае резекции зрительного нерва пациентов относят к группе **высокого риска**.

В этом случае проводятся шесть курсов системной полихимиотерапии с последующей дистанционной лучевой терапией на область орбиты.

Клиническая картина ретинобластомы

Первый и наиболее частый ранний клинический признак заболевания – лейкокория, иногда называемая симптомом «кошачьего глаза».

Лейкокория проявляется феноменом беловато-желтого свечения зрачка вследствие отражения света от поверхности проминирующей в стекловидное тело опухоли.

Этот симптом родители нередко замечают самостоятельно, в том числе на фотографиях ребенка (рис. 7).



Рис. 7. Лейкокория (симптом «кошачьего глаза») у пациента с ретинобластомой.

Другими частыми проявлениями заболевания являются косоглазие (отклоняется глаз с опухолью), ослабление прямой реакции на свет, раздражение глазного яблока, гифема и др., которые врач может заметить при первичном осмотре ребенка.

При прогрессирующей отслойке сетчатки зрение снижается вплоть до слепоты, однако выявить этот симптом у ребенка раннего возраста при банальном осмотре педиатру достаточно сложно. Косвенным проявлением потери зрения на глазу с ретинобластомой служат нарушение поведения ребенка, появление «неуклюжести», немотивированные падения, столкновения с преградой, негативная реакция при попытке закрыть здоровый глаз.

По мере роста и распространения опухоли глаз реагирует воспалительным процессом (увеит, иридоциклит). При отеке орбитальной клетчатки и/или распространении опухоли в орбиту развивается экзофтальм.

При прорастании опухолью трабекулярного аппарата глаза и нарушении оттока из глаза внутриглазной жидкости развивается вторичная глаукома, клиническим проявлением которой может стать появление болевого синдрома и (у маленьких детей) – буфтальма (увеличение глазного яблока в размерах).

У детей старшего возраста ретинобластома нередко протекает атипично.

Клиническая картина может напоминать проявления увеита. В этих случаях часто подозревают туберкулезную этиологию процесса. У детей этого возраста нередко наблюдается инфильтративная форма опухоли, характеризующаяся диффузным утолщением сетчатки, скоплением экссудата в передних отделах стекловидного тела, ранним появлением псевдогипопиона и передних синехий.

Классификация ретинобластомы

По мере расширения представлений о диагностике и лечении ретинобластомы исторически происходила эволюция подходов к классификации этого заболевания.

Прежде всего, стоит определить понятие **«интраокулярная ретинобластома»**, под которой понимают патологический процесс, ограниченный в пределах глазного яблока, когда посредством всех доступных методов визуализации доказано отсутствие распространения процесса за пределы склеры.

В 1963 году А. В. Reese и R. M. Ellsworth предложили классификацию интраокулярной ретинобластомы. Она имела большое практическое значение в период, когда для лечения широко применялась дистанционная лучевая терапия.

В настоящее время эта классификация утратила свое практическое значение и представляет, в большей степени, исторический интерес (табл. 2).

Таблица 2

Классификация Reese-Ellsworth

Группы	Характеристика
I Очень благоприятная	<p>a. Единичная опухоль размером ≤ 4 диаметров диска зрительного нерва (диаметр одного диска составляет 1,5 мм), расположенная на экваторе или позади него.</p> <p>b. Множественные опухоли, но не более 4 диаметров диска в размере, все расположены на экваторе или позади него.</p>
II Благоприятная	<p>a. Единичная опухоль размером от 4 до 10 диаметров диска, расположенная на экваторе или позади него.</p> <p>b. Множественные опухоли размером от 4 до 10 диаметров диска, локализованные позади экватора.</p>
III Сомнительная	<p>a. Опухоль любых размеров, локализованная впереди экватора.</p> <p>b. Единичная опухоль размером ≥ 10 диаметров диска, локализованная позади экватора.</p>
IV Неблагоприятная	<p>a. Множественные опухоли, часть из которых ≥ 10 диаметров диска.</p> <p>b. Любые размеры опухоли, имеется инвазия сосудов зубчатой линии.</p>
V Очень неблагоприятная	<p>a. Опухоль больших размеров, занимающая более половины сетчатки.</p> <p>b. Отсевы в стекловидном теле.</p>

С появлением новых методов лечения была разработана Международная классификация интраокулярной ретинобластомы [International Classification of Intraocular Retinoblastoma (IIRC)] (Murphree L. A., 2005), которая позволила оценивать прогноз заболевания при применении системной полихимиотерапии и определять четкие показания для проведения органосохраняющего лечения.

Согласно этой классификации глаза, пораженные опухолью, распределяются на группы, которым присваивается буквенная аббревиатура от А до Е (табл. 3).

Международная классификация
интраокулярной ретинобластомы IIRC

Клиническая группа	Характеристика
A	Размер опухоли < 3 мм Расстояние от опухоли до центральной ямки > 3 мм Расстояние от опухоли до диска зрительного нерва > 1,5 мм Отсутствуют витреальные отсевы Отсутствует отслойка сетчатки
B	Размер опухоли > 3 мм или Локализация опухоли в области центральной ямки или диска зрительного нерва или Минимальная отслойка сетчатки (наличие субретинальной жидкости на расстоянии ≤ 5 мм от опухоли) Отсутствуют витреальные отсевы
C	Одна или несколько дискретных опухолей и/или Локализованные мелкодисперсные витреальные или субретинальные отсевы на расстоянии ≤ 3 мм от опухоли Наличие субретинальной жидкости на площади сетчатки < 1 квадранта
D	Диффузная инфильтративная опухоль или Диффузные витреальные и/или субретинальные отсевы, или наличие субретинальной жидкости на площади сетчатки > 1 квадранта, вплоть до тотальной отслойки сетчатки или Наличие закрытоугольной глаукомы
E	Необратимая неоваскулярная глаукома или Массивное внутриглазное кровоизлияние и гифема или асептический целлюлит орбиты, или опухоль расположена кпереди от передней поверхности стекловидного тела, или распространяется в передний сегмент глаза, или прилежит к хрусталику, или фтизис и префтизис глаза

Позднее С. L. Shields et al. (2006) предложили модификацию Международной классификации интраокулярной ретинобластомы, согласно которой в случае поражения опухолью более половины глазного яблока пациент стратифицируется в клиническую группу E.

И, наконец, в 2011 году исследовательской группой COG (The Children's Oncology Group – детская онкологическая группа) был предложен еще один вариант классификации, где к группе E стали относить и диффузные инфильтративные опухоли (группа D по Murphree).

Таким образом, на настоящий момент в мире одновременно используются, как минимум, три варианта IIRC, что, несомненно, затрудняет интерпретацию как степени тяжести поражения глаз, так и результатов лечения интраокулярной ретинобластомы у разных авторов и не позволяет провести корректное сравнение различных клинических исследований.

В 2006 году группой экспертов, принимавших участие в разработке IIRC, также была предложена унифицированная международная система стадирования **экстраокулярной ретинобластомы** (International Retinoblastoma Staging System – IRSS).

Данная классификация основана на оценке радикальности выполненной энуклеации и диссеминации опухолевого процесса (табл. 4).

Таблица 4

Международная система стадирования ретинобластомы IRSS

Стадия	Определение		
0	Пациенты лечились консервативно		
I	Глаз энуклеирован, микроскопически края резекции вне опухоли		
II	Глаз энуклеирован, опухоль в краях резекции		
III	Местное распространение опухоли		
	a.	Распространение в орбиту	
	b.	Вовлечение околушных или шейных лимфатических узлов	
IV	Отдаленные метастазы		
	a.	Гематогенные метастазы (без вовлечения ЦНС)	
		1.	Единое поражение
		2.	Множественное поражение
	b.	Вовлечение ЦНС (как при наличии, так и при отсутствии других вовлеченных зон)	
		1.	Поражение области хиазмы
		2.	Поражение вещества головного или спинного мозга
3.		Лептоменингеальное распространение и наличие опухолевых клеток в ликворе	

Определение стадии 0 означает, что пораженный глаз может быть сохранен и подлежит распределению в клиническую группу (от А до D) в рамках системы IIRC и соответствующему лечению с использованием современных органосохраняющих методик (интраокулярная ретинобластома).

Стадия I включает пациентов, у которых при морфологическом исследовании имеет место интраокулярная, полностью удаленная опухоль, возможна постламинарная инвазия зрительного нерва при отсутствии опухолевых клеток в крае резекции.

Часть больных в этой группе должна получать системную химиотерапию в адьювантном режиме.

Стадия II диагностируется в случае наличия микроскопически определяемой опухоли в крае резекции зрительного нерва либо экстрасклеральном распространении опухоли, выявленном при патоморфологическом исследовании.

Для таких больных в качестве дополнительной терапевтической опции обсуждается применение дистанционной лучевой терапии как метода дополнительного локального контроля наряду с обязательным системным химиотерапевтическим воздействием.

У пациентов, отнесенных к стадии III, отмечаются макроскопически визуализируемые экстраокулярные опухолевые массы либо вовлечение регионарных лимфатических узлов. Стандартным терапевтическим подходом для этой группы больных является комбинированное химиолучевое лечение в адьювантном режиме.

Стадия IV включает больных с наличием гематогенных метастазов либо вовлечением ЦНС.

Это крайне неблагоприятная группа больных, в план лечения которых должен быть обязательно включен этап высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток крови.

Несколько более благоприятный прогноз заболевания отмечается у пациентов с изолированным метастатическим поражением прехиазмальной области, в связи с чем эта группа больных выделена в классификации отдельно.

И, наконец, говоря о различных системах стадирования и классификации ретинобластомы, нельзя не упомянуть о международной системе TNM (tumor, node, metastasis), которая в 2017 году подверглась пересмотру Американским объединенным комитетом по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC).

В ходе работы над 8-й редакцией системы TNM применительно к ретинобластоме в классификацию было введено определение наследственного характера заболевания, обозначенное буквой «Н» (heritable trait – наследственный характер) (табл. 5).

Таблица 5

Международная классификация
ретинобластомы TNM, 8-я редакция

Клиническая классификация: cTNM	
cT – первичная опухоль	
cTX	Отсутствие минимальных данных для оценки первичной опухоли
cT0	Признаки интраокулярной опухоли отсутствуют
cT1	Инtrarетинальная опухоль (опухоли) с наличием субретинальной жидкости на расстоянии < 5 мм от основания опухоли. Отсутствуют витреальные или субретинальные отсевы.
cT1a	Опухоль (опухоли) размером ≤ 3 мм, расположенные на расстоянии > 1,5 мм от диска зрительного нерва и центральной ямки
cT1b	Опухоль (опухоли) размером > 3 мм, расположенные на расстоянии < 1,5 мм от диска зрительного нерва и центральной ямки
cT2	Опухоль (опухоли) с отслойкой сетчатки, субретинальными, витреальными отсевами
cT2a	Субретинальная жидкость на расстоянии > 5 мм от основания опухоли
cT2b	Опухоли с витреальными и/или субретинальными отсевами
cT3	Массивные интраокулярные опухоли
cT3a	Фтизис и префтизис глаза
cT3b	Опухоль прорастает в сосудистую оболочку глаза, плоскую часть цилиарного тела, цилиарное тело, хрусталик, зонулы (отростки цилиарного тела), радужную оболочку или переднюю камеру
cT3c	Повышение внутриглазного давления с неоваскуляризацией и/или буфтальмом
cT3d	Гифема и/или массивное кровоизлияние в стекловидное тело
cT3e	Асептический целлюлит орбиты
cT4	Экстраокулярное распространение опухоли с вовлечением орбиты, зрительного нерва
cT4a	Подтвержденное методами лучевой диагностики вовлечение зрительного нерва, либо его утолщение, либо поражение орбитальной клетчатки
cT4b	Визуализируемые опухолевые массы в орбите или проптоз
cN – регионарные лимфатические узлы	
cNx	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
cN0	Метастазы в регионарные лимфатические узлы отсутствуют
cN1	Имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы (околоушные, подчелюстные и шейные)
cM – отдаленные метастазы	
cM0	Признаки или симптомы отдаленного метастазирования или внутричерепного распространения опухоли отсутствуют
cM1	Наличие отдаленных метастазов, морфологически не верифицированных
cM1a	Наличие гематогенных метастазов в любых органах и тканях, кроме

	ЦНС, доказанное клиническими или лучевыми методами диагностики
cM1b	Вовлечение ЦНС, доказанное лучевыми методами диагностики (исключена трилатеральная ретинобластома)
Н – Наследственный характер заболевания	
HX	Доказательства наличия конституциональной мутации <i>RB1</i> неизвестны, либо отсутствуют
H0	Обе исследованные аллели <i>RB1</i> в образце крови не содержат мутации
H0*	Мутация гена <i>RB1</i> в образце крови отсутствует при риске наличия мозаицизма менее 1 %
H1	Билатеральная, трилатеральная ретинобластома, семейная история ретинобластомы, либо наличие конституциональной мутации гена <i>RB1</i> , подтвержденной молекулярно-генетическими методами обследования
Гистологическая классификация: pTNM	
pT – первичная опухоль	
pTX	Отсутствие минимальных данных для оценки интраокулярной опухоли
pT0	Признаки интраокулярной опухоли отсутствуют
pT1	Интраокулярные опухоли без локальной инвазии, фокальная инвазия хориоидеи, или пре- или интраламинарная инвазия зрительного нерва
pT2	Интраокулярные опухоли с локальной инвазией
pT2a	Сочетание фокальной инвазии хориоидеи с пре- или интраламинарной инвазией зрительного нерва
pT2b	Инвазия опухоли в радужку и/или трабекулярную сеть и/или шлеммов канал
pT3	Интраокулярные опухоли со значительной местной инвазией
pT3a	Массивная инвазия хориоидеи (> 3 мм в наибольшем измерении, либо множественные очаги фокального вовлечения хориоидеи, суммарный размер которых > 3 мм, либо вовлечение всей толщины сосудистой оболочки)
pT3b	Ретроламинарная инвазия зрительного нерва, отсутствуют опухолевые клетки в крае резекции
pT3c	Вовлечение в процесс внутренних двух третей оболочки склеры
pT3d	Глубокая инвазия всей толщины склеры и/или инвазия в или вокруг эмиссариев склеры
pT4	Экстраокулярное распространение опухолевого процесса: опухолевые клетки в крае резекции зрительного нерва, опухоль в менингеальных пространствах вокруг зрительного нерва, прорастание всей оболочки склеры с инвазией в эписклеру, орбитальную клетчатку, глазные мышцы, кости, конъюнктиву или веки
pN – регионарные лимфатические узлы	
pNx	Вовлечение регионарных лимфатических узлов не может быть оценено
pN0	Регионарные лимфатические узлы не поражены опухолью
pN1	Регионарные лимфатические узлы поражены опухолью
pM – отдаленные метастазы	
pM1	Наличие отдаленных метастазов подтверждено морфологически
pM1a	Наличие отдаленных метастазов любых локализаций, за исключением ЦНС, подтвержденных морфологически
pM1b	Наличие опухолевых клеток в ликворе, либо морфологически подтвержденные метастазы в головном или спинном мозге

Стадии заболевания

Стадия заболевания устанавливается в зависимости от диагностированных категорий по системе TNM. В таблицах 6 и 7 отражено соответствие клинической и морфологической стадий заболевания категориям TNM.

Таблица 6
Клиническая группировка по стадиям (сTNM)

Стадия	Категория сТ	Категория сN	Категория Н	Категория М
I	сТ1, сТ2, сТ3	сN0	любая Н	сM0
II	сТ4a	сN0	любая Н	сM0
III	сТ4b	сN0	любая Н	сM0
III	любая Т	сN1	любая Н	сM0
IV	любая Т	любая N	любая Н	сM1 или pM1

Таблица 7
Морфологическая группировка по стадиям (pTNM)

Стадия	Категория pТ	Категория pN	Категория Н	Категория М
I	pТ1, pТ2, pТ3	pN0	любая Н	M0
II	pТ4	pN0	любая Н	M0
III	любая Т	pN1	любая Н	M0
IV	любая Т	любая N	любая Н	сM1 или pM1

В случаях двустороннего поражения каждый глаз классифицируется отдельно, а категория «сТ» для пациента устанавливается по состоянию наиболее пораженного глаза (рис. 8).

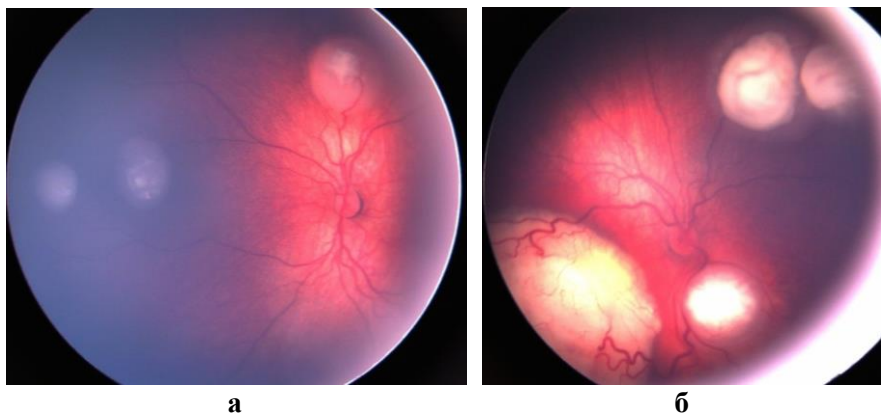


Рис. 8. Офтальмоскопическая картина глазного дна - случай двусторонней мультифокальной ретинобластомы, стадия В (а) и С (б).

I стадия – интраокулярное расположение опухоли. Вначале опухоль располагается в пределах сетчатки, по мере роста она нарушает стекловидную пластинку, распространяется на сосудистую оболочку и стекловидное тело. На глазном дне появляется сероватый, слегка мутный плоский очаг. По мере роста опухоли формируется проминирующий в стекловидное тело узел серо-беловато-желтоватого цвета круглой или овальной формы с четкими границами, ровной или бугристой поверхностью, который может быть покрыт сетчаткой с проходящими в ней сосудами. Узлы ретинобластомы могут иметь различную локализацию и быть единичными или множественными. При быстром росте опухоли появляются участки некроза, которые в последующем могут подвергаться кальцификации. Нередко развивается отслойка сетчатки.

II стадия характеризуется дальнейшим интраокулярным ростом опухоли, интраокулярной диссеминацией опухолевых клеток, вторичной глаукомой. В этой стадии происходит диссеминация опухолевых клеток в стекловидное тело и переднюю камеру, где возможно образование псевдогипопиона и преципитатоподобных отложений на задней поверхности роговицы. В результате прорастания опухолью трабекулярного аппарата глаза нарушается отток внутриглазной жидкости и повышается внутриглазное давление. Это нередко сопровождается появлением болей в глазу, застойной инъекцией, отеком роговицы, расширением зрачка с отсутствием его реакции на свет. Воз-

можно появление различных воспалительных процессов (uveит, иридоциклит).

III стадия ретинобластомы устанавливается при экстраокулярном распространении опухоли, которая прорастает за пределы глазного яблока по зрительному нерву, эмиссариям склеры, через склеру. При прорастании опухолью глазного яблока появляются экстрабульбарные узлы. Распространение ретинобластомы в глазницу может разрушить стенки глазницы с прорастанием опухоли в околоносовые пазухи. При прорастании ее в полость черепа появляется общая мозговая симптоматика (тошнота, рвота, головная боль).

IV стадия – метастатическая, диагностируется при генерализации процесса. Гематогенная диссеминация опухоли возможна в любые органы и ткани, наиболее часто – в кости черепа, трубчатые кости нижних конечностей, костный мозг, легкие, печень. Интракраниально опухоль распространяется вдоль зрительного нерва, по мягкой мозговой оболочке. Поражается как вещество головного и спинного мозга, так и оболочки. Опухолевые клетки могут обнаруживаться в цереброспинальной жидкости.

Диагностика ретинобластомы

При обследовании первичного больного с ретинобластомой используются клинические методы, которые включают в себя оценку жалоб пациента и сбор анамнестических данных, физикальный осмотр и инструментальные методы (эхография, рентгенологическая диагностика, МРТ, КТ и т.д.).

Клинические методы обследования

При сборе жалоб и анамнеза особое внимание следует обратить на выявление наследственного характера заболевания.

Физикальные методы

При экстраокулярном распространении опухоли можно выполнить оценку консистенции опухоли, наличия или отсутствия опухолевой инфильтрации в подлежащих тканях, определить степень смещаемости опухоли относительно подкожной клетчатки и мышц.

Пальпация всех доступных групп периферических лимфатических узлов с целью выявления регионарного метастазирования является обязательным методом клинического обследования пациента.

Визуальные данные

Офтальмологическое исследование с медикаментозным мидриазом включает в себя осмотр с боковым освещением, офтальмоскопию с фотофиксацией на ретинальной педиатрической камере, биомикроскопию, тонометрию и др. Обследование детей младшего возраста с применением необходимых методов проводят в условиях наркотического сна.

Инструментальные методы обследования

Эхография

Ультразвуковое исследование входит в стандарты обязательного обследования при ретинобластоме.

Одним из наиболее информативных методов является В-сканирование глазного яблока, позволяющее, благодаря визуализации плюс-ткани в различном положении глаза, отличить ретинобластому от гемофтальма, эндофтальмита, отслойки сетчатки, ретролентальной фиброплазии, фиброза стекловидного тела и другой патологии органа зрения (рис. 9).

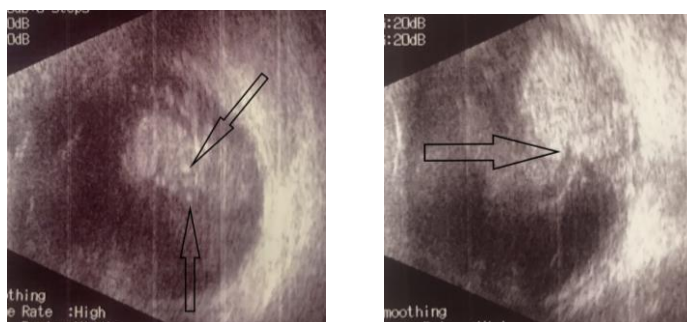


Рис. 9. Сонограмма глазного яблока с ретинобластомой (стрелками указаны кальцификаты).

С целью определения величины затухания ультразвука в новообразовании применяют количественную эхографию. Для ретино-

бластомы характерно затухание ультразвука в пределах 0,2 ...1,0 дБ на 1 мм ткани опухоли.

Важное значение для получения данных о динамике процесса имеет ультразвуковая эхобиометрия, позволяющая определять степень проминенции опухоли.

Оптическая когерентная томография

Этот метод позволяет четко визуализировать взаимоотношение опухоли с сетчаткой и хориоидеей, дифференцировать экзо- и эндофитный рост ретинобластомы, дать метрическую характеристику очагам опухоли (рис. 10).

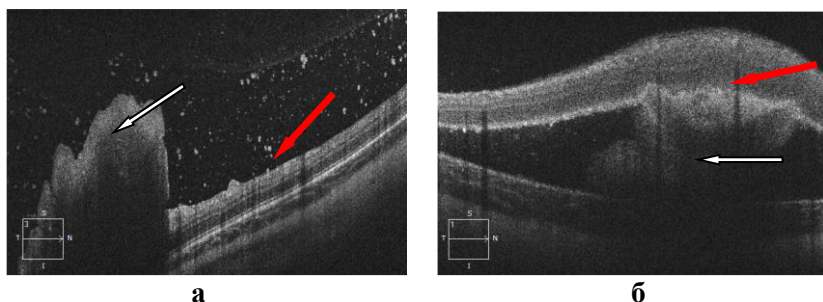


Рис. 10. Оптическая когерентная томограмма глаза с ретинобластомой при эндофитном (а) и экзофитном (б) росте опухоли (красными стрелками указана сетчатка, белыми стрелками – узел опухоли).

Рентгенологическая диагностика основана на выявлении очагов обызвествления в ткани опухоли, которые на рентгенограмме имеют вид мелкозернистых теней.

В III и IV стадиях заболевания на рентгенограммах можно обнаружить затемнение и расширение глазницы, истончение и дефекты ее стенок, расширение канала зрительного нерва, затемнение околоносовых пазух.

Вместе с тем, сегодня этот метод получает все меньшее распространение.

Магнитно-резонансная томография головного мозга позволяет детально оценить распространение опухоли за пределы глазного

яблока и достаточно точно осуществить стадирование процесса (рис. 11).

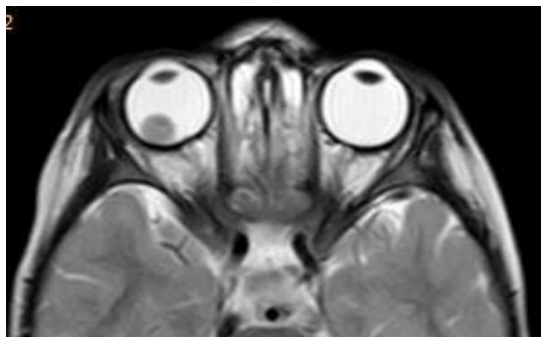


Рис. 11. МРТ глазниц (эндофитный рост опухоли).

МРТ-исследование необходимо выполнять всем больным с впервые выявленной ретинобластомой. Диагностическая ценность метода возрастает при использовании контрастирования.

Компьютерная томография обладает наибольшей специфичностью при обнаружении кальцификатов.

Исследование костного мозга, спинномозговой жидкости выполняется с целью уточнения диагноза дистантных метастазов. При цитологическом исследовании цереброспинальной жидкости в случаях прорастания ретинобластомы в субарахноидальное пространство могут быть обнаружены опухолевые клетки.

Остеосцинтиграфия проводится с целью выявления метастатического поражения костей.

Дифференциальная диагностика ретинобластомы

Ниже перечислены основные заболевания и синдромы, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику ретинобластомы:

1. Сосудистые аномалии (Болезнь Коатса; Coat's disease).
2. Ретинопатия недоношенных (ретролентальная фиброплазия) в ее активном периоде V стадии.

3. Ретинальные, витреоретинальные рубцы, дисплазия сетчатки.
4. Эндофтальмит.
5. Гамартома сетчатки.
6. Гранулемы при хориоретините.
7. Мякотканые саркомы (рабдомиосаркома, метастаз нейробластомы).
8. Поражение орбиты при лимфоме и лейкозе.
9. Паразитарные заболевания: токсоплазмоз и личиночный гранулематоз, вызываемый *Toxosaga canis* (токсокароз).

Лечение ретинобластомы

В настоящее время при лечении больных с ретинобластомой большое внимание уделяется возможности применения органосохраняющих методик. Помимо регионарной и системной химиотерапии, лучевого лечения по показаниям используются криодеструкция, лазерная деструкция и фотокоагуляция новообразования, брахитерапия.

Вместе с тем, в лечении пациентов со значительным распространением опухоли (в группах E и, в некоторых случаях, D), ведущим направлением остается энуклеация глаза.

Особенности энуклеации глазного яблока

Благодаря современным достижениям в диагностике и лечении ретинобластомы все большее количество глаз удастся сохранить и полностью излечить с применением локальных методов терапии.

Несмотря на то, что в последние годы к энуклеации прибегают достаточно редко, абсолютными показаниями к энуклеации глаза остаются следующие:

1. Принадлежность глаза к группе E в соответствии с классификацией IIRC или cT3 в соответствии с классификацией TNM.
2. Невозможность визуализировать зрительный нерв при отслойке сетчатки (часть глаз клинической группы D или стадия cT2a по классификации TNM).
3. Обширные отсевы в стекловидное тело (некоторые глаза клинической группы D или стадия cT2b по классификации TNM).
4. Доказанное вовлечение в процесс зрительного нерва.
5. Необратимая слепота.

6. Невозможность оценить поражение глаза опухолью после консервативного лечения вследствие кровоизлияния в стекловидное тело или наличия катаракты.

Относительным показанием к энуклеации является внутриглазное прогрессирование опухоли или отсутствие эффекта на любом этапе органосохраняющего лечения.

Удаление глазного яблока с ретинобластомой (рис. 12) имеет свои особенности:

- операцию следует выполнять быстро, но в то же время крайне деликатно, во избежание гематогенного распространения опухолевых клеток;

- в связи с опасностью прорастания опухоли в зрительный нерв пересечение его во время энуклеации производят на расстоянии не менее 10-15 мм от заднего полюса глазного яблока;

- при макроскопическом выявлении прорастания опухоли необходимо коагулировать дистальный отдел зрительного нерва;

- в ближайшие 5-7 дней после операции следует приступить к главному протезированию.

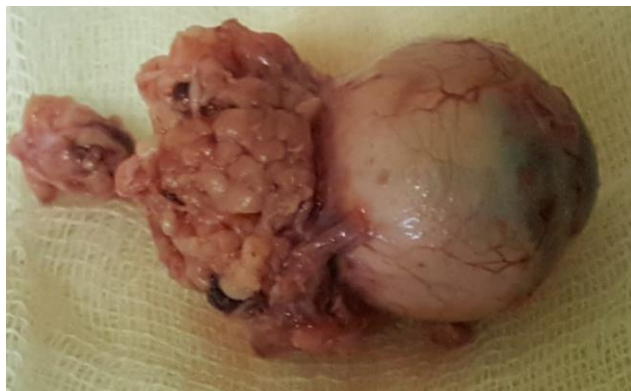


Рис. 12. Ретинобластома, группа Е (удаленное глазное яблоко с участком воспаленной ретробульбарной клетчатки).

Подбор постоянного глазного протеза осуществляется в течение шести недель после энуклеации.

При экстраокулярном распространении ретинобластомы показана экзентерация глазницы. Хирургическое лечение таких больных

используется в комплексе с лучевой терапией, полихимиотерапией и т.д.

Наличие местных и регионарных рецидивов, отдаленных метастазов часто делает невозможным достижение полного выздоровления, несмотря на радикальные операции. Тем не менее, операция, по-прежнему, играет важную роль при лечении данной патологии.

Консервативное лечение после удаления глаза

Консервативное лечение после удаления глаза проводится в следующих случаях:

1. Удаленный глаз при гистологическом исследовании отнесен в группу среднего риска (опухолевые клетки в передней камере глаза, инвазия ресничного тела, радужки, массивная (более 3 мм) инвазия хориоидеи или интра- и ретроламинарная инвазия зрительного нерва).

Больным в этой группе проводят четыре курса системной полихимиотерапии.

2. Удаленный глаз при гистологическом исследовании отнесен в группу высокого риска (инвазия склеры, опухолевые клетки в крае резекции зрительного нерва).

В данной ситуации необходимы шесть курсов системной полихимиотерапии с последующей дистанционной лучевой терапией на область орбиты.

3. Экстраокулярная ретинобластома.

В план лечения пациента с распространенным опухолевым процессом помимо шести курсов системной полихимиотерапии и дистанционной лучевой терапии входит проведение высокодозной ПХТ с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток крови.

Химиотерапии в **неoadьювантном режиме** показана при экстраокулярной ретинобластоме, наличии отдаленных метастазов.

Лучевая терапия ретинобластомы

Дистанционное облучение может использоваться в качестве адьювантного послеоперационного воздействия. Облучение проводят ежедневно, начиная со 2-3-го дня после операции. Разовая экспозиционная доза составляет 2 Гр, суммарная очаговая доза – 35-50 Гр.

Курс лечения включает одну-две серии облучения, которые проводят с интервалом в 1,5-2 мес. В настоящее время показания для проведения дистанционной лучевой терапии существенно ограничиваются случаями экстраокулярной ретинобластомы.

Брахитерапия – это использование радиоактивных офтальмоаппликаторов (бета-аппликаторов). Показанием к применению брахитерапии являются рецидивы опухоли при неэффективности других методов лечения, в качестве второй линии после химиотерапии, а также сочетание последнего с другими локальными методами лечения. Возможно первичное использование офтальмоаппликаторов при наличии единичного узла опухоли относительно небольшого размера с проминенцией до 5-7 мм и диаметром – не более 12-14 мм.

Достоинством терапии с использованием радиоактивных изотопов является то, что она позволяет подвести к новообразованию большую дозу излучения, не повредив окружающие здоровые ткани. В качестве радиоактивного источника наиболее часто применяют офтальмоаппликаторы с изотопами рутения (RU-106) и стронция (SR-90). В-аппликатор подшивают к склере в области, соответствующей расположению опухоли, удаляют его через 2-4 дня.

Химиотерапия ретинобластомы

Системная полихимиотерапия

Различные режимы полихимиотерапии (ПХТ) проводятся пациентам как в рамках органосохраняющего лечения, так и при интраокулярной ретинобластоме после энуклеации глаза, а также в случаях диссеминированной ретинобластомы.

Ниже представлены несколько схем полихимиотерапии, наиболее часто применяемых в программном лечении ретинобластомы.

При проведении органосохраняющих методик у пациентов клинических групп В, С и D используются двух- и трехкомпонентные схемы со сниженной токсичностью.

- Двухкомпонентная схема:

карбоплатин 560 мг/м² (детям младше 3-х лет – 18,6 мг/кг) 1 день в/в кап.;

винкристин 1,5 мг/м² (детям младше 3-х лет – 0,05 мг/кг) 1 день в/в струйно.

- Трехкомпонентная схема:

винкристин 1,5 мг/м² (детям младше 3-х лет – 0,05 мг/кг) 1 день в/в струйно;

этопозид 150 мг/м² (детям младше 3-х лет – 5 мг/кг) 1 и 2 дни в/в кап.;

карбоплатин 560 мг/м² (детям младше 3-х лет – 18,6 мг/кг) 1 день в/в кап.

В случае отсутствия эффекта на терапию либо при прогрессировании опухолевого процесса предусмотрено проведение ПХТ II линии:

винкристин 1,5 мг/м² (в возрасте до 36 месяцев – 0,05 мг/кг) в/в струйно в 1, 8 и 15-й дни;

ифосфамид 1,8 г/м² (при массе тела до 12 кг – 60 мг/кг) в/в кап. в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни;

доксорубицин 20 мг/м² (при массе тела до 12 кг – 1 мг/кг) в/в кап. во 2 и 4-й дни.

Необходимость проведения полихимиотерапии *после энуклеации у больных с интраокулярной ретинобластомой* определяется группой риска, в которую пациент стратифицируется на основании результатов морфологического исследования удаленного глаза.

Больным из группы стандартного риска проведение системной полихимиотерапии не показано.

Пациентам из группы среднего риска проводят 4 курса ПХТ по следующей схеме:

циклофосфан 400 мг/м²/день с препаратом Месна (при весе до 12 кг – 13 мг/кг веса в сутки), 1-5 дни, в/в кап.;

карбоплатин 500 мг/м² (при весе до 12 кг – 12 мг/кг в сутки), 5 день, в/в кап.;

этопозид 100 мг/м²/день (при весе до 12 кг – 3,3 мг/кг в сутки), 1-5 дни, в/в кап.

В группе высокого риска после трех курсов ПХТ по вышеуказанной схеме в качестве консолидирующей терапии показана высо-

кодная полихимиотерапия с последующей аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток крови (ПСКК).

Ниже представлена схема высокодозной полихимиотерапии:

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

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

При экстрабульбарной и метастатической ретинобластоме проводят полихимиотерапию в неоадьювантном режиме. Показания для оперативного лечения и/или проведения высокодозной ПХТ оцениваются индивидуально.

Суперселективная интраартериальная химиотерапия

У пациентов клинических групп С и D по классификации ИРС системная полихимиотерапия сочетается с суперселективной интраартериальной химиотерапией (СИАХТ).

Метод заключается во введении с помощью супертонкого катетера цитостатического препарата Мелфалан через бедренную и внутреннюю сонную артерию непосредственно в устье глазной артерии.

Предварительно выполняется каротидная ангиография внутренней сонной артерии с целью визуализации анатомии сосудов.

Суперселективная интраартериальная химиотерапия мелфаланом проводится через 21-28 дней после курса системной химиотерапии в дозе 5-7,5 мг/м².

Дозировка 5 мг/м² применяется при одновременном лечении обоих глаз, при одностороннем поражении вводится 7,5 мг/м². Данная концентрация безопасна и эффективна в отношении опухолевых отсевов.

Количество курсов СИАХТ варьирует от одного до трех, в зависимости от ответа опухоли на лечение. Первый курс СИАХТ проводится только после предшествовавшей системной полихимиотерапии.

СИАХТ более эффективна при экзофитном характере роста опухоли и не столь результативна при эндофитном распространении ретинобластомы (рис. 13).

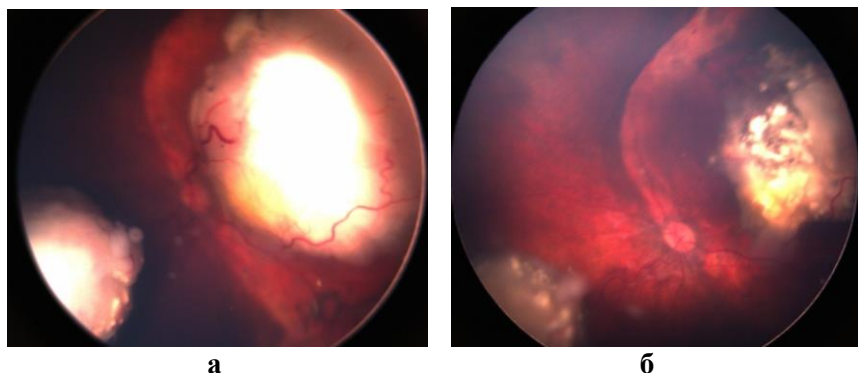


Рис. 13. Офтальмоскопическая картина глазного дна – ретинобластома группы С до (а) и после (б) СИАХТ.

При этом процедура не лишена осложнений и побочных эффектов. К ним относятся транзиторный отек век, гиперемия век и конъюнктивы разной степени выраженности, кратковременная анизокория, спазм центральной артерии сетчатки, ее отслойка, атрофия зрительного нерва, косоглазие, экзофтальм, синдром «верхней глазничной щели».

Отмечены также острые нарушения мозгового кровообращения.

Интравитреальная химиотерапия

Интравитреальная химиотерапия представляет собой способ доставки химиотерапевтического агента (мелфалан 20-30 мкг +/- топотекан 20 мкг) в стекловидное тело посредством тонкой (30-32G) иглы.

Данный вид лечения показан при наличии опухолевых отсеков в стекловидном теле и эндофитном характере роста ретинобластомы, однако применяется только в комбинации с системной химиотерапией и другими методами локального воздействия, и в случае уверенного контроля над первичным опухолевым очагом.

Количество инъекций может варьировать от трех до девяти с интервалом в три-четыре недели. Кратность инъекций напрямую зависит от размеров отсеков (пылевидные, сферические, либо облаковидные) и динамики процесса.

Локальные физические методы органосохраняющего лечения

Лазерную коагуляцию можно использовать для лечения ретинобластомы групп А и В при наличии небольших узлов опухоли.

Достоинством метода является отсутствие выраженной перифокальной реакции окружающих опухоль тканей, что позволяет производить лазерную коагуляцию при опухолях, расположенных вблизи зрительного нерва (рис. 14).

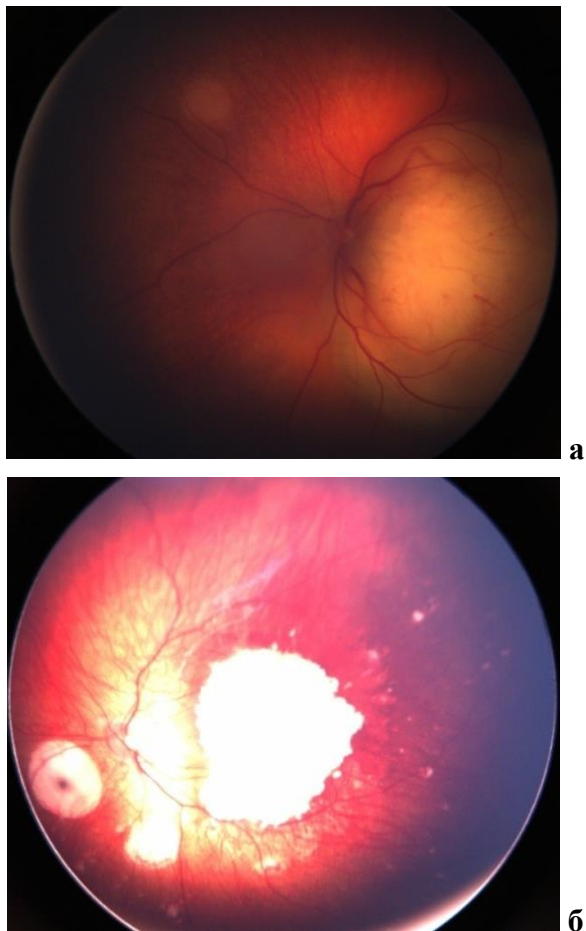


Рис. 14. Офтальмоскопическая картина глазного дна – мультифокальная ретинобластома до (а) и после (б) лечения (химиотерапия + лазеркоагуляция).

Транспупиллярная термотерапия

Это метод лазерного воздействия на опухоль путем ее прогревания с помощью диодного лазера, который вызывает процесс гибели опухолевых клеток без прямого коагуляционного эффекта. Показанием для проведения этого лечения являются опухоли небольших размеров высотой до 3 мм (рис. 15).

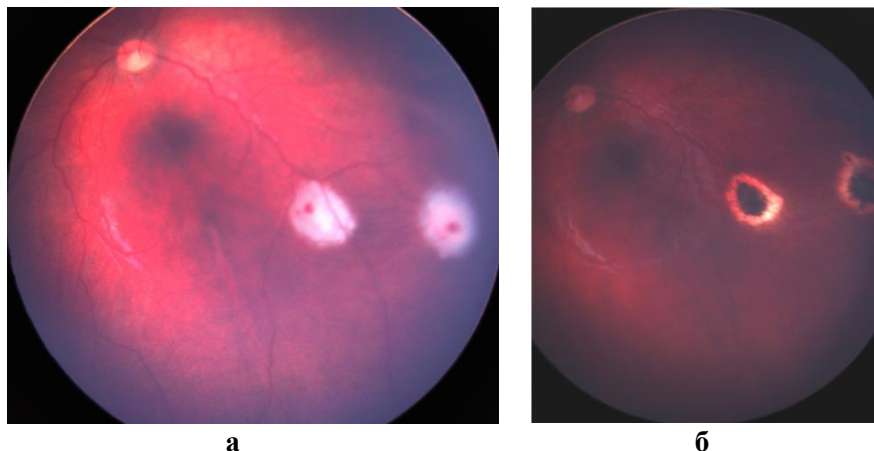


Рис. 15. Офтальмоскопическая картина глазного дна – ретинобластома группы А до (а) и после (б) транспупиллярной термотерапии.

Криодеструкция применяется в комплексе с фотокоагуляцией. В качестве охлаждающего агента используют жидкий азот и углекислый газ. Преимущества метода перед диатермокоагуляцией заключаются в меньшем повреждающем воздействии на склеру.

Криохирургию считают показанной при опухолях размером от 0,5 до 7,0 диаметра диска зрительного нерва, проминирующих на 3,0-3,5 мм.

Принципы органосохраняющего лечения ретинобластомы

1. Пациентам с ретинобластомой группы А проводится только локальная терапия (лазерная коагуляция, криодеструкция, диатермокоагуляция).

2. Пациентам группы В проводят шесть курсов двухкомпонентной полихимиотерапии, дополненных одним из методов локального воздействия (лазерное лечение, брахитерапия, криодеструкция).

3. Больным групп С и D проводят шесть курсов трехкомпонентной полихимиотерапии в сочетании с локальной химиотерапией и, при необходимости, физическими методами воздействия на опухоль.

Наблюдение, сроки и объем обследования

Диспансерное наблюдение за детьми с ретинобластомой после окончания лечения осуществляется в глазном кабинете поликлиники и онкологическом диспансере по месту жительства.

Офтальмолог должен проводить осмотр 1 раз в 2 месяца в течение первого года после окончания лечения, 1 раз в 3 месяца – в течение 2-го года, 1 раз в 6 месяцев – на протяжении следующих 2 лет, в дальнейшем – 1 раз в год.

Осмотр онколога проводится с той же периодичностью.

Офтальмологическое исследование выполняется с медикаментозным мидриазом.

Обследование офтальмологом детей младшего возраста проводится в условиях наркотического сна.

С учета больных не снимают, наблюдение проводят пожизненно.

Под диспансерным наблюдением должны находиться также дети младшего возраста, родившиеся в семьях, где имеются больные с ретинобластомой.

Контрольные вопросы:

1. Понятие ретинобластомы.
2. Эпидемиология ретинобластомы.
3. Место ретинобластомы в структуре детской онкологической заболеваемости.
4. Понятие спорадической формы ретинобластомы.
5. Понятие наследственно-обусловленной формы ретинобластомы.
6. Роль генов-онкосупрессоров в патогенезе ретинобластомы.
7. Картирование и структура гена *RBI*.
8. Механизмы возникновения ретинобластомы согласно гипотезе Knudson.
9. Характеристика мутаций в гене *RBI*.
10. Пенетрантность гена ретинобластомы.
11. Понятие мозаицизма при ретинобластоме.
12. Функции белка pRb.
13. Клинические характеристики наследственных форм ретинобластомы.
14. Причины повышенного риска вторых опухолей при наследственной форме ретинобластомы.
15. Понятие трилатеральной ретинобластомы.
16. Особенности спорадической формы ретинобластомы.
17. Гистологическая структура ретинобластомы.
18. Понятие морфологических кодов при ретинобластоме.
19. Отличительные особенности ретинобластомы и ретиноцитомы.
20. Гистологическая структура ретиноцитомы.
21. Причины формирования кальцификатов в структуре опухоли.
22. Типы роста ретинобластомы.
23. Формирование групп риска ретинобластомы на основе морфологического заключения.
24. Ранние симптомы ретинобластомы.
25. Поздние симптомы ретинобластомы.
26. Понятие «интраокулярной ретинобластомы».
27. Классификация Reese-Ellsworth.
28. Особенности течения заболевания у детей старшего возраста.

29. Принципы классификации ретинобластомы по системе IRSC.
30. Международная система стадирования экстраокулярной ретинобластомы.
31. Особенности классификации ретинобластомы по стадиям TNM.
32. Принципы отображения в классификации наследственного характера заболевания.
33. Клинические методы обследования при ретинобластоме.
34. Роль офтальмоскопии в диагностике опухолей глаз.
35. Особенности эхографии в диагностике ретинобластомы.
36. Рентгенологическая диагностика ретинобластомы.
37. Стандарты инструментального обследования при ретинобластоме.
38. Преимущества магнитно-резонансной томографии в диагностике ретинобластомы.
39. Основные методы диагностики распространенных стадий заболевания.
40. Дифференциальная диагностика ретинобластомы.
41. Основные методы лечения ретинобластомы.
42. Показания к энуклеации глаза.
43. Техника энуклеации глаза при ретинобластоме.
44. Подходы к протезированию глаза.
45. Показания к экзентерации глазницы.
46. Показания к проведению консервативного лечения в адьювантном режиме.
47. Показания к проведению химиотерапии в неoadьювантном режиме.
48. Методики лучевой терапии при ретинобластоме.
49. Брахитерапия при ретинобластоме.
50. Способы профилактики лучевого кератита у детей.
51. Показания к проведению неoadьювантной полихимиотерапии ретинобластомы.
52. Схемы полихимиотерапии, используемые в лечении ретинобластомы.
53. Понятие локальной химиотерапии.
54. Суперселективная интраартериальная химиотерапия: показания и противопоказания, методика проведения.

55. Интравитреальная химиотерапия: показания и противопоказания, методика проведения.

56. Показания и противопоказания к проведению лазерной коагуляции и транспупиллярной термотерапии при ретинобластоме.

57. Понятие физических методов лечения ретинобластомы.

58. Основные показания и противопоказания к применению физических методов лечения у детей.

59. Принципы органосохраняющего лечения ретинобластомы.

60. Принципы динамического наблюдения за излеченными пациентами.

Тестовые задания:

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Частота встречаемости ретинобластомы составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 : 1000000 живорожденных детей	
б	1 : 2000000 живорожденных детей	
в	1 : 2000 живорожденных детей	
г	1 : 20000 живорожденных детей	+

2. Пик заболеваемости ретинобластомой приходится на возраст:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2 года	+
б	10 лет	
в	1 месяц	
г	6 месяцев	

3. Для ретинобластомы характерны все перечисленные симптомы, кроме:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	«амавротического кошачьего глаза»	
б	снижения остроты зрения	
в	косоглазия	
г	появление просовидного образования на радужной оболочке	+

4. Для наследственной формы ретинобластомы характерно все перечисленное, кроме:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	раннего возраста	
б	обнаружения зародышевой мутации в гене Rb	
в	выраженной экспрессивности мутации (двусторонность и многофокусность поражения)	
г	отсутствия заболевания в поколениях	+

5. Клиническими проявлениями наследственной формы ретинобластомы являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	часто двустороннее поражение	+
б	билатеральный характер поражения	+
в	мультицентрический характер роста опухоли	+
г	преобладание эндофитных форм	

6. Где картируется ген Rb1?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	на длинном плече 13 хромосомы	+
б	на коротком плече 13 хромосомы	
в	на коротком плече 11 хромосомы	
г	на коротком плече 15 хромосомы	

7. Для излеченных от ретинобластомы пациентов характерен повышенный риск развития:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эпителиальных опухолей	
б	нейроэктодермальных опухолей	
в	мезенхимальных опухолей	+
г	лейкозов	

8. У излеченных от ретинобластомы повышен риск возникновения вторых опухолей – таких, как:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эпендимома	
б	остеогенная саркома	+
в	меланома	+
г	немелкоклеточный рак легких	

9. Клинико-генеалогический метод чаще всего используется при следующем заболевании:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	неходжкинской лимфоме	
б	ретинобластоме	+
в	остеогенной саркоме	
г	плоскоклеточном раке	

10. Наследственная предрасположенность характерна для следующих заболеваний:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ретинобластомы	+
б	нейробластомы	
в	острого лимфобластного лейкоза	
г	некоторых видов рака молочной железы	+

11. Спорадическая форма ретинобластомы характеризуется:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	билатеральным поражением	
б	передачей мутированной копии гена RB	
в	отсутствием заболевания в поколениях	+
г	появлением опухоли в стекловидном теле	

12. Особенности спорадической формы ретинобластомы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	одностороннее поражение	+
б	мультицентрический характер роста	
в	однофокусный характер поражения	+
г	поздняя манифестация заболевания	+

13. По гистологической структуре ретинобластома представляет собой:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль мезенхимального происхождения	
б	опухоль нейроэктодермального происхождения	+
в	эпителиальную органоспецифическую опухоль	
г	опухоль нервной ткани	

14. Наиболее характерными типами роста ретинобластомы являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эндофитный	+
б	экзофитный	+
в	смешанный	+
г	инфильтративный	

15. Локализация первичного опухолевого очага:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в макуле	
б	в любом отделе оптической части сетчатки	+
в	в переднем отделе сетчатки	
г	в проекции диска зрительного нерва	

16. Варианты морфологического строения ретинобластомы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	недифференцированная ретинобластома	+
б	дифференцированная ретинобластома	+
в	смешанная форма ретинобластомы	+

17. Из каких клеток развивается ретинобластома?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ретиноциты	
б	ретикулобласты	
в	лимфобласты	
г	ретинобласты	+

18. Выделите наиболее характерные для клетки-ретинобласта морфологические черты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гипохромия ядра	
б	обилие цитоплазмы	
в	большое число митозов	+
г	скудная цитоплазма	+

19. Морфологическое строение ретинобластомы характеризуется:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	скудным количеством опухолевых клеток	
б	отсутствием стромы	+
в	наличием истинных розеток Флекснера-Фишера	

20. Для морфологического строения ретиноцитомы характерно:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наличие истинных розеток Флекснера-Фишера	+
б	наличие псевдорозеток	
в	обилие митозов в опухолевых клетках	
г	отсутствие стромы	

21. Укажите наиболее ранние симптомы ретинобластомы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	страбизм	+
б	буфтальм	
в	лейкокория	+
г	иридоциклит	

22. Укажите поздние симптомы ретинобластомы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	страбизм	
б	буфтальм	+
в	глаукома	+
г	лейкокория	

23. В группу низкого риска согласно патоморфологической классификации входит:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	отсутствие или возможная фокальная инвазия сосудистой оболочки	+
б	отсутствие поражения зрительного нерва	+
в	преламинарная инвазия зрительного нерва	+
г	интраламинарная инвазия зрительного нерва	

24. Тактика ведения пациентов низкой группы риска согласно патоморфологической классификации

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	тщательный динамический контроль	+
б	4 курса химиотерапии	
в	6 курсов химиотерапии	
г	дистантная лучевая терапия	

25. В группу среднего риска согласно патоморфологической классификации входит:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наличие опухолевых клеток в передней камере глаза	+
б	инвазия ресничного тела	+
в	преламинарная инвазия зрительного нерва	
г	интраламинарная инвазия зрительного нерва	+

26. В группу среднего риска согласно патоморфологической классификации входит:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	инвазия сосудистой оболочки (хориоидеи)	+
б	инвазия ресничного тела	+
в	отсутствие поражения зрительного нерва	
г	инвазия склеры	

27. Классификация Reese-Ellsworth подразумевает под собой:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	выделение 3-х групп	
б	выделение 4-х групп	
в	выделение 5-ти групп	+
г	выделение благоприятной и неблагоприятной групп риска	

28. Согласно классификации Reese-Ellsworth благоприятная группа включает:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	единичная опухоль размером от 4 до 10 диаметров диска	+
б	единичная опухоль, локализуется на экваторе	+
в	опухоль любых размеров	
г	опухоль локализуется впереди экватора	

29. Согласно классификации Reese-Ellsworth неблагоприятная группа включает:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль больших размеров, занимает более половины сетчатки	
б	множественные опухоли, часть их которых > 10 диаметров диска	+
в	единичная опухоль размером от 4 до 10 диаметров диска	
г	любой размер опухоли, имеется инвазия сосудов зубчатой линии	+

30. Согласно классификации Reese-Ellsworth очень неблагоприятная группа включает:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль больших размеров, занимает > половины сетчатки	+
б	отсевы в стекловидное тело	+
в	единичная опухоль, расположенная на экваторе или позади него	
г	опухоль любых размеров, локализуется впереди экватора	

31. У больного имеется опухолевый узел размером 2,5 мм, расположенный в 1,7 мм от диска зрительного нерва. К какой группе следует отнести пациента?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Е	
б	В	
в	Д	
г	А	+

32. У больного имеется 1 опухолевый узел размером 3 мм, расположенный в 1,3 мм от диска зрительного нерва, витреальные отсевы отсутствуют. К какой группе следует отнести пациента?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Е	
б	В	+
в	Д	
г	А	

33. У больного имеется 1 опухолевый узел размерами 2 мм, расположенный в 1,3 мм от диска зрительного нерва, в 2 мм от основания опухоли имеется субретинальная жидкость. К какой группе следует отнести пациента?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Е	
б	В	+
в	Д	
г	А	

34. У больного имеется 1 опухолевый узел, размером 4 мм, расположенный в 1,3 мм от диска зрительного нерва, в 4 мм от основания опухоли имеется субретинальная жидкость. К какой группе следует отнести пациента?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Е	
б	В	
в	Д	+
г	А	

35. У больного имеется 1 опухолевый узел размерами 9 мм, расположенный спереди от передней поверхности стекловидного тела. Имеется вторичная глаукома. К какой группе следует отнести пациента?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Е	+
б	В	
в	Д	
г	А	

36. У больного имеется 1 опухолевый узел, прилежащий к хрусталику. Фтизис глаза. К какой группе следует отнести пациента?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Е	+
б	В	
в	Д	
г	А	

37. У больного имеется 1 опухолевый узел, распространяющийся в передний сегмент глаза. Массивное внутриглазное кровоизлияние. К какой группе следует отнести пациента:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Е	+
б	В	
в	Д	
г	А	

38. Категория T2 по системе TNM устанавливается в случае, если:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль с отслойкой сетчатки	+
б	опухоль прорастает в цилиарное тело	
в	субретинальная жидкость на расстоянии >5 мм от основания опухоли	+
г	фтизис глаза	

39. Категория T3b по системе TNM устанавливается в случае, если:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль прорастает в сосудистую оболочку глаза	+
б	опухоль прорастает в цилиарное тело	+
в	массивное кровоизлияние в стекловидное тело	
г	асептический целлюлит орбиты	

40. Категория T1 по системе TNM устанавливается в случае, если:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль размером <3 мм, расположенные на расстоянии > 1,5 мм от диска зрительного нерва	+
б	отсутствуют витреальные и субретинальные отсевы	+
в	фтизис глаза	
г	опухоль прорастает в сосудистую оболочку	

41. Категория T4 по системе TNM устанавливается в случае:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	экстраокулярное распространение опухоли с вовлечением орбиты, зрительного нерва	+
б	фтизис глаза	
в	гифема	
г	отсутствуют витреальные и субретинальные отсевы	

42. Категория N1 по системе TNM устанавливается в случае:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наличие конституциональной мутации гена RB1, подтвержденной молекулярно-генетическими методами	+
б	обе исследованные аллели <i>RB1</i> в образце крови не содержат мутации	
в	трилатеральная ретинобластома	+
г	семейная история ретинобластомы	+

43. Категория pT1 по системе TNM устанавливается в случае:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	интраокулярные опухоли без локальной инвазии	+
б	экстраокулярное распространение	
в	признаки интраокулярной опухоли отсутствуют	
г	массивная инвазия хориоидеи	

44. Категория pT3 по системе TNM устанавливается в случае:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	экстраокулярное распространение	
б	интраокулярные опухоли со значительной местной инвазией	+
в	интраокулярные опухоли с локальной инвазией	
г	инвазия опухоли в радужку	

45. Согласно классификации, основанной на оценке радикальности выполненной энуклеации и диссеминации опухолевого процесса, стадия I ставится, если:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пациенты лечились консервативно	
б	глаз энуклеирован, опухоль в краях резекции	
в	глаз энуклеирован, микроскопически края резекции вне опухоли	+
г	лептоменингеальное распространение	

46. Согласно классификации, основанной на оценке радикальности выполненной энуклеации и диссеминации опухолевого процесса, стадия IV ставится, если:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вовлечение ЦНС	+
б	распространение в орбиту	
в	гематогенные метастазы	+
г	глаз энуклеирован, опухоль в краях резекции	

47. Согласно классификации основанной на оценке радикальности выполненной энуклеации и диссеминации опухолевого процесса, стадия III ставится, если:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пациенты лечились консервативно	
б	поражение области хиазмы	
в	распространение в орбиту	+
г	вовлечение околоушных или шейных лимфатических узлов	+

48. Ретинобластома метастазирует любыми путями, за исключением:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лимфогенного	
б	лимфо-гематогенного	
в	гематогенного	
г	имплантационного	+

49. Направления роста ретинобластомы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эндофитный (стелиться по сетчатке)	+
б	экзофитный (проминирует в стекловидное тело)	+
в	смешанный рост	+

50. Для определения распространенности ретинобластомы применяется исследование, за исключением:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пальпация регионарных лимфатических узлов	
б	УЗИ органов брюшной полости	
в	рентгенологическое исследование легких	
г	фиброгастроскопия	+

51. Укажите обязательные методы инструментального обследования пациента с ретинобластомой:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	УЗИ орбит	+
б	УЗИ органов брюшной полости	+
в	МРТ головного мозга	+
г	миелосцинтиграфия	

52. Исследование спинномозговой жидкости является обязательным при следующих заболеваниях:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	саркома Юинга	+
б	медуллобластома	+
в	ретинобластома	+

53. УЗИ при ретинобластоме включает в себя:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ультразвуковую биолокацию (выявление плюсктани)	+
б	квантитативную эхографию (определение величины затухания ультразвука в новообразовании)	+
в	эхобиометрию (определение степени проминенции опухоли)	+

54. Какие дополнительные методы обследования используются при ретинобластоме:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	остеосцинтиграфия	+
б	биопсия костного мозга	+
в	люмбальная пункция	+

55. Рентгенологически III-IV стадии заболевания характеризуются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	затемнением околоносовых пазух	+
б	расширением канала зрительного нерва	+
в	истончением и появлением дефектов стенок глазницы	+

56. Для оценки состояния зрительного нерва, субарахноидального пространства, головного мозга используется:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	рентгенограмма черепа	
б	томограммы носоглотки	
в	доплерография сосудов шеи	
г	МРТ орбит и головного мозга	+

57. Дифференциальная диагностика ретинобластомы проводится с:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сосудистыми аномалиями (Coat's disease)	+
б	ретролентальной фиброплазией	+
в	гамартомой сетчатки	+

58. Дифференциальная диагностика ретинобластомы проводится с:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эндофтальмитом	+
б	рубцовой ретинопатией	+
в	метастазом нейробластомы	+

59. Дифференциальная диагностика ретинобластомы проводится с:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дисплазией сетчатки	+
б	ретинопатией недоношенных	
в	поражением орбиты при лимфоме	+

60. На поликлиническом приеме мать ребенка жалуется на изменение цвета зрачка. Необходимо:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	выяснить, есть ли среди родственников больные ретинобластомой	+
б	выполнить полный офтальмологический осмотр с оценкой сетчатки глаза	+
в	дополнить осмотр инструментальными методами (УЗИ, рентгенограммы, КТ, МРТ орбит и головного мозга)	+

61. Хирургическое лечение ретинобластомы включает в себя:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	энуклеацию глазного яблока	+
б	поднадкостничную экзентерацию глазницы	+
в	хирургический метод не применяется	+

62. Показания для энуклеации глазного яблока при ретинобластоме:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	невозможность сохранения функции зрения	+
б	распространение опухоли в переднюю камеру глаза	+
в	размеры опухолевых узлов более 10 диаметров зрительного нерва	

63. Показания для энуклеации глазного яблока при ретинобластоме:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	невозможность лечения другими методами локального воздействия	+
б	болезненная глаукома	+
в	наличие множественных опухолевых узлов	

64. На каком расстоянии от заднего полюса глазного яблока необходимо пересекать зрительный нерв во время операции?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	15-20 мм	
б	5-10 мм	
в	2-5 мм	
г	10-15 мм	+

65. В какие сроки после энуклеации глазного яблока необходимо глазное протезирование?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2-3 дня	
б	5-7 дней	+
в	10-14 дней	
г	2-3 недели	

66. В какие сроки после энуклеации глазного яблока осуществляется подбор постоянного глазного протеза?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10-14 дней	
б	3 недели	
в	5 недель	
г	6 недель	+

67. Хирургическое лечение при двухсторонней ретинобластоме включает в себя:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	энуклеацию наиболее пораженного глазного яблока	+
б	билатеральную энуклеацию	
в	экзентерацию глазницы	
г	хирургический метод не применяется	

68. Показания к энуклеации при билатеральной ретинобластоме:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	невозможность сохранения предметного зрения	+
б	наличие глаукомы	+
в	наличие гемофтальма	+

69. Консервативное лечение после удаления глаза проводится при:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ретинобластомах стадий I, IIa, IIb и IIc	
б	единичном опухолевом узле без диссеминации процесса	
в	прорастании ретинобластомы в зрительный нерв	+
г	при интраокулярном распространении опухоли	

70. Дистанционная рентгенотерапия используется как:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	неoadьювантное лечение	
б	адьювантное лечение	+
в	интраоперационно	
г	консолидирующее лечение	

71. Сроки начала дистанционной рентгенотерапии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в день операции	
б	на 2-3 день после операции	+
в	через 7 дней после операции	
г	через 10 дней после операции	

72. При дистанционной лучевой терапии суммарная очаговая доза составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	10-20 Гр	
б	25-30 Гр	
в	35-40 Гр	
г	35-50 Гр	+

73. При дистанционной лучевой терапии разовая доза составляет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 Гр	
б	2 Гр	+
в	5 Гр	
г	4 Гр	

74. При лучевой терапии ретинобластомы наиболее целесообразно использовать:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	близкофокусную рентгенотерапию	
б	быстрые электроны	
в	гамма-излучение	
г	дистанционное облучение	+

75. Показанием для локальной химиотерапии является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ретинобластома групп А и В	
б	ретинобластома группы С	
в	ретинобластома группы D	
г	ретинобластома групп С и D	+

76. К физическим методам лечения ретинобластомы относятся все, кроме:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	иммунотерапии	+
б	криодеструкции	
в	лазерной деструкции	
г	трансклеральной диатермокоагуляции	

77. Показанием к применению Р-аппликаторов является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ретинобластома I стадии при наличии единичного узла опухоли относительно небольшого размера с проминенцией до 5-7 мм	+
б	ретинобластома I стадии при наличии не более 2-х узлов опухоли небольшого размера с проминенцией до 5-7 мм	
в	ретинобластома I стадии при наличии единичного узла опухоли относительно небольшого размера с проминенцией до 7-8 мм	

78. Полихимиотерапия первым этапом проводится при:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	макроэкстрабульбарном росте опухоли	+
б	орбитальном рецидиве	+
в	при наличии отдаленных метастазов	+

79. В комбинацию лекарственной терапии входят следующие препараты:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	циклофосфамид	+
б	карбоплатин	+
в	этопозид	+
г	Д-актиномицин	

80. В комбинацию полихимиотерапии не входит:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	винкристин	
б	этопозид	
в	паклитаксел	+
г	карбоплатин	

81. В схемах лечения ретинобластомы используется:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	иринотекан	
б	винорельбин	
в	карбоплатин	+
г	винкристин	+

82. Наиболее часто используемые в лечении ретинобластомы схемы химиотерапии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	циклофосфан, карбоплатин, этопозид	+
б	циклофосфан, карбоплатин, доксорубицин	
в	циклофосфан, карбоплатин, винкристин	
г	ифосфамид, винкристин, доксорубицин	+

83. Схемы химиотерапии, не применяемые при лечении ретинобластомы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	циклофосфан, карбоплатин, этопозид	
б	винкристин, карбоплатин, этопозид	
в	циклофосфан, карбоплатин, доксорубицин	+

84. К физическим методам лечения относят:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	криодеструкцию	+
б	фотокоагуляцию	+
в	лазерную коагуляцию	+

85. В комплексе с какими методами лечения применяется фотокоагуляция:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лучевая терапия	+
б	химиотерапия	+
в	оперативный метод	

86. В комплексе с какими физическими методами лечения используется фотокоагуляция:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	криокоагуляция	
б	транссклеральная диатермокоагуляция	+
в	лазерная коагуляция	

87. При какой стадии заболевания наиболее эффективно применение фотокоагуляции:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	I стадия заболевания	+
б	II стадия заболевания	
в	III стадия заболевания	

88. Показаниями для криокоагуляции являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	локализация опухоли впереди зубчатой линии	
б	размер опухоли от 7,0 до 10,0 диаметра диска зрительного нерва	
в	размер опухоли от 0,5 до 7,0 диаметра диска зрительного нерва	+
г	проминенция на 3,0-3,5 мм	+

89. На какой стадии заболевания наиболее применима лазерная коагуляция:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	I стадия заболевания	+
б	II стадия заболевания	
в	III стадия заболевания	

90. Какие физические методы лечения наиболее эффективны при расположении опухоли вблизи диска зрительного нерва:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	криокоагуляция	+
б	фотокоагуляция	
в	лазерная коагуляция	+
г	транссклеральная диатермокоагуляция	

91. Показаниями для транссклеральной диатермокоагуляции являются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	I стадия заболевания	
б	III стадия заболевания	
в	IV стадия заболевания	
г	неэффективность других способов терапии	+

92. В комплексе с какими физическими методами лечения применяется транссклеральная диатермокоагуляция

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	криодеструкция	
б	фотокоагуляция	+
в	криокоагуляция	
г	не сочетается с другими методами	

93. Динамическое наблюдение за излеченными от ретинобластомы осуществляют:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	педиатры	+
б	офтальмологи	+
в	онкологи	+
г	нейрохирурги	

94. Сроки наблюдения за излеченными от ретинобластомы:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2 года	
б	5 лет	
в	10 лет	
г	пожизненно	+

95. С какой частотой окулист осматривает ребенка на первом году диспансерного наблюдения:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 раз в 2 месяца	+
б	1 раз в 3 месяца	
в	1 раз в 6 месяцев	
г	ежемесячно	

96. С какой частотой окулист осматривает ребенка на втором году диспансерного наблюдения:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 раз в 2 месяца	
б	1 раз в 3 месяца	+
в	1 раз в 6 месяцев	
г	ежемесячно	

97. С какой частотой онколог осматривает ребенка на первом году диспансерного наблюдения:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 раз в 2 месяца	+
б	1 раз в 3 месяца	
в	1 раз в 6 месяцев	
г	ежемесячно	

98. С какой частотой онколог осматривает ребенка на втором году диспансерного наблюдения:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 раз в 2 месяца	
б	1 раз в 3 месяца	+
в	1 раз в 6 месяцев	
г	ежемесячно	

99. С какой частотой онколог осматривает пациента после десяти лет диспансерного наблюдения:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 раз в 2 месяца	
б	1 раз в 3 месяца	
в	1 раз в 6 месяцев	
г	1 раз в год	+

100. Диспансерному учету подлежат:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	все сиблинги пациента старшего возраста	
б	родители пациента	
в	все сиблинги пациента младшего возраста	+
г	все дети младшего возраста, родившиеся в семье больного ретинобластомой	+

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
2. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). – М.: Медицина, 2005. – 200 с.
3. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинг и лечение детей с ретинобластомой» (национальный протокол) // Российская педиатрическая офтальмология. – 2015. – № 4. – С. 43-48.
4. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., Mallipatna A., Gallie B.L., Chévez-Barrios P. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. // Springer, NY, 2017. – P. 819-831.
5. Andreoli M.T. Epidemiological trends in 1452 cases of retinoblastoma from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry // Canadian Journal of Ophthalmology. – 2017. – V. 52, № 6. – P. 592-598.
6. Chantada G. A proposal for an international retinoblastoma staging system // Pediatr. Blood Cancer. – 2006. – V. 47. – P. 801-805.
7. Children's Oncology Group. Newly diagnosed with retinoblastoma. 2011. – <http://www.childrensoncologygroup.org/index.php/newlydiagnosedwithretinoblastoma>.
8. Dimaras H., Kimani K., Dimba E. A., Gronsdaahl P. Retinoblastoma // The Lancet. – 2012. – V. 379, № 9824. – P. 1365-1460.

9. Donaldson S.S., Egbert P.R., Newsham I., Cavenee W.K. Retinoblastoma // Principles and Practice of Pediatric Oncology. – 1997. – P. 699-713.

10. Dryja T.P., Friend S., Weinberg R.A. Genetic sequences that predispose to retinoblastoma and osteosarcoma // Symp. Fundam. Cancer Res. – 1986. – V. 39. – P. 115-119.

11. Hung C.C., Lin S.Yu., Lee C.N. et al. Low penetrance of retinoblastoma for p.V654L mutation of the RB1 gene // Med. Genet. – 2011. – V. 12. – P. 76-82.

12. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. International Classification of Diseases for Oncology. ICD-O-3-Online. < <http://www.codes.iarc.fr/home>.

13. Knudson A.G. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1971. – V. 68. – P. 820-823.

14. Knudson A.G., Hethcote H.W., Brown B.W. Mutation and childhood cancer: a probabilistic model for the incidence of retinoblastoma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1975. – V. 72, № 12. – P. 5116-5120.

15. Knudson A.G. Two genetic hits (more or less) to cancer // Nat. Rev. Cancer. – 2001. – V. 1, № 2. – P. 157-162.

16. Murphree L.A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification // Ophthalmol. Clin. North. Am. – 2005. – V. 18, № 1. – P. 41-53.

17. Omidakhsh N., Bunin G.R., Ganguly A. Parental occupational exposures and the risk of childhood sporadic retinoblastoma: a report from the Children's Oncology Group // Occup. Environ Med. – 2018. – V. 75. – P. 205-211.

18. Richter S., Vandezande K., Chen N. et al. Sensitive and efficient detection of RB1 gene mutations enhances care for families with retinoblastoma // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – V. 72. – P. 253-269.

19. Rodriguez-Galindo C. *Biology and Treatment of Retinoblastoma.* – Springer, 2009. – 294 p.

20. Shields C.L., Mashayekhi A., Au A.K., Czyz C., Leahey A., Meadows A.T., Shields J.A. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success // *Ophthalmology.* – 2006. – V. 113, № 12. – P. 2276-2280.

21. Zhang K., Nowak I., Rushlow D. et al. Patterns of missplicing caused by RB1 gene mutations in patients with retinoblastoma and association with phenotypic expression // *Hum. Mutat.* – 2008. – V. 29. – P. 475-484.

Подписано в печать 21.02.2019 г. Формат 60x84 ¹/₁₆ Цифровая Печ.л. 2.5
Тираж 100 экз. Заказ № 05/01 печать

Типография «Фалкон Принт»
(197101, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Пушкарская, д. 41, литер Б,
Тел. 8 (812) 313-26-39, сайт: falconprint.ru)

ISBN 978-5-6042210-0-6



9 785604 221006