



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Итраокулярная ретинобластома у пациентов детского возраста

МКБ 10: **C69.2**

Возрастная категория: **дети**

ID: **KP71**

Год утверждения:

Профессиональные ассоциации:

- **Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов»**
- **Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»**
- **Всероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России»**

Оглавление

Ключевые слова.....	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	7
1. Краткая информация.....	10
2. Диагностика.....	18
3. Лечение.....	22
4. Реабилитация.....	3332
5. Профилактика.....	33
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	33
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	33
Список литературы.....	3736
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	4039
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	4342
Приложение А3. Связанные документы.....	4645
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента.....	4746
Приложение В. Информация для пациентов.....	4847
Приложение Г.....	5049

Ключевые слова

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

Список сокращений

ауто-ГСК – аутогемопозитические стволовые клетки

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

БТ - Брахиотерапия

АСТ - Аспаргатаминотрансфераза

ВГД – внутриглазное давление

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

в\в - внутривенно

ВХТ – высокодозная химиотерапия

ГКСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Гр\дл – грамм на децилитр

ДЗН – диск зрительного нерва

ДН – динамическое наблюдение

ИВХТ- интравитреальная химиотерапия

л/м² – литр на квадратный метр

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

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛокГ- локальная офтальмологическая терапия

ЛокХТ-локальная химиотерапия

ЛПУ - лечебно-профилактическое учреждение

ЛТ – дистанционная лучевая терапия

м²- метр квадратный

мг – миллиграмм

мг/кг – миллиграмм на килограмм

мг/м² – миллиграмм на метр квадратный

МКБ – международная классификация болезней

мкл – микролитр

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ - общая выживаемость

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПР – полная ремиссия

ПЭ – полный эффект

ПХТ – полихимиотерапия

РБ – ретинобластома

РЛИ ЗН – ретроламинарная инвазия зрительного нерва

РКТ – рентгеновская компьютерная томография

РОДО – Российское общество детских онкологов

СИАХТ- селективная интраартериальная химиотерапия

СЛ – симптоматическое лечение

СОД – суммарная очаговая доза

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХЛ – хирургическое лечение

ЦАС- центральная артерия сетчатки

ЦНС – центральная нервная система

ЧР - частичная ремиссия

ЩФ – щелочная фосфатаза

KP71

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

G- единица измерения диаметра иглы

RBI – ген ретинобластомы

Термины и определения

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

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

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

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

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

Криодеструкция – локальное разрушение опухоли с помощью низких температур

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

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

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

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

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

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

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

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

Прогрессия локальная – повторный рост опухоли на том же месте и/или появление на сетчатке новых очагов, для лечения которых возможно применение методов локальной терапии офтальмологической терапии (криодеструкция, лазерная терапия, брахитерапия).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Транспупиллярная термотерапия – локальное разрушение опухоли лазером

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

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

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

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

КР71

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

1. Краткая информация

1.1 Определение

Ретинобластома (РБ) – злокачественная опухоль оптической части сетчатки (внутренней оболочки глаза), одна из наиболее распространённых злокачественных опухолей глаз у детей [2, 3].

1.2 Этиология

РБ имеет нейроэктодермальное происхождение. Выделяют две формы заболевания – наследственную и sporadическую.

Наследственная форма РБ обусловлена наличием герминальной мутации в одном из аллелей гена *RB1*, передающейся потомству по аутосомно-доминантному типу наследования с варьированием экспрессивности и неполной пенетрантностью, выявляется в 40% случаев [1, 5]. Наследственная РБ встречается у большинства детей с двусторонней РБ и у 15% детей с односторонней формой заболевания. Для возникновения злокачественной трансформации клетки необходима мутация второго аллеля гена *RB1*. Она происходит в одной или нескольких клетках сетчатки глаза, но в течение жизни пациента мишенью возникновения второй мутации могут быть и другие соматические клетки, что увеличивает риск развития вторых злокачественных опухолей, таких как остеосаркома, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак половых органов, лимфолейкоз [8, 26].

Sporadическая форма РБ обусловлена мутацией в обоих аллелях гена *RB1* только в клетках сетчатки и составляет 60% всех случаев заболевания, диагностируется в более позднем возрасте как одностороннее монофокальное опухолевое поражение глаза [8].

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

Клинически опухоль проявляется спустя 2 – 3 года после диагностирования двусторонней РБ с признаками интракраниального новообразования. Трилатеральную РБ выявляют у детей первых 4-х лет жизни, при этом признаки внутричерепного поражения могут наблюдаться до появления видимых признаков поражения глаз. Заболевание выявляется в 5 – 10% у детей с бинокулярной РБ, отличается тяжелым течением и высокой смертностью [55].

По характеру роста РБ различают:

Экзофитный рост РБ. Опухоль возникает и растет между наружными слоями сетчатки и пигментным эпителием. По мере роста опухоли на сетчатке образуется очаг в виде полупрозрачного облачка, которое постепенно увеличивается и образует гладкий узел бело-серого цвета неравномерной структуры, отслаивающий сетчатку. Дальнейший рост приводит к развитию высокой субтотальной отслойки сетчатки, достигающей до хрусталика, при этом под ее куполом выявляется резко проминирующий узел опухоли, нередко с очагами белой плотной ткани – кальцификатами. При гистологическом исследовании характерным признаком экзофитного роста опухоли является ее инвазия в подлежащую хориоидею и выход за пределы глаза.

Эндофитный рост РБ. Опухоль распространяется на внутреннюю поверхность сетчатки и в стекловидное тело. Поверхность опухоли бугристая, структура дольчатая, пронизана собственными новообразованными сосудами, быстро прорастает в стекловидное тело, образуя множество округлых разнокалиберных отсеков, которые плавают в стекловидном теле в виде «стеариновых капель» - от мелких точечных до глыбчатых. Иногда часть «хвоста» отсеков фиксирована к сетчатке. Таким образом, основным отличительным признаком эндофитного роста РБ является наличие отсеков в стекловидном теле.

Смешанный рост РБ. Опухоль сочетает признаки первых двух форм, то есть характеризуется наличием клонов опухолевых клеток в стекловидном теле и в передней камере на фоне куполообразной отслойки сетчатки.

Диффузный рост РБ. Опухоль инфильтрирует все слои сетчатки, не формируя крупных узлов и кальцификатов, прорастая в передние отделы глаза, симулируя воспалительные изменения и формируя псевдогипопион.

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

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

Монокулярная форма РБ наиболее часто развивается у детей в возрасте до 3-х лет (90%). У детей старшей возрастной группы РБ встречается примерно в 10% случаев. К этой группе относятся больные, у которых первые признаки заболевания появились в возрасте после 60 мес. Важным аспектом для раннего выявления заболевания является диспансеризация детского населения с обязательной офтальмоскопией и

медикаментозным мидриазом каждые 3 мес. на первом году жизни, далее – не реже 1 раза в 6 мес.

Клиническое течение РБ у детей в возрасте старше 60 мес. характеризуется монокулярным поражением со снижением зрения и косоглазием. При этом преобладает вовлечение переднего отрезка глаза с наличием псевдопреципитатов и псевдогипопиона, характерно развитие вторичной глаукомы и отслойки сетчатки. Такая клиническая картина нередко ошибочно расценивается как увеит, что приводит к необоснованному противовоспалительному лечению, удлиняет сроки начала специализированного лечения, что значительно уменьшает шансы на сохранение глаза и жизни пациента, т. к. может привести к генерализации заболевания [2, 8, 9].

1.3 Эпидемиология

Удельный вес РБ среди всех злокачественных опухолей у детей составляет 2,5-4,5% и 90 – 95% от всех злокачественных опухолей глаза [3, 4]. РБ встречается с частотой 1 на 15000 – 22000 живых новорожденных во всем мире. В 80% случаев это заболевание диагностируется в возрасте до 3 – 4 лет [6]. При одностороннем поражении чаще встречаются запущенные стадии заболевания, как правило, выявляется солитарный очаг опухоли. При односторонней РБ пик заболеваемости отмечается в возрасте 24 – 29 мес., при двусторонней — в первый год жизни, причем поражение парного глаза может развиваться метакронно.

Наследственная РБ чаще представлена мультифокальной и/или двусторонней опухолью и манифестирует в более раннем возрасте – до 12 мес. [1, 5, 8, 25].

1.4 Кодирование по МКБ-10

C69.2 – Злокачественное новообразование сетчатки

1.5 Классификация

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

Классификация ABC (Амстердам, 2001):

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

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

Группа С – Дискретные локальные опухоли с локальным опухолевым обсеменением стекловидного тела над опухолью или субретинальным обсеменением менее, чем в 3 мм от опухоли, с возможным наличием жидкости в субретинальном пространстве более 3 мм и менее 6 мм от основания опухоли.

Группа D – Диффузно распространенная опухоль с наличием крупных опухолевых масс, множественных разнокалиберных опухолевых отсеков в стекловидном теле и/или субретинальном пространстве, более, чем в 3 мм от опухоли, с наличием субретинальной жидкости более 6 мм от основания опухоли, вплоть до тотальной отслойки сетчатки.

Группа E - Наличие какого-либо из следующих факторов неблагоприятного прогноза: опухоль, прилежащая к хрусталику; опухоль, лежащая кпереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающая цилиарное тело или передний сегмент глаза; диффузная инфильтративная РБ; неоваскулярная глаукома; непрозрачность стекловидного тела из-за кровоизлияния; некроз опухоли с асептическим целлюлитом орбиты; фтизис глаза.

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

TNM клиническая классификация:

T – первичная опухоль

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T₀ – первичная опухоль не определяется

T₁ – опухоль ограничена сетчаткой (отсутствует распространение опухоли в стекловидное тело, значительная отслойка сетчатки или жидкость под сетчаткой более 5 мм от основания опухоли)

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

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

T₂ – опухоль с выраженным распространением на прилежащие ткани или пространства (стекловидное тело или пространство под сетчаткой)

T_{2a} – минимальная опухоль, распространяющаяся на стекловидное тело и/или пространство под сетчаткой: локальное или диффузное опухолевое обсеменение стекловидного тела или частичная, или полная отслойка сетчатки, но без групп образований, комочков, сосудистых масс в стекловидном теле или в пространстве под сетчаткой. Кольцевидные пятна в стекловидном теле или пространстве под сетчаткой допустимы. Опухоль может заполнять 2/3 объема глаза.

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

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

- Опухоль связана с глаукомой, имеется неоваскуляризация или закрытый угол глаза;
- Опухоль распространяется на передний сегмент;
- Опухоль распространяется на ресничное тело;
- Массивное кровоизлияние в стекловидное тело;
- Опухоль контактирует с хрусталиком;
- Массивный опухолевый некроз.

T₃ – опухоль распространяется на зрительный нерв или глазные оболочки

T₄ – распространение опухоли за пределы глаза

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

N – регионарные лимфатические узлы

M – отдаленные метастазы

pTNM – патологоанатомическая классификация:

pT_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли

pT₀ – первичная опухоль не определяется

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

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

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

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

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

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

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

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

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

pT₄ – распространение опухоли за пределы глаза, включая:

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

pN – регионарные лимфатические узлы – соответствуют N категориям.

pM — отдаленные метастазы

pM_x – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

pM₀ – нет признаков отдаленных метастазов

pM₁ – имеются отдаленные метастазы

pM_{1a} – в костный мозг

pM_{1b} – прочие локализации

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

Клиническая классификация:

T - первичная опухоль

cTx - недостаточно данных для оценки первичной опухоли

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

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

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

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

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

cT2a – уровень субретинальной жидкости более 5 мм от основания опухоли

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

cT3 – запущенная внутриглазная опухоль(и)

cT3a – с атрофией или субатрофией глаза

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

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

cT3d - гифема или массивное кровоизлияние в стекловидном теле

cT3e - асептическое воспаление орбитальной клетчатки

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

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

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

N - регионарные лимфатические узлы

cNx - недостаточно данных для оценки поражения регионарных лимфатических узлов

cN0 – отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

cN1 - доказанное метастатическое поражение предушных, подчелюстных и шейных лимфоузлов

M - отдаленные метастазы

cM0 - нет симптомов или признаков интракраниального или другого дистанционного метастазирования

cM1 – дистанционное метастазирование с гистологическим подтверждением

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

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

pM1 - дистанционные метастазы с гистологическим подтверждением

pM1a - все дистанционные метастазы, подтвержденные гистологическим исследованием

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

H - генетические особенности

Hx – не известно или недостаточно данных для оценки мутации в гене *RB1*

H0 - отсутствие мутаций в гене *RB1*, подтверждено высокочувствительным молекулярно-генетическим анализом крови

H1 - двусторонняя РБ, РБ с внутричерепной срединной эмбриональной опухолью ЦНС (в том числе трилатеральная РБ), пациент с семейной формой РБ или мутация в гене *RB1* подтверждена высокочувствительным молекулярно-генетическим анализом крови

1.6 Клиническая картина

Заболевание зачастую протекает бессимптомно и манифестирует, когда опухоль распространяется на центральную часть сетчатки или увеличивается в размерах, влияющих на зрение. Ранним симптомом развития опухоли при её локализации в центральном отделе сетчатки может быть косоглазие. Наиболее распространенным симптомом поздней стадии заболевания является свечение зрачка – лейкокория или симптом «кошачьего глаза», что возникает в результате отражения света от поверхности опухолевого очага. Кроме этого, поздними симптомами заболевания являются: паралитический мидриаз (стойкое расширение зрачка и отсутствие световой реакции), возникающий вследствие вторичной отслойки сетчатки; гемофтальм – кровоизлияние в стекловидное тело; опухоли, распространяющейся до передних отделов стекловидного тела, рубез радужки (патологический рост сосудов – неоваскуляризация – на радужке и в углу передней камеры – пространстве между роговицей и радужкой), при котором сетчатка испытывает недостаток в кислороде, что приводит к образованию патологических сосудов. Новообразованные сосуды блокируют отток водянистой влаги из глаза, вызывая подъем внутриглазного давления (ВГД), что приводит к развитию вторичной неоваскулярной глаукомы, и, как следствие, к увеличению глаза в размере – буфтальму, при этом наблюдается покраснение и боль в глазу, симптом псевдогипопиона, при прорастании опухоли в орбиту наблюдается экзофтальм [2, 4, 7, 25].

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется тщательный сбор анамнеза врачом детским онкологом и офтальмологом у родителей или законных представителей с целью выявления наследственной предрасположенности, оценки состояния здоровья сиблингов (родных братьев и сестер) [2, 8, 9, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV)

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

- Рекомендуется установить врачом офтальмологом наличие (отсутствие) лейкокории, косоглазия, паралитического мидриаза, рубеза радужки, вторичной неоваскулярной глаукомы, буфтальма, покраснения и болей в глазу, симптомов псевдогипопиона, экзофтальма [2,8, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV)

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

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется оценить врачом офтальмологом состояние век, положение глаз и объем их движений, фиксацию взгляда каждого глаза на неподвижном предмете, реакцию зрачка на световой раздражитель, уровень ВГД [2, 8, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –IV)

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется провести молекулярно-генетический анализ крови всей семье пациента (братьям, сестрам, родителям) с целью выявления наследственной природы заболевания [1, 5, 8, 42].

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

- При распространении РБ за пределы глаза или регионарном или дистанционном метастазировании пациентам рекомендуется цитологическое исследование ликвора, костного мозга и биоптатов из всех доступных для пункции опухолевых очагов [16,18, 19, 31, 32, 34, 35].

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

- Рекомендуется гистологическое исследование удаленного глаза или иных удаленных органов и тканей с целью определения типа опухоли и распространенности патологического процесса [15, 19, 23, 30, 46].

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

- Рекомендуется всем пациентам при установлении диагноза и при планировании любого вида лечения неспецифическая лабораторная диагностика, которая включает в себя общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови (с определением содержания белка, билирубина, мочевины, креатинина, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), Na +, K +, Ca +, Cl-), а также коагулограмму. [19].

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

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется всем пациентам следующие методы офтальмологической инструментальной диагностики: визометрия, тонометрия, биомикроскопия, сканирование глазного дна с помощью ретинальной камеры, прямая и обратная офтальмоскопия при максимальном мидриазе под общей анестезией с использованием офтальмоскопа для подтверждения диагноза РБ, уточнения внутриглазного распространения, наличия вторичных осложнений опухолевого процесса, оценки сохранившихся зрительных функций [25, 49].

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

- Рекомендуется УЗИ глаз всем пациентам с целью выявления внутриглазных патологических образований, оценки распространенности опухолевого процесса, определения интенсивности обсеменения стекловидного тела (локальное, диффузное), интраокулярной локализации патологического образования и его размеров, особенностей кровотока, сохранности оболочек глаза, вторичной отслойки сетчатки, гемофтальма. [10,25, 49].

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

ОКТ рекомендуется пациентам при РБ групп А и В с целью подтверждения диагноза, дифференциальной диагностики других патологических процессов сетчатки, определения формирования хориоретинального рубца и выявления продолженного или скрытого роста РБ [12, 39].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – III)

- ЭФИ рекомендуется применять у больных РБ с целью оценки функций сетчатки, зрительного нерва и зрительных областей коры головного мозга после органосохраняющего лечения [33].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – III)

- Рекомендуется МРТ орбит и головного мозга с контрастным усилением больным РБ с целью исключения экстраокулярного роста опухоли, трилатеральной РБ, метастазов, второй опухоли и иной патологии ЦНС при первичной диагностике, оценки эффективности лечения в случае экстраокулярного роста опухоли и при диспансерном контроле [25, 49].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –

III)

- Рекомендуется компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки пациентам с РБ с целью исключения патологии органов грудной клетки, в том числе метастазов [19, 20].

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

- Рекомендуется ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, шейных лимфатических узлов для исключения патологии и метастатического поражения [19, 20].

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

- Рекомендуется при подозрении у пациента экстраокулярной формы РБ расширенное обследование, которое включает: сцинтиграфию костей с ^{99}Tc и мягких тканей с ^{67}Ga (для пациентов старше 1 года); рентгенографию костей с очагами патологического накопления ^{99}Tc ; спинномозговую пункцию с последующим цитологическим исследованием; пункцию костного мозга не менее, чем из 2-х точек с последующим цитологическим исследованием (по 3 образца из каждой точки); пункционную биопсию всех доступных пункции опухолевых очагов с последующим цитологическим исследованием [19].

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

2.5. Иная диагностика

- Рекомендуется консультация генетика на этапе первичной диагностики пациенту и всем родственникам первой степени родства [5, 8, 25].

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

- Рекомендуется комплексное молекулярно-генетическое обследование пациентам и родственникам первой степени родства при выявлении герминальной мутации у пациентов [1, 42].

Комментарии: *Комплексное молекулярно-генетическое обследование включает: методы таргетного высокопроизводительного параллельного секвенирования ДНК для поиска точковых мутаций и коротких инсерций/делеций; мультиплексную амплификацию лигированных зондов (MLPA) для выявления протяженных делеций в гене RB1.*

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - III)

- Рекомендуется консультация кардиолога и невролога при инструментальной диагностике с использованием общей анестезии и при подготовке к любым видам оперативного вмешательства.[19, 20]

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

2.6 Дифференциальная диагностика РБ

- Рекомендуется проводить дифференциальную диагностику с передним и задним увеитом различной этиологии, ретинитом Коатса, катарактой, ретинопатией недоношенных и отслойкой сетчатки, глаукомой, кистами стекловидного тела, гемофтальмом, миелиновыми волокнами, колобомой ДЗН, глиомой зрительного нерва.[3,8, 25]

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

Комментарии: Как правило, ошибочный диагноз увеита ставится при эндофитном и смешанном характере роста опухоли, когда опухолевые отсеки в стекловидное тело или в переднюю камеру оцениваются как воспалительные преципитаты. Наличие кровоизлияний на сетчатке, кальцификата в очаге в 15 – 20% случаев может привести к постановке диагноза ретинита Коатса в поздней стадии. Диагноз отслойки сетчатки, ретинопатии недоношенных, катаракты, как правило, ставят при экзофитном характере роста РБ. Реже встречаются такие ошибочные диагнозы, как глаукома, кисты стекловидного тела, гемофтальм, миелиновые волокна, колобома ДЗН, глиома зрительного нерва и другие.

3. Лечение

- Рекомендуется выбор тактики лечения в зависимости от возраста пациента, стадии заболевания, размера и локализации опухоли, характера роста опухоли, наличия одно- и двустороннего поражения, вторичных осложнений опухолевого процесса (атрофия или субатрофия глаза, катаракта, повышение внутриглазного давления с неоваскуляризацией радужки и/или с развитием буфтальма; гифема; гемофтальм; псевдогипопион), наследственности [7, 8, 9, 16, 25, 31, 36, 55].

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

- При двусторонней РБ рекомендуется определять стадию и группу для каждого глаза [8, 9, 25].

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

- Рекомендуется консультация врача - детского онколога детских онкологических клиник для принятия решения о назначении полихимиотерапии[19].

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

- Рекомендуется осмотр врачом-офтальмологом и врачом - детским онкологом перед началом каждого курса полихимиотерапии или селективной интраартериальной химиотерапии или интравитеральной химиотерапии[11,18, 19].

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

- Рекомендуется консультация врача-офтальмолога офтальмоонкологической клиники для принятия решения о назначении транспупиллярной термотерапии или криодеструкции или брахитерапии [13, 14, 21, 22, 24].

Комментарии: вопрос о назначении брахитерапии обсуждается совместно с лучевым терапевтом офтальмоонкологической клиники

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

- Рекомендуется осмотр врача офтальмолога и врача детского онколога перед транспупиллярной термотерапией или криодеструкцией или брахитерапией[13, 14, 20, 21, 22, 24].

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

- Рекомендуется консультация врача – лучевого терапевта для решения вопроса о назначении лучевой терапии и определении ее вида[13,14,18, 24].

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

- Рекомендуется осмотр врача - лучевого терапевта, врача- детского онколога и врача офтальмолога перед началом каждого курса лучевой терапии и по окончании каждого курса лучевой терапии[13,14,18, 20, 24].

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

- Рекомендуется выполнить ультразвуковое исследование глаз и орбит перед началом каждого курса полихимиотерапии или лучевой терапии [49].

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

3.1 Органосохраняющее лечение интраокулярной РБ

- Пациентам с интраокулярной РБ группы А рекомендуется локальная офтальмологическая терапия (ЛокТ) с целью разрушения внутриглазной опухоли [16, 55].

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

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

- Рекомендуется до 6 курсов двухкомпонентной системной ПХТ пациентам с РБ группы В или до 3 курсов селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) [37, 57, 59].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III).

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

Двухкомпонентная системная ПХТ:

*Винкристин** – 1,5 мг/м² в/в в 1-й день (здесь и далее – разовая доза винкристина** не должна превышать 2 мг);*

*Карбоплатин** – 560 мг/м² в/в в 1-й день.*

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

*Винкристин** – 0,05 мг/кг [38], Карбоплатин** – 18,6 мг/кг [27, 38]*

Для оценки ответа на системную ПХТ пациентам проводится один курс химиотерапии по описанной выше схеме без дополнительного локального лечения. После первого курса выполняется офтальмоскопия с оценкой эффекта, что повторяется не реже, чем через каждые 2 курса лечения. Всего назначается до 6 курсов. Системная ПХТ после 2 курса, при необходимости, может сочетаться с дополнительным локальным лечением.

ЛокТ (криодеструкция, лазерное лечение, брахитерапия) проводится в офтальмологических отделениях онкологического профиля. При первичной СИАХТ используется от 3 до 7,5 мг мелфалана для каждого глаза в зависимости от возраста.

- Рекомендуется применять ЛокТ после достижения максимального сокращения размеров опухоли у пациентов с РБ группы В [9, 16, 25, 37].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III).

- Пациентам с отсутствием регрессии или при внутриглазной прогрессии опухоли на фоне лечения рекомендуется ЛокХТ чередовать с ЛокТ [20, 21, 29, 57].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III).

- Пациентам с продолжающейся внутриглазной прогрессией опухоли после использования ПХТ, ЛокХТ и ЛокТ, не позволяющей повторно применять органосохраняющие методы лечения из-за угрозы экстраокулярного распространения опухоли, рекомендуется стандартное лечение, включающее энуклеацию глаза [20, 55, 56, 57].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III).

- Рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении второй линии системной ПХТ при прогрессии или отсутствии эффекта на проведенное лечение [20].

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

- Рекомендуется до 6 курсов трехкомпонентной ПХТ или 3 курса СИАХТ в среднем для лечения каждого глаза пациентам с интраокулярной РБ групп С и Д [17, 20, 28, 43, 48].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III).

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

Трехкомпонентная системная ПХТ:

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

*Этопозид** — 150 мг/м² в/в в 1 -й и 2-й дни;*

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

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

винкристин** — 0,05 мг/кг [38], карбоплатин **— 18,6 мг/кг[27, 38], этопозид** — 5 мг/кг[38]

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

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

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

- Рекомендуется назначение второй линии системной ПХТ химиопрепаратами, широко используемыми в лечении пациентов с детскими солидными опухолями, в том числе РБ в случае прогрессии (рецидиве) или отсутствии эффекта на проведенное лечение в случае невозможности ЛокХТ, а также после энуклеации в соответствии с гистологическими критериями среднего и высокого риска [16].

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

- **Комментарии:** Перечисленные ниже препараты используются в практике лечения пациентов с РБ [38, 45, 50].

вторая линии ПХТ:

- Ифосфамид** 1,8 г/м² (при массе тела до 12 кг – 60 мг/кг) в/в в 1, 2, 3, 4 и 5-й дни
- Доксорубин** 20 мг/м² (при массе тела до 12 кг – 1 мг/кг) в/в во 2 и 4-й дни
- Винкристин ** 1, 5 мг/м² (в возрасте до 36 месяцев – 0,05 мг/кг) в/в в 1, 8 и 15-й дни.
- Селективную интраартериальную химиотерапию (СИАХТ) в составе трехкомпонентной ПХТ рекомендуется проводить не ранее, чем после 1 курса системной ПХТ [20].

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

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

- Рекомендуется применять СИАХТ при первичных интраокулярных РБ групп В, С, D, а также при рецидивных и резистентных интраокулярных РБ в качестве альтернативы ЛТ и энуклеации [11, 17, 20, 43, 48, 52, 54, 55, 56, 57, 59].

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

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

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

Существуют две методики проведения СИАХТ:

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

Возможные осложнения и побочные эффекты:

1. Транзиторный отек и гиперемия век разной степени выраженности;
 2. Транзиторная инъекция конъюнктивы глазного яблока;
 3. Кратковременная анизокория;
 4. Спазм центральной артерии сетчатки (ЦАС);
 5. Тотальная отслойка сетчатки;
 6. Экзофтальм;
 7. Синдром «верхушки орбиты»;
 8. Девияция глаза;
 9. Атрофия ДЗН;
 10. Хориоретинальная атрофия;
 11. Острое нарушение мозгового кровообращения.
- Интравитреальная химиотерапия (ИВХТ) рекомендуется при эндофитном и смешанном характере роста опухоли, с отсевами в стекловидном теле, а также при появлении новых

ретиальных очагов и отсевов в стекловидном теле на фоне и по окончании лечения [20, 29, 47, 58].

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

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

3.2. Лечение детей с односторонней РБ после первичной энуклеации

- Рекомендуется определение критериев гистологического риска для планирования лечения в случае энуклеации глаза, поскольку они являются основными факторами прогноза при первичном удалении глаза у пациентов группы Е (табл. 1) [15, 16, 19, 35, 36, 40, 41, 44, 51, 53].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – III).

Комментарии:

Таблица 1 – Гистологические критерии и их характеристики

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

- В случае выявления гистологических факторов стандартного риска рекомендуется диспансерное наблюдение пожизненно [19]

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

Комментарии: *адьювантная ПХТ не рекомендуется.*

- Пациентам из группы среднего риска с опухолевой инвазией передней камеры глаза, радужки, цилиарного тела, массивной инвазии хориоидеи, интра- и ретроламинарной опухолевой инвазией зрительного нерва рекомендуются 6 курсов адьювантной ПХТ [36].

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

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

- Рекомендуется дополнить адьювантную ПХТ в послеоперационном периоде ЛТ на орбиту в случае ретроламинарной опухолевой инвазии [19].

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

- Рекомендуется пациентам группы высокого риска с экстрасклеральным распространением опухоли рекомендуется дополнить адьювантную ПХТ в послеоперационном периоде ЛТ на орбиту [19].

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

- Рекомендуется пациентам группы высокого риска с инвазией опухолью линии резекции зрительного нерва рекомендуется дополнить лечение вторичной прехизмальной резекцией зрительного нерва [32] после 2 курсов адьювантной ПХТ с ЛТ на орбиту и 2 курсами адьювантной ПХТ в послеоперационном периоде [19].

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

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

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

- Рекомендуется начинать каждый курс ПХТ не позднее 21-28 дня от начала предыдущего [19, 26].

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

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

Схема ПХТ для группы среднего риска:

*Винкристин** — $1,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в 1-й день; Этопозид** $150 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в 1-й и 2-й дни;*

*Карбоплатин** — $560 \text{ мг}/\text{м}^2$ в/в в 1-й день.*

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

*винкристин** — $0,05 \text{ мг}/\text{кг}$, карбоплатин** — $18,6 \text{ мг}/\text{кг}$, этопозид** — $5 \text{ мг}/\text{кг}$*

Схема ПХТ для группы высокого риска:

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

3.5 Хирургическое лечение

- Рекомендуется выполнение первичной энуклеации с эндопротезированием анофтальмической орбиты при запущенной внутриглазной РБ (группа Е) и отсутствии экстраокулярного роста опухоли с наличием следующих показаний:

атрофия или субатрофия глаза; массивное опухолевое распространение на плоскую часть цилиарного тела, цилиарное тело, хрусталик, радужку или переднюю камеру; повышение внутриглазного давления с неоваскуляризацией и/или с развитием буфтальма; гифема или гемофтальм [16, 36].

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

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

- Прехиазмальная резекция зрительного нерва рекомендуется при наличии опухолевых клеток в крае резекции зрительного нерва после первичной энуклеации у пациентов с интраокулярной РБ [32].

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

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

- Транспупиллярная термотерапия – разновидность лазерного лечения – рекомендуется при толщине опухоли не более 3,0 мм, в том числе при мультифокальном характере роста [8, 21, 22, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Криодеструкция - воздействие низкими температурами (холодом) на место расположения очага РБ рекомендуется при преэквиаториальной локализации опухоли толщиной не более 4 мм [8, 21, 22, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV)

- Брахитерапия - локальное облучение опухоли с помощью подшивания к склере радиоактивного офтальмоаппликатора (стронций-90, рутений-106) рекомендуется при толщине опухоли не более 6 мм [8, 13, 14, 24, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – IV)

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

3.6 Дистанционная лучевая терапия (ЛТ)

- ЛТ рекомендуется пациентам в случае выявления после энуклеации глаза ретроламинарной опухолевой инвазии зрительного нерва, экстрасклерального распространении опухоли и/или наличия клеток опухоли в крае резекции зрительного нерва [16, 18, 19].

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

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

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

3.7 Сопроводительная терапия

- Рекомендуется установка всем больным порт-системы или центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену (перед началом первого курса ПХТ), удаление центрального венозного катетера не позднее, чем через 6 мес. после его установка [19].

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

- Рекомендуется применение антагонистов 5—НТ₃ рецепторов для контроля тошноты и рвоты, возникающих на фоне ПХТ [19].

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

Комментарии: *Ондансетрон** эффективен при назначении в дозе 0,15 мг/кг за 30–60 минут до начала ПХТ. При проведении ПХТ средней эметогенности требуется его назначение три раза в сутки у детей с возраста старше 1 мес. Антиэметогенное действие антагонистов 5—НТ₃ рецепторов усиливается при комбинации с дексаметазоном. Применение производных фенотиазина (хлорпромазин**, перфеназин**) эффективно при наличии у больного повышенной тревожности и в случае отсроченной рвоты пациентам старше 12 лет, однако сопровождается целым рядом побочных эффектов.*

- Рекомендуется облучение продуктов крови в дозе 25-30 Гр [19].

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

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

- Рекомендуется за 24 часа до начала ПХТ гидратация кристаллоидными растворами [19].

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

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

- Рекомендуется назначение антибактериальных лекарственных препаратов при фебрильной нейтропении [19].

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

4. Реабилитация

Рекомендуются следующие реабилитационные мероприятия при выполнении энуклеации глаза: первичное эндопротезирование анофтальмической орбиты после энуклеации глаза и наружное глазное протезирование. [46]

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

5. Профилактика

Информация по данному разделу представлена в приложениях Г2-Г5.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Неблагоприятные факторы, влияющие на исход лечения:

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1. этап диагностики			
1.	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом и врачом-офтальмологом	IV	C
2.	Выполнена консультация врачом-генетиком	IV	C

3.	Выполнено офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры	III	B
4.	Выполнено ультразвуковое исследование орбит и глаз	III	B
5.	Выполнена магнитно-резонансная томография орбит и головного мозга с контрастированием	III	B
6.	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки	IV	C
7.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства и шейных лимфатических узлов	IV	C
8.	Выполнена радиоизотопная диагностика костей при экстраокулярной форме	IV	C
9.	Выполнена компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография зон скелета, накапливающих радиофармпрепарат по данным радиоизотопного исследования костей скелета	IV	C
10.	Выполнено морфологическое исследование пунктатов костного мозга из трех точек при экстраокулярной форме	IV	C
11.	Выполнено цитологическое исследование спинномозговой жидкости при экстраокулярной форме РБ	IV	C
2. Этап лечения			
12.	Выполнено морфологическое исследование удаленных тканей (при хирургическом вмешательстве)	III	B
13.	Выполнена имплантация венозной порт-системы или установка центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену (перед началом первого курса полихимиотерапии)	IV	C
14.	Выполнено удаление центрального венозного катетера, введенного через периферическую вену не позднее 6 месяцев от момента установки	III	B
15.	Проведен следующий курс полихимиотерапии не позднее 21 – 28 дней от момента начала предыдущего курса полихимиотерапии (при наличии медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	IV	C

16.	Выполнено введение химиотерапевтических препаратов на фоне инфузионной терапии из расчета 3 л/м ² /сутки (при внутривенной полихимиотерапии)	IV	C
17.	Выполнен осмотр врачом-офтальмологом и врачом - детским онкологом перед началом каждого курса полихимиотерапии или селективной интраартериальной химиотерапии или интравитреальной химиотерапии	IV	C
18.	Выполнен осмотр врачом- офтальмологом и врачом - детским онкологом перед транспупиллярной термотерапией или криодеструкцией или брахитерапией	IV	C
19.	Выполнен осмотр врача - лучевого терапевта, врача - детского онколога и врача офтальмолога перед началом каждого курса лучевой терапии и по окончании каждого курса лучевой терапии	IV	C
21.	Выполнен следующий курс полихимиотерапии или селективной интраартериальной химиотерапии или интравитреальной химиотерапии не ранее 21 дня и не позднее 28 дня от момента начала предыдущего курса полихимиотерапии (при наличии медицинских показаний и отсутствии медицинских противопоказаний)	III	B
22.	Выполнено ультразвуковое исследование глаз и орбит перед началом каждого курса полихимиотерапии или лучевой терапии	III	B
23.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый с подсчетом лейкоцитарной формулы перед началом каждого курса лучевой терапии или химиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии	IV	C
24.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, натрий, калий, хлор) перед началом каждого курса лучевой терапии или полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии	IV	C

25.	Выполнен анализ мочи общий перед началом каждого курса лучевой терапии или полихимиотерапии и не реже 1 раза в неделю при проведении лучевой терапии или полихимиотерапии	IV	C
26.	Выполнено назначение антибактериальных лекарственных препаратов (при фебрильной нейтропении)	IV	C
27.	Отсутствие гнойно-септических осложнений	IV	C

Список литературы

1. Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Козлова В.М., Ушакова Т.Л., Саакян С.В., Танас А.С., Немцова М.В., Стрельников В.В., Залетаев Д.В. Результаты использования новой медицинской технологии комплексной днк-диагностики ретинобластомы. Медицинская генетика. 2017. Т. 16. № 10. С. 41-46.
2. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. Медицина, 2002-с.315-328.
3. Дурнов Л.А., Г.В. Голдобенко Учебник «Детская онкология». Медицина, 2002- 607с
4. Катаргина Л.А., Арестова Н.Н., Михайлова Л.А. Достижения детской офтальмологии в Российской Федерации за 10 лет. Российская педиатрическая офтальмология. Том 13. №2. 2018. С. 62-66.
5. Козлова В.М., Казубская Т.П., Соколова И.Н., Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Близнач Е.А., Ушакова Т.Л., Михайлова С.Н., Любченко Л.Н., Поляков В.Г. Ретинобластома: Диагностика и генетическое консультирование. Онкопедиатрия, 2015, 2, № 1, С. 30-38.
6. Малахова А. А., Бабий Е. С., Алиев М. Д. Детский госпитальный канцер-регистр как инструмент аудита лечения пациентов, модернизации и научной деятельности Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2019. – Т. 11. – №. 2. – С. 5-
7. Поляков В.Г., Ушакова Т.Л. Ретинобластома. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой, 2015. С. 546-552.
8. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). «Изд-во Медицина», 2005. 200с
9. Саакян С.В. Современные подходы к лечению ретинобластомы. РОЖ, 2008, том1, №1,с.33-39
10. Саакян С.В., Киселева Т.Н., Жаруа А.А., Кружкова Г.В. Комплексное ультразвуковое исследование в оценке эффективности интраартериального введения карбопла-тина у детей с ретинобластомой. Российский офтальмологический журнал. -М,, 2012.-Т 5, №3. -С 49-52.
11. Саакян С.В., Жаруа А.А., Мякошина Е.Б., Лазарева Л.А., Яковлев С.Б. Суперселективная интраартериальная химиотерапия в лечении резистентных и далекозашедших форм ретинобластомы: возможные осложнения и меры их профилактики. Российская педиатрическая офтальмология. М., 2013 - № 1. - С. 31-34.
12. Саакян С.В., Мякошина Е.Б. Роль оптической когерентной томографии в детской офтальмоонкологии. Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. 2017. № S1. С. 55-58.
13. Саакян С.В., Вальский В.В. Эффективность брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы. Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 2. С. 132-136.
14. Саакян С.В., Вальский В.В., Бородин Ю.И., Амирян А.Г. Брахитерапия внутриглазных опухолей. Эффективная фармакотерапия. Т.15. №17. 2019. С. 8-10.
15. Ушакова Т.Л., Павловская А.И., Поляков В.Г. Морфологические факторы прогноза у детей с односторонней ретинобластомой после инициальной энуклеации. Онкохирургия. 2011. Т. 3, № 4. С.4-8.
16. Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы. Вестник РОНЦ. – 2011. Т. 22, №2. С. 41 –8.
17. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Гагнидзе А.Д., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Предварительные результаты органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы у детей с использованием селективной

- внутриартериальной химиотерапии мелфаланом. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации. 2012. Том II, №4 С. 48-52.
18. Ушакова Т.Л., Глеков И.В., Поляков В.Г. Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении распространенной ретинобластомы у детей. Онкология. Журнал П. А. Герцена. 2013. №2. С. 38-42.
 19. Ушакова Т.Л., Долгополов И.С., Павловская А.И., Глеков И.В., Менткевич Г.Л., Поляков В.Г. Программа лечения детей с односторонней ретинобластомой и показаниями к энуклеации. Пособие для врачей. 2015. С.27
 20. Ушакова Т.Л., Трофимов И.А., Горовцова О.В., Яровой А.А., Саакян С.В., Летягин И.А., Матинян Н.В., Кукушкин А.В., Мартынов Л.А., Погребняков И.В., Иванова О.А., Серов Ю.А., Яровая В.А., Глеков И.В., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И., Поляков В.Г. Новая эра органосохраняющего лечения детей с интраокулярной ретинобластомой в России: мультицентровое когортное исследование. Онкопедиатрия. 2018. Том 5, № 1, С. 51-69
 21. Яровой А. А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Булгакова Е.С., Кривовяз О.С. Результаты локального лечения ретинобластомы при недостаточной эффективности полихимиотерапии. Офтальмохирургия. Журнал. №1 2014 С.79-84.
 22. Яровой А.А., Кривовяз О.С., Горовцова О.В., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Роль локальных методов в системе органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы. РОНЦ им.Н.Н.Блохина. 2015. №2. С.15-22.
 23. Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Кривовяз О.С. Первый опыт первичного эндопротезирования анофтальмической орбиты у детей с ретинобластомой в России. Материалы междисциплинарного конгресса с международным участием «ГОЛОВА И ШЕЯ» МОСКВА, 25–27.05. 2016. HEAD AND NECK/ГОЛОВА И ШЕЯ. 2016 №: 4, С. 75.
 24. Яровой А. А. , Булгакова Е. С. , Кривовяз О. С. , Ушакова Т. Л. , Поляков В. Г. Эффективность брахитерапии при ретинобластоме. Офтальмохирургия. 2016.№ 1 С.52-58.
 25. Яровой А. А. Глава 16. Современные методы диагностики и лечения ретинобластомы. Издание Офтальмопатология детского возраста. Под редакцией Е.Е. Сомова. СПб: Человек. 2019. 424с.(С. 241-261)
 26. Abramson D. H., Ellsworth R. M., Kitchin F. D., Tung G. Second nonocular tumors in the retinoblastoma survivors: are they radiationinduced? Ophthalmology 1984; 91: 1351-1355.
 27. D H Abramson, S D Lawrence, K L Beaverson, T C Lee, I S Rollins, I J Dunkel Systemic carboplatin for retinoblastoma: change in tumour size over time. Br J Ophthalmol.2005; 89:1616–1619
 28. Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results. Br J Ophthalmol. 2012; 96(4):499–502.
 29. Abramson DH, Catalanotti F, Brodie SE, Kellick MG, Francis JH. Intra-vitreous chemotherapy and laser for newly visible subretinal seeds in retinoblastoma. Ophthalmic Genet. 2018 Jun;39(3):353-356.
 30. Antoinette Y. N. Schouten-van Meeteren, Paul van der Valk, Hans C. van der Linden, Annette C. Moll, Saskia M. Imhof, Dieuwke R. Huismans, Anne H. Loonen, Anjo J. P. Veerman, Histopathologic Features of Retinoblastoma and Its Relation with In Vitro Drug Resistance Measured by Means of the MTT Assay. CANCER December 1, 2001 / Volume 92 / Number 11: 2933-2940.
 31. Armenian SH, Panigrahy A, Murphree AL, Jubran RF. Management of retinoblastoma with proximal optic nerve enhancement on MRI at diagnosis. Pediatr Blood Cancer. 2008 Oct; 51(4):479-84.

32. E. Bellaton , A.I. Bertozzi , C. Behar , P. Chastagner , H. Brisse., C. Sainte-Rose , F. Doz , L. Desjardins. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2003. 87 (3):327-329.
33. Brodie SE, Paulus YM, Patel M, Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Abramson DH. ERG monitoring of retinal function during systemic chemotherapy for retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(6):877-880.
34. Celia Beatriz Gianotti Antoneli, Karina B. Ribeiro, Carlos Rodriguez-Galindo, Fernando A. Soares, Victor A. Arias, Paulo E. R. S. Novaes, Martha M. Chojniak, Marcio Malogolowkin. The Addition of Ifosfamide/Etoposide to Cisplatin/Teniposide Improves the Survival of Children With Retinoblastoma and Orbital Involvement. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:700–704
35. Chévez-Barrios P, Eagle RC Jr, Krailo M, Piao J, Albert DM, Gao Y, Vemuganti G, Ali MJ, Khetan V, Honavar SG, O'Brien J, Leahey AM, Matthay K, Meadows A, Chintagumpala M Study of Unilateral Retinoblastoma With and Without Histopathologic High-Risk Features and the Role of Adjuvant Chemotherapy: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1; 37(31):2883-2891.
36. H. Elzomor, H. Taha, A. Aleieldin, R. Nour, M. S. Zaghloul, M. Fawzi, A. Kamel, A. S. Alfaar High Risk Retinoblastoma: Prevalence and Success of Treatment in Developing Countries. *Ophthalmic Genetics*, Early Online, 1–3, 2015
37. Debra L. Friedman, Mark Krailo, Doojduen Villaluna, Dan Gombos, Bryan Langholz, Rima Jubran, Carol Shields, Linn Murphree, Joan O'Brien, Sandra Kessel, Carlos Rodriguez-Galindo, Murali Chintagumpala, and Anna T. Meadows. Systemic Neoadjuvant Chemotherapy for Group B Intraocular Retinoblastoma: ARET0331: A Report from the Children's Oncology Group Pediatr Blood Cancer. 2017 Jul; 64(7): 10.1002/pbc.26394.
38. Hyery Kim, Ji Won Lee, Hyoung Jin Kang, Hyeon Jin Park, Yoon Yi Kim, Hee Young Shin, Young Suk Yu, Il Han Kim, and Hyo Seop Ahn. Clinical Results of Chemotherapy based Treatment in Retinoblastoma Patients: A Single Center Experience. *Cancer Res Treat*. 2008; 40(4):164-171.
39. Jiun L. Do, MD, PhD, Brian Do, MD, Jesse L. Berry Optical Coherence Tomography for Diagnosis and Management of Retinoblastoma. *Advances in Ophthalmology and Optometry*. 2 (2017) 101–118.
40. K.R. Kesty, R.J. Campbell, H. Buettner Retinoblastoma: choroidal invasion and patient survival *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1983. Vol. 25, P.83.
41. Magrann, D.H. Abramson, R.M. Ellsworth Optic nerve involvement in retinoblastoma / *I. Ophthalmology*. 1989. Vol. 96. P. 217–22.
42. Li WL, Buckley J, Sanchez-Lara PA, Maglinte DT, Viduetsky L, Tatarinova TV, Aparicio JG, Kim JW, Au M, Ostrow D, Lee TC, O'Gorman M, Judkins A, Cobrinik D, Triche TJ A Rapid and Sensitive Next-Generation Sequencing Method to Detect RB1 Mutations Improves Care for Retinoblastoma Patients and Their Families. *J Mol Diagn*. 2016 Jul;18(4):480-93.
43. Manjandavida FP, Stathopoulos C, Zhang J, Honavar SG, Shields CL. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma - A paradigm change. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Jun; 67(6):740-754.
44. Messmer EP1, Heinrich T, Höpping W, de Sutter E, Havers W, Sauerwein W. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1991 Feb; 98(2):136-41.
45. Mohsen Shahsavari, Arman Mashayekhi. Pharmacotherapy for Retinoblastoma. *JOURNAL OF OPHTHALMIC AND VISION RESEARCH* 2009; Vol. 4, No. 3: 169-173.
46. Mourits DL, Hartong DT, Bosscha MI, Kloos RJ, Moll AC. Worldwide enucleation techniques and materials for treatment of retinoblastoma: an international survey. *PLoS One*. 2015; 10:e0121292. [PubMed: 25767872]

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

47. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(8):1078–83.
48. Munier FL, Mosimann P, Puccinelli F, Gaillard MC, Stathopoulos C, Houghton S, Bergin C, Beck-Popovic M. First-line intra-arterial versus intravenous chemotherapy in unilateral sporadic group D retinoblastoma: evidence of better visual outcomes, ocular survival and shorter time to success with intra-arterial delivery from retrospective review of 20 years of treatment. *Br J Ophthalmol.* 2017 Aug;101(8):1086-1093.
49. Pim de Graaf, Sophia Göricke, Firazia Rodjan, Paolo Galluzzi, Philippe Maeder, Jonas A. Castelijns, Hervé J. Brisse Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatr Radiol* (2012) 42:2.
50. Pratt CB1, Douglass EC, Etcubanas EL, Goren MP, Green AA, Hayes FA, Horowitz ME, Meyer WH, Thompson EI, Wilimas JA. Ifosfamide in pediatric malignant solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;24 Suppl 1:S24-7.
51. Rootman, J. Hofbauer, R.M. Ellsworth, Kitchen D. Invasion of the optic nerve by retinoblastoma: a clinicopathological study *J. Can. J. Ophthalmol.*1976. Vol. 11. P. 106–14.
52. A.Y.N. Schouten-van Meeteren, A.C. Moll, S.M. Imhof, and A.J.P. Veerman OERVIEW Chemotherapy for Retinoblastoma: An Expanding Area of Clinical Research *Med Pediatr Oncol* 2002;38:428–438
53. Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater JR, De Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer.* – 1994. – Vol. 73. – P. 692–8.
54. 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.
55. CL Shields, EM Fulco, JD Arias, C Alarcon, M Pellegrini, P Rishi, S Kaliki, CG Bianciotto and JA Shields Retinoblastoma frontiers with intravenous, intraarterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye* (2013) 27, 253–264.
56. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, Rojanaporn D, Leahey A, Griffin G, Jabbour P, Shields JA. Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation. *Retina.* 2013 Nov-Dec; 33(10): 2103-9.
57. Shields C. L., Manjandavida F. P., Lally S. E., Pieretti G., Arepalli S. A., and Caywood E. H., “Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma,” *Ophthalmology*, vol. 121, no. 7, 2014, P. 1453–1460.
58. Shields CL, Douglass AM, Beggache M, Say EAT. Shields J a. Intravitreal chemotherapy for active vitreous seeding from retinoblastoma: outcomes after 192 consecutive injections. The 2015 Howard Naquin Lecture. *Retina.* 2015;36:1184–90.
59. Suzuki S, Yamane T, Mohri M, Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology.* 2011 Oct; 118(10):2081-7.

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Код поля изменен

Приложение А1. Состав рабочей группы

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

России, член Российского общества детских онкологов (РОДО), член международного общества детских онкологов (SIOP)

15. **Саакян Светлана Ваговна**, д.м.н., профессор, заведующая отделом офтальмоонкологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов» действительный член международного общества офтальмоонкологов (ISOO)
16. **Тацков Роберт Александрович**, врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии ФГБУ «НМИЦ Глазных болезней им. Гельмгольца» МЗ РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»
17. **Ушакова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник Отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, член Российского общества детских онкологов (РОДО), действительный член международного общества офтальмоонкологов (ISOO), член международного общества детских онкологов (SIOP)
18. **Шацких Анна Викторовна** к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ
19. **Яровая Вера Андреевна** врач-аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, действительный член международного общества офтальмоонкологов (ISOO).
20. **Яровой Андрей Александрович**, д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, член Всероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России», действительный член международного общества офтальмоонкологов (ISOO).

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Офтальмологи, врачи – детские онкологи, радиологи, врачи лучевой диагностики, педиатры, генетики, патоморфологи;
2. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы и аспиранты.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных; анализ современных научных разработок по проблеме РБ в РФ и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов.

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств в соответствии с классификацией Агентства по политике медицинского обслуживания и исследований (АНСРР, 1992)

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

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

Уровень убедительности рекомендации	Уровни достоверности доказательств	Описание
A	Ia, Ib	Доказательность, основанная как минимум на одном рандомизированном контролируемом исследовании с хорошим дизайном
B	IIa, IIb, III	Доказательность, основанная на хорошо выполненных нерандомизированных клинических исследованиях

С	IV	Доказательность, основанная на мнении экспертов, на опыте или мнении авторов. Указывает на отсутствие исследований высокого качества
---	----	--

Методы, использованные для формулирования рекомендаций – консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

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

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

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

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

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

Обновления клинических рекомендаций: актуализация проводится не реже чем один раз в три года с учетом появившейся новой информации о диагностике и тактике ведения пациентов с РБ. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями.

Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее достоверности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Приложение А3. Связанные документы

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

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

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Блок-схема 1

Блок-схема 2

Приложение В. Информация для пациентов

1. Начинать осмотры у детей нужно с возраста 1 мес. и продолжать в течение всего детства.
2. Рекомендуется диспансеризация детского населения с консультацией офтальмолога каждые 3 месяца в течение 1-го года жизни, включающая офтальмоскопию с медикаментозным мидриазом, далее не реже 1 раза в 6 мес.;
3. РБ развивается бессимптомно и скрыто, манифестирует с появлением лейкокории («свечение зрачка») или косоглазия и угрожает жизни пациента. Лейкокория (белый рефлекс, или белый зрачок, вместо обычного красного рефлекса) является наиболее распространенным показательным признаком и часто замечается родителями пациента;
4. К основным инструментальным методам диагностики при подозрении на РБ, кроме офтальмоскопии под наркозом и медикаментозным мидриазом, относится ультразвуковое исследование (УЗИ) глаз, которое помогает выявить очаг поражения с кальцификацией, что характерно для РБ. Компьютерная томография также может обнаружить кальцификацию, но не используется часто из-за радиационного воздействия. Первичное обследование обязательно должно включать магнитно-резонансную томографию (с контрастом) орбит и головного мозга для диагностики экстраокулярного распространения и исключения трехсторонней РБ. Метастазы без признаков опухолевой инфильтрации зрительного нерва встречается редко. Цитологическое исследование спинно-мозговой жидкости и аспирационного биоптата костного мозга, радиоизотопное исследование костной системы, рентгенографию костей с очагами патологического накопления радиоизотопа, пункционную биопсию всех доступных пункции опухолевых очагов с последующим цитологическим исследованием, УЗИ яичек у мальчиков показаны пациентам с доказанным распространением РБ за пределы глаза.
5. Кроме перечисленных методов, на современном этапе, появляются новые дополнительные методы диагностики. Оптическая когерентная томография может быть рекомендована для подтверждения диагноза РБ, дифференциальной диагностики других патологических состояний сетчатки, определение минимальной остаточной резидуальной болезни после органосохраняющего лечения интраокулярной РБ, формирования хориоретинального рубца или выявление продолженного или скрытого роста опухоли. Для оценки функций органа зрения после органосохраняющего лечения рекомендуется выполнение

электрофизиологического исследования в условиях офтальмологического отделения (ЭФИ);

6. При выявлении РБ молекулярно-генетический анализ проводится не только пациенту, но и его семье (его братьям, сестрам и родителям);
7. На современном этапе в России существуют основные методы лечения пациентов с РБ:

А. Органосохраняющее лечение:

1. Локальные офтальмологические методы лечения РБ:

-Брахитерапия (БТ) подшивание к склере глаза в проекции РБ радиоактивной пластинки при толщине опухоли не более 6 мм;

-Транспупиллярная термотерапия (ТТТ) – разновидность лазерного лечения внутриглазной РБ с толщиной не более 3,0 мм;

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

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

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

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

Энуклеация - удаление глаза с отрезком зрительного нерва

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

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

Приложение Г.

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

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 Степень
Нефротоксичность					
Мочевина крови	1,25 N*	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	>10N
Креатинин крови	N	< 1,5 N	1,5-3 N	3,1-6 N	> 6N
Протеинурия	нет	<3 г/л	3-10 г/л	> 10 г/л	нефротоксич. Синдром
Гематурия	нет	кровь в моче микроскопически	кровь в моче макроскопически	сгустки крови	требуется переливание препаратов крови
Гепатотоксичность					
Билирубин	1,25 N	1,26-2,25 N	2,6-5 N	5,1-10 N	10 N
Грансаминазы	1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	10 N
Щелочная фосфатаза	1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	10 N
Функция легких					
Жизненная емкость, снижение на	норма	10-20%	21-35%	35-50%	>50%
pO ₂ , артериальная	>90	80-89	65-79	50-64	<49
Функциональные признаки	норма	тахипное	одышка	Одышка при нормальной активности	ИВЛ требуется O ₂
Гастроинтестинальная токсичность					
Стоматит (состояние слизистых обл. рта)	нет	Раздражение, гиперемия	гиперемия/воспаление, изъязвления, возможность принимать твердую пищу	язвы, возможность принимать только жидкую пищу	питание per os не представляется возможным

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 Степень
Тошнота и рвота	нет	тошнота	рвота 2-5 раз	Рвота 6-10 раз	неукротимая рвота более 10 раз
Задержка стула	нет	незначительная	задержка стула до 48 часов	признаки динамической непроходимости 96 часов, ответ на стимуляцию в течение 72 часов	динамическая непроходимость 96 часов
Боли в животе	нет	Не требуют лечения	Умеренные, терапия	Выраженные, терапия	Госпитализация, седация
Диарея	нет	преходящая, менее 2 раз/день	Более 2 раз/день	Нестерпимая требующая коррекции	геморрагическая обезвоживание
Нейротоксичность					
Изменение психики и поведения	возбуждение	преходящая вялость	сонливость (менее 50 % дневного времени)	сонливость (более 50% дневного времени)	Кома
Периферические неврологические расстройства	нет	Парестезии и понижение сухожильных рефлексов	Тяжелые парестезии и легкая мышечная слабость	Парестезии и/или значительная утрата движения	Паралич
Мозжечковые нарушения	нет	Легкая дискоординация	Интенционный тремор, дисметрия, скандированная речь, нистагм	двигательная атаксия	мозжечковый некроз
Общемозговые	нет	Ступор/возбуждение	сопор	Судороги, психоз (галлюцинации)	Кома, судороги
Боли (связанные)	нет	до 2 баллов	3-5 баллов	6-9 баллов	некупирующая

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 Степень
только с введением цитостатиков) по шкале боли 0-10	0				10 баллов
Сердечно-сосудистая токсичность					
Ритм	N	Асимптоматическое, транзиторное нарушение	возвратное, персистирующее нарушение	нарушение ритма, требующее коррекции	гипотензия, желудочковая тахикардия. Фибрилляция
Перикардит		Асимптомат. выпот	перикардит	дренирование	Тампонада
Фракция укорочения (ЭХО-КГ)	30	24-30	20-24	20	-
АД систолическое	N	10	20	30	40
АД диастолическое	N	5	10	15	20
Кожная токсичность					
Реакции и поражение кожи	нет	эритема	сухое шелушение кожи	мокнущие сыпи	экссфолиативный дерматит, некрозы
Выпадение волос	нет	минимальное облысение	умеренное очаговое облысение	полное обратимое облысение	необратимая алопеция
Геморрагический синдром					
	нет	петехии	умеренная кровопотеря, требующая 1-2 трансфузии за курс	большая кровопотеря, требующая 3-4 трансфузии	4 и более трансфузии
Температура тела					
	N	38 С	38-40 С 24 часа	Выше 40С 24 часа	40С более 24 часов
Гематологическая токсичность					
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	>4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Тромбоциты,	норма	75,0-норма	50,0-74,9	25,0-49,9	<25,0

Показатель	0 степень	1 степень	2 степень	3 степень	4 Степень
х10 ⁹ /л Гемоглобин, гр/дл	норма	10,0-норма	8,0-10,0	6,5-7,9	< 6,5

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

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

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес.												Пожизненно 1 раз в год
	1	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48		
Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
УЗИ глаз и орбит	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
МРТ орбит и глаз в\в контрастированием	-	-	-	x	-	x	-	x	-	x	-	x	X
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x	-	x	-	x	x	x	x	x	x	x	x	X
КТ органов грудной клетки	-	-	-	x	-	x	-	x	-	x	-	x	*

* по показаниям

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

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

МРТ орбит и глаз с в\в контрастированием	-	-	-	x	-	-	-	x	-	-	-	x	-	x	-	x	X
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x	-	x	-	x	-	x	-	x	-	x	x	x	x	x	x	X
КТ органов грудной клетки	-	-	-	x	-	-	-	x	-	-	-	x	-	x	-	x	*

*по показаниям

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

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес.																Пожизненно 1 раз в год
	1	3	6	9	12	16	20	24	30	36	42	48	54	60			
Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом с применением ретинальной камеры	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
УЗИ глаз и орбит	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
МРТ орбит и глаз с в\в контрастированием	-	-	-	-	x	-	-	-	x	-	-	x	-	-	x	-	X
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x	-	x	-	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
КТ органов грудной клетки	-	-	-	-	x	-	-	-	x	-	-	x	-	-	x	-	*

* по показаниям

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

Методы исследования	Сроки контрольных обследований после достижения ремиссии, мес.																Пожизненно 1 раз в год
	1	3	6	9	12	16	20	24	30	36	42	48	54	60			
Консультация детского онколога	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Офтальмологическое обследование с медикаментозным мидриазом и применением ретинальной камеры	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
УЗИ глаз и орбит	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X

МРТ орбит и глаз с в\в контрастированием	-	-	-	x	-	-	x	-	x	-	x	-	x	X
УЗИ регионарных лимфатических узлов и органов брюшной полости	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X
КТ органов грудной клетки	-	-	-	x	-	-	x	-	x	-	x	-	x	*
Сцинтиграфия костей с технецием ⁹⁹ Tc и мягких тканей с цитратом галлия ⁶⁷ Ga, костно-мозговая пункция с цитологией, если первично выявлялись метастазы в костях и мягких тканях	-	x	x	x	x	x	x	*	*	*	*	*	*	*

* по показаниям