



kinderkrebsinfo.de

www.kinderkrebsinfo.de

Ретинобластома (основная информация)

Авторское право © 2024 www.kinderkrebsinfo.de

Автор: Мария Яллурос

Проверка и разрешение к печати: Петра Кеттелер (проф., канд. мед. наук), Ева Бивальд (приват-доцент, канд. мед. наук), проф. Николаос Бехракис

Последняя редакция: 30.10.2024

Перевод: Натали Карина-Вельке (канд. фил. наук)

Русская редакция: Натали Карина-Вельке (канд. филол. наук)

в университетской клинике





Оглавление

1. Что такое ретинобластома?	3
2. Как часто у детей встречается ретинобластома?	3
3. Почему дети заболевают ретинобластомой?	4
4. Какие бывают симптомы болезни?	4
5. Как диагностируется ретинобластома?	5
5.1. Офтальмоскопия	6
5.2. Какая необходима визуальная диагностика необходима и другие анализы, чтобы подтвердить ретинобластому?	6
5.3. Генетическая диагностика	6
5.4. Ранняя диагностика в случае установленного наследственного заболевания	7
6. Как составляют план лечения?	7
6.1. Стадии распространения ретинобластомы	8
7. Как лечат ретинобластому?	8
7.1. Органосберегающие варианты лечения терапия (при внутриглазной ретинобластоме)	9
7.1.1. Местное офтальмологическое лечение (фокальная терапия)	9
7.2. Как лечат детей с двусторонней ретинобластомой	10
7.2.1. Химиотерапия	10
7.2.1.1. Системная химиотерапия внутриглазной ретинобластомы (химиоредукция)	10
7.2.1.2. Локальная химиотерапия	11
7.3. Хирургическое удаление глаза (энуклеация)	11
7.4. Лечение экстраокулярной ретинобластомы	12
8. По каким протоколам и регистрам лечат детей?	12
9. Какие шансы вылечиться от ретинобластомы?	13
Список литературы	15
Глоссарий	17



Ретинобластома (Краткая информация)

1. Что такое ретинобластома?

Ретинобластома – это редкий вид рака глаза. Опухоль вырастает в сетчатке глаза (медицинский термин сетчатки – ретина) и встречается она почти всегда только у детей. У этой болезни бывает наследственная и ненаследственная форма. Если ретинобластома наследственная, то у членов семьи есть предрасположенность к тому, что кто-то из них может заболеть. Если ретинобластома ненаследственная, то рак глаза возникает спонтанно, то есть клетки сетчатки глаза сами по себе начинают изменяться.

Ретинобластома может затрагивать один глаз, или сразу оба глаза. Чаще всего она вырастает только в одном глазу (специалисты называют это односторонней ретинобластомой, или унилатеральной опухолью). У примерно одной трети детей опухоль начинает расти одновременно в обоих глазах (специалисты называют её двусторонней ретинобластомой, или билатеральной опухолью). Если рак появляется сразу в обоих глазах, то это почти всегда говорит о наследственной ретинобластоме. Односторонние ретинобластомы, как правило, не являются наследственными. Опухоль может расти в одном участке глаза (в таком случае врачи называют её унифокальной), или одновременно в нескольких участках (тогда врачи говорят о мультифокальной опухоли).

Обычно ретинобластомы вырастают быстро. Они могут появляться внутри глазного яблока. Оттуда они прорастают в глазницу и по зрительному нерву [*зрительный нерв*] уходят в головной мозг, раковые клетки попадают в центральную нервную систему [*ЦНС*]. Если болезнь на поздней стадии, то раковые клетки по кровеносным и/или лимфатическим путям попадают в другие органы. Если болезнь не лечить, то она почти всегда смертельна. Только в крайне редких случаях (у 1-2% детей) опухоль спонтанно исчезает сама по себе. В таком случае специалисты говорят о спонтанной регрессии.

2. Как часто у детей встречается ретинобластома?

Из всех видов внутриглазного рака ретинобластома является самым частым видом рака у детей. В Германии ежегодно заболевает ретинобластомой около 40 детей и подростков в возрасте до 15 лет. Другими словами ежегодно из 18.000 новорожденных один ребёнок заболевает ретинобластомой. Но в целом этот вид рака встречается редко. По данным



Детского Ракового Регистра (г. Майнц) ретинобластома составляет около 2 % из всех онкологических заболеваний у детей и подростков.

Как правило, ретинобластома встречается у младенцев и детей младшего возраста, то есть практически всегда - в возрасте до 5 лет. Почти 80 % заболевших – это дети младше четырёх лет. Дети старше шести лет крайне редко заболевают ретинобластомой.

3. Почему дети заболевают ретинобластомой?

Ретинобластомы появляются тогда, когда происходят два генетических [*генетический*] изменения (две мутации) в клетках-предшественниках сетчатки, в так называемых ретинобластах. Эти изменения (мутации) могут спонтанно появляться в самих клетках сетчатки. Но мутации также могут находиться уже в зародышевых клетках [*зародышевые клетки*], а значит и во всех клетках организма; тогда такие мутации передаются по наследству, то есть являются врождёнными.

У большинства заболевших – это около 60% всех детей – ретинобластомы не являются наследственными. Это значит, что изменения появились только у заболевшего ребёнка (специалисты называют такие мутации термином „спорадические“), и *мутация* находится изолированно только в опухолевых клетках. Но 40% ретинобластом являются врождёнными. Примерно в четверти этих случаев (то есть от 10 до 15% всех пациентов) уже были известны заболевания ретинобластомой в семье. Когда известно, что в семье уже кто-то болел этим видом рака, то специалисты говорят о семейной ретинобластоме. Другие врождённые ретинобластомы появляются у детей впервые.

Независимо от того, является ли ретинобластома наследственной или нет, специалисты всегда находят генетические изменения в так называемом гене ретинобластомы [*ген ретинобластомы*], который находится на 13 хромосоме [*хромосомы*]. Так как у человека каждая клетка содержит двойной набор хромосом, то это значит, что ген ретинобластомы тоже дублируется (в каждой клетке есть два так называемых аллеля [*аллель*] гена ретинобластомы). Опухоль начинает расти только тогда, когда изменения есть в обоих аллелях.

Более подробную информацию о генетической классификации ретинобластом, о том, как часто они появляются и как они возникают, можно прочитать в разделе ["Генетика ретинобластомы / Как болезнь передаётся по наследству?"](#)

4. Какие бывают симптомы болезни?

Пока ретинобластома очень маленького размера, то обычно дети ни на что не жалуются. Довольно долгое время болезнь себя никак не проявляет, у детей нет никаких *симптомов*. Первые жалобы появляются тогда, когда опухоль становится больше, или она начинает прорастать в другие части глаза. Ребёнок начинает терять зрение, иногда вплоть до полной слепоты.

Однако наиболее распространенным начальным симптомом у более чем двух третей детей с таким заболеванием является белый зрачок (лейкокория), который светится при



определенном освещении, например, при фотографировании, в отличие от красного или черного зрачка здорового глаза. Белый зрачок, известный также как "кошачий глаз", может быть признаком роста опухоли в глазу.

Кроме того, в пораженном глазу может возникнуть косоглазие, обусловленное смещением зрительной оси. В зависимости от источника это наблюдается почти у 50% пациентов. Реже для детей характерны болезненность, покраснение или отек глаза вследствие повышения внутриглазного давления.

Тревожные симптомы у детей это:

- когда зрачок (или оба зрачка) становится беловато-жёлтого цвета (лейкокория)
- у ребёнка начинается косоглазие
- ухудшается зрение/острота зрения
- изменение цвета радужной оболочки пораженного глаза (из-за нарушения пигментации)
- покраснение или отёк глаз, глаза начинают болеть
- нарушение зрения ("дрожание глаз", *нистагм*)
- расширение зрачка пораженного глаза (мидриаз)

Если у ребёнка появляется один или сразу несколько из перечисленных симптомов, то это ещё не значит что он заболел ретинобластомой, или каким-то другим видом рака. Некоторые из этих симптомов появляются по совершенно безобидным причинам и не имеют ничего общего с раком. Тем не менее мы рекомендуем, как можно скорее обратиться к врачу и узнать точную причину. Если это действительно ретинобластома (или какое-то другое злокачественное заболевание), то своевременный диагноз – это лучшее условие для хорошего результата лечения.

Полезно знать для семей с наследственной предрасположенностью: Дети из семей с повышенным риском наследственного заболевания должны регулярно проходить обследования у глазного врача, даже если у них нет никаких симптомов и они ни на что не жалуются. Только тогда специалист может диагностировать ретинобластому на ранней стадии и ребёнка начнут вовремя лечить.

5. Как диагностируется ретинобластома?

Если педиатр (или другой специалист) подозревает из истории болезни ребёнка (i) и по результатам наружного осмотра [*наружный осмотр*] ретинобластому, то врач направляет ребёнка в клинику, которая специализируется на этой форме онкологии (офтальмологический или детский онкологический центр). Если подозревают ретинобластому, то необходимо выполнить разные исследования. Во-первых, надо диагноз подтвердить. Во-вторых, надо выяснить, какой конкретно формой ретинобластомы заболел



ребёнок (наследственной или ненаследственной), и насколько болезнь успела разойтись по организму.

5.1. Офтальмоскопия

Для подтверждения диагноза самым важным исследованием является офтальмоскопия. Если ретинобластома действительно подтверждается, то необходимы дополнительные исследования, чтобы точно понять, насколько болезнь успела распространиться по организму. Такими важными исследованиями являются УЗИ (*ультразвуковое исследование*) и МРТ (*магнитно-резонансная томография*). Дополнительно ребёнка обследует врач-педиатр.

5.2. Какая необходима визуальная диагностика необходима и другие анализы, чтобы подтвердить ретинобластома?

Для определения точного размера опухоли ("стадирование") после фендоскопии используется такая *диагностическая визуализация*, как *ультразвуковое исследование (УЗИ)* и *магнитно-резонансная томография (МРТ)*. Ультразвук используется, например, для измерения опухоли. МРТ глазницы и черепа позволяет определить, поражает ли заболевание только глаз (внутриглазная ретинобластома) или оно уже распространилось на оболочки глаза, *зрительный нерв* и/или головной мозг (экстраокулярная ретинобластома). Так называемая трехсторонняя ретинобластома (ретинобластома с одновременной опухолью головного мозга) также может быть выявлена таким образом. МРТ проводится под анестезией. При первой диагностике ретинобластомы каждый ребенок должен быть также осмотрен детским онкологом

В редких случаях, например, когда у ребёнка очень запущенная поздняя стадия болезни и/или скоро надо начинать курс химиотерапии, специалисты могут назначить другую дополнительную диагностику, например, *рентген грудной клетки*, анализ спинно-мозговой жидкости (*люмбальная пункция*) и анализ костного мозга (*пункция костного мозга*), а также снимки МРТ (*магнитно-резонансная томография*) позвоночника или всего тела. По снимкам МРТ можно получить информацию, затронула ли болезнь кости. Поэтому *сцинтиграфия костей скелета*, которую раньше делали детям, больше не нужна.

Когда сделаны все необходимые исследования и анализы, команда специалистов вместе с Вами решает, какая тактика лечения будет максимально эффективной для Вашего ребёнка.

5.3. Генетическая диагностика

Поскольку ни у одного пациента нельзя исключить наличие наследственной формы ретинобластомы, в рамках диагностики всегда проводится генетическое консультирование человека и, с его согласия, *молекулярно-генетический* анализ крови (генетическая диагностика). Анализируется *ДНК*, которая содержится в крови. Специалисты смотрят,



есть ли в ней изменения (мутации) в гене ретинобластомы, характерных для болезни. Если соответствующие изменения обнаружены, это свидетельствует о наличии у ребенка наследственной ретинобластомы. В этом случае *диагностика* не ограничивается только больным ребенком. Генетические тесты и, при необходимости, офтальмологическое обследование необходимо провести также братьям и сестрам пациента, его родителям, чтобы уточнить риск развития заболевания в семье и принять соответствующие меры профилактики и контроля. Это связано с тем, что братья и сестры пациента также могут унаследовать больной ген.

Полезно знать: генетическое консультирование и диагностика являются обязательными в помощи детям с ретинобластомой и их семьям.

5.4. Ранняя диагностика в случае установленного наследственного заболевания

Сегодня в семьях с заболеванием ретинобластомой (семейная ретинобластома) можно сразу после рождения ребенка проверить, унаследовал ли он дефектный *ген* (вероятность этого составляет 50%). Обязательное условие - это *мутация Gen*, которую специалисты нашли в семье. Это не всегда возможно, поскольку изменения в гене ретинобластомы могут быть очень разнообразными. Если ребенок унаследовал мутацию (или если есть сомнения в этом), необходимо срочно провести офтальмологическое обследование, чтобы как можно раньше выявить и вылечить опухоль. Тщательные осмотры должны проводиться до полного созревания клеток сетчатки, склонных к дегенерации, т.е. примерно до пятилетнего возраста ребенка. Кроме того, больные регулярно обследуются в зрелом возрасте.

6. Как составляют план лечения?

После окончательного диагноза составляют план лечения. Чтобы составить максимально индивидуализированную программу лечения, специально подобранную для конкретного пациента, и оценить возможные риски рецидива болезни (риск-адаптированная терапия), команда лечащих врачей должна учитывать определённые факторы. Эти факторы влияют на *прогноз* болезни у конкретного ребёнка (так называемые *прогностические факторы* или факторы риска).

Важный *прогностический фактор* и, следовательно, ключевой критерий при выборе наиболее подходящей терапии - это распространенность ретинобластомы на момент постановки диагноза. При этом также учитывается, является ли заболевание односторонним или двусторонним. Степень распространения заболевания дает врачам представление о том, как пациент будет реагировать на тот или иной метод лечения, можно ли ожидать сохранения зрения на одном или обоих глазах после лечения и насколько высок риск дальнейшего роста опухоли или рецидива заболевания. При планировании лечения также учитываются возраст и состояние здоровья пациента, а также информация о генетической (*генетический*) предрасположенности к заболеванию.

6.1. Стадии распространения ретинобластомы

В зависимости от степени распространения ретинобластома подразделяется на различные стадии (так называемая классификация). Первым решающим фактором является то, является ли ретинобластома внутриглазной, т.е. поражен только глаз, или же заболевание распространилось на ткани/органы вне глаза или на другие части тела (экстраокулярная ретинобластома). Размер опухоли всегда оценивается отдельно для обоих глаз.

Для стадирования внутри- и внеглазной ретинобластомы существует несколько систем классификации, ниже представлены наиболее часто используемые (классификации ICRB и IRSS). Еще одна классификация, TNM-классификация ретинобластомы, объединяет информацию об интра- и экстраокулярном заболевании.

Существует несколько систем классификации для стадирования интра- и экстраокулярной ретинобластомы:

- Наиболее распространенной классификацией внутриглазных заболеваний является "Международная классификация ретинобластомы" ("ICRB", филадельфийская версия). Она учитывает размер и локализацию опухоли, наличие и степень засева стекловидного тела и различает пять стадий заболевания (от А до Е).
- В "Международной системе стадирования ретинобластомы" (IRSS) экстраокулярная ретинобластома подразделяется на четыре стадии в зависимости от удаления опухоли (энуклеации) (IRSS I-IV). Особое внимание уделяется тому, инфильтрировала ли опухоль хороид, склеру и/или зрительный нерв, распространилась ли она в глазницу, метастазировала в центральную нервную систему (менингеоз) и/или даже метастазировала на расстоянии. Ретинобластома, не подвергшаяся энуклеации, в данной классификации обозначается как стадия 0.

Другая система классификации - классификация TNM для ретинобластом - объединяет информацию о внутри- и внеглазном заболевании.

7. Как лечат ретинобластому?

Для детей с ретинобластомой могут применяться такие виды лечения как *операция*, *химиотерапия* (системная или локализованная), *облучение* (брахитерапия или чрескожная лучевая терапия), *лазерная терапия*, *криотерапия* и *термотерапия*. При прогрессирующем заболевании в некоторых случаях может быть рассмотрена возможность проведения **высокодозной химиотерапии** с последующей **аутологичной трансплантацией стволовых клеток**.

На каком конкретном методе лечения остановятся специалисты, зависит от того, выросла ли опухоль в одном глазу, или в обоих, насколько болезнь разошлась по организму на момент постановки диагноза (стадия болезни), и можно ли рассчитывать, что после терапии зрение ещё способно сохраниться в одном глазу, или в обоих. Также при составлении плана лечения учитывается возраст ребёнка.

Принципиально возможны две тактики лечения:

- хирургическое удаление опухоли вместе с глазом (на языке специалистов это называется энуклеация)
- лечение с помощью лучевой терапии, лазерной терапии, криотерапии и/или химиотерапии, которое позволяет сохранить глаз.

Вылечить ребёнка и одновременно сохранить глаз можно только в том случае, если диагноз ретинобластомы был поставлен своевременно, то есть на ранней стадии болезни. Цель такого лечения состоит в том, чтобы полностью нейтрализовать опухоль и одновременно сохранить зрение без риска для жизни. Если болезнь на более поздней стадии, то, как правило, удаление глаза является неизбежным. Если были обнаружены метастазы, то кроме операции надо ещё проводить химиотерапию и/или лучевую терапию. **Цель любого лечения** – полностью убить, или точнее говоря удалить опухоль, а это значит полное выздоровление от рака. Поэтому основной принцип заключается в том, что сохранить жизнь ребёнку важнее, чем сохранить зрение.

Если заболевание уже прогрессирует, то удаление глаза, называемое энуклеацией, обычно неизбежно. Если есть метастазы, то делается *операция*, дополнительно адъювантная химиотерапия и/или *чрескожная лучевая терапия*. А в некоторых случаях делается и *высокодозная химиотерапия* и после неё *аутологичная трансплантация стволовых клеток*.

Ниже мы рассказываем о разных методах лечения.

7.1. Органосберегающие варианты лечения терапия (при внутриглазной ретинобластоме)

Органосберегающие методы лечения включают, с одной стороны, местную офтальмологическую терапию (фокальную), а с другой - химиотерапию (системную и/или местную). Лишь в редких случаях при интродуклярной ретинобластоме есть показания к облучению (чрескожная лучевая терапия).

7.1.1. Местное офтальмологическое лечение (фокальная терапия)

Внутриглазные опухоли небольших размеров (стадии А и в некоторых случаях стадии В по классификации ICRB; размер до 5 мм) могут успешно лечиться с сохранением зрения с помощью местных офтальмологических методов лечения. Вариантом лечения могут быть *лазерная терапия* (также известную как лазерная коагуляция или фотокоагуляция), *криотерапия* (также известную как криокоагуляция), *термотерапия* и *брахитерапия*. Выбор подходящей формы (форм) терапии зависит в первую очередь от размера и расположения ретинобластомы:



- **Лазерная терапия** применяется в основном при небольших опухолях (менее 2 мм в диаметре); лазерный луч направляется на опухоль через зрачок под *общий наркоз*. Опухоль разрушается под воздействием тепла *лазерный луч*.
- При **криотерапии** используются особо низкие температуры. Опухоль находится снаружи с помощью офтальмоскопа и металлического зонда и замораживается несколько раз. При этом разрушаются чувствительные к холоду опухолевые клетки. Этот вид терапии подходит для небольших опухолей (высотой примерно до 3-4 мм), расположенных в переднем отделе сетчатки (периферическом). Таким же образом можно лечить и метастазы в стекловидном теле.
- **Термотерапия** (или термохимиотерапия) - это вид лазерной терапии в сочетании с системной химиотерапией. В основном она применяется при опухолях заднего полюса глазного яблока.
- **Брахитерапия** (короткодистанционное облучение) применяется для облучения отдельных ретинобластом среднего размера (около 4-5 мм в диаметре) в легкодоступных местах. Для этого носитель радиоактивного излучения (например, аппараты с рутением) хирургическим путем вводится снаружи на склере в области опухоли и оставляется там (обычно на несколько дней) до получения необходимой дозы облучения. Облучение осуществляется только в направлении опухоли. Это позволяет получить высокую дозу облучения непосредственно на опухоль, при этом соседние ткани остаются практически нетронутыми. Радиочувствительная ретинобластома в течение нескольких недель, месяцев и даже лет постепенно превращается в неактивную рубцовую ткань.
- Но нужно сказать, что односторонние ретинобластомы, как правило, находят очень поздно, то есть уже на запущенных стадиях. Большой глаз к этому времени обычно уже бывает слепым. Поэтому, когда его удаляют, то это не значит, что ребёнок станет хуже видеть или хуже ориентироваться.

Все эти виды лечения могут применяться как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами терапии. Например, в случае ретинобластом, регрессировавших после применения системной химиотерапии, эти процедуры могут быть рассмотрены для закрепления успеха терапии.

7.2. Как лечат детей с двусторонней ретинобластомой

7.2.1. Химиотерапия

Лечение препаратами, подавляющими рост клеток, так называемыми *цитостатиками*, называется *химиотерапией*. Его цель - остановить рост раковых клеток или уничтожить их.

7.2.1.1. Системная химиотерапия внутриглазной ретинобластомы (химиоредукция)

Системная химиотерапия, т.е. химиотерапия, способная бороться с опухолевыми клетками в любой точке организма (системно), часто применяется при ретинобластоме в

дополнение к другим методам лечения для усиления их эффекта или закрепления успеха лечения. Как правило, одновременно используется несколько цитостатических препаратов (полихимиотерапия). Препараты вводятся через вену (*вена*, внутривенно). Через кровотоки они разносятся по всему организму и, таким образом, попадают в кровеносные сосуды опухоли, где и начинают действовать.

Хотя системная химиотерапия долгое время использовалась в основном при прогрессирующем заболевании (т.е. когда опухоль выходит за пределы глазного яблока) или после энуклеации, в настоящее время она также играет важную роль при ретинобластомах, локализующихся в глазу (внутриглазная ретинобластома). Целью химиотерапии в рамках органосберегающего лечения является уменьшение размеров существующих опухолей в глазу (так называемая хеморедукция) для последующей борьбы с ними с помощью методов локальной офтальмологической терапии. Таким образом, следует избегать как чрескожной лучевой терапии, так и удаления глаза у как можно большего числа пациентов.

7.2.1.2. Локальная химиотерапия

Для того чтобы достичь высоких концентраций химиопрепаратов непосредственно в глазу и в то же время снизить или вообще избежать осложнений после *внутривенной* химиотерапии (а она действует системно, то есть на весь организм ребёнка), в последнее время специалисты развивают и опробывают новые методы в лечении. В рамках поддерживающего лечения глаз уже некоторое время используются локальные химиотерапевтические процедуры: внутриартериальная и интравитреальная химиотерапия. Эти относительно новые возможности лечения также позволяют еще больше снизить потребность в чрескожной лучевой терапии.

- Когда делают **внутриартериальную химиотерапию**, то *цитостатик* (например, мелфалан) целенаправленно поступает прямо в глаз через глазную артерию. Для этого в паховую артерию вводят *катетер* и продвигают его за пределы сердца в область глазной артерии больного глаза. Отсюда введённый препарат расходится по системе мелких сосудов и таким образом попадает в опухолевые сосуды самой ретинобластомы. Внутриартериальная химиотерапия очень эффективна как метод лечения, который позволяет сохранить глаз. Её можно делать как в начальном основном лечении, так и после другого лечения (то есть как вторичное лечение).
- **Интравитреальная химиотерапия** (сокр. ИВХТ) - это метод лечения детей с клетками ретинобластомы в стекловидном теле (то есть в стекловидном теле есть метастазы ретинобластомы). Когда в стекловидное тело вводят мелфалан или другой цитостатик (например, топотекан), обычно удаётся эффективно справиться с метастазами и таким образом спасти поражённый глаз.

7.3. Хирургическое удаление глаза (энуклеация)

Хирургическое удаление глаза (энуклеация) раньше было наиболее распространенной формой лечения пациентов с ретинобластомой и единственным способом полностью удалить опухоль и тем самым вылечить заболевание.

Для лечения поздних стадий внутриглазной ретинобластомы (стадия E по классификации ICRB, иногда также стадия D) по-прежнему делают энуклеацию. Показанием к энуклеации глаза являются те случаи, когда из-за размера опухоли невозможно сделать локальную терапию и нет перспектив сохранить зрение в больном глазу. Такое происходит часто с односторонними ретинобластомами, которые на момент постановки диагноза, как правило, находятся в очень запущенной стадии. Двусторонние ретинобластомы обычно вырастают по-разному. Поэтому у каждого глаза разные стадии болезни. В таких случаях более тяжело поражённый глаз обычно удаляют хирургически, если нет возможности сохранить оба глаза.

Для удаления опухоли всегда необходимо удалить все глазное яблоко и как можно большую часть зрительного нерва. Если становится очевидным, что опухоль уже перешла границы некоторых органов (экстраокулярная ретинобластома) или существует повышенный риск метастазирования вследствие различных факторов риска, может потребоваться дополнительное лечение, называемое адъювантной терапией (см. ниже главу "Лечение экстраокулярной ретинобластомы"). В остальных случаях лечение завершается энуклеацией.

7.4. Лечение экстраокулярной ретинобластомы

Пациентам, у которых после энуклеации выявлены определенные гистологические факторы риска (инфильтрация хореоидеи, склеры или зрительного нерва) и, соответственно, распространение опухоли за пределы глаза, необходимо провести дополнительное (адъювантное) лечение для снижения риска дальнейшего распространения опухоли по кровотоку в другие части тела и/или по зрительному нерву в головной мозг. Тип и интенсивность терапии зависят от стадии заболевания (по классификации IRSS): Чем больше стадия заболевания, тем более интенсивной и сложной будет терапия. Возможны следующие варианты лечения: только системная *химиотерапия*, комбинированная химиотерапия и *лучевая терапия* (последняя ограничена локально глазницей) и мультимодальная терапия, состоящая из химиотерапии, *высокодозная химиотерапия*, и после неё сразу делается *аутологичная трансплантация костного мозга* и лучевая терапия.

8. По каким протоколам и регистрам лечат детей?

Ретинобластома - это очень редкая болезнь (в Германии такой диагноз ставят примерно 45 детям). Поэтому на сегодняшний день накоплено мало данных по этой болезни, которые бы могли стать основой при выборе наиболее оптимального лечения в каждом конкретном случае. То есть рискадаптированное лечение, когда для заболевшего подбирается индивидуальная программа лечения в зависимости от вероятности возможного рецидива. И одновременно, научно-доказательное лечение, когда оно опирается на статистические данные.

В отличие от других форм рака, которые могут появляться у детей и подростков, пока для лечения детей с ретинобластомой нет такого единого стандартного исследовательского протокола, которые в Германии называются *исследования оптимизации терапии*. Немецкие



протоколы, или исследования оптимизации терапии, - это клинические исследования, они строго контролируются. По ним лечат детей и одновременно исследуют конкретную форму рака. Поэтому в конце 2013 г. был открыт клинический лечебный регистр **RB-Registry**. В нём в течение нескольких лет собираются данные об особенностях распространения (*эпидемиология*) болезни и как ретинобластома может протекать. Цель регистра – собрать больше информации об этой форме рака и о том, какую эффективность имеют разные виды лечения.

В этот регистр принимаются все дети и подростки из Германии и Австрии до 18 лет, которые впервые заболели ретинобластомой и/или у которых нашли герминальную мутацию гена RB1 (*мутация* в зародышевой линии [*зародышевая линия*]) и они ещё не получали никакого лечения. Центральный исследовательский офис находится в университетской клинике г. Эссен. Руководитель – к.мед.н. Петра Темминг.

Кроме того для пациентов с наследственной формой ретинобластомы есть возможность попасть в европейский исследовательский протокол, который исследует причины появления вторичных опухолей после того, как ретинобластома успешно вылечили (исследовательский протокол „**Скрининг вторичных опухолей у детей с наследственной ретинобластомой**“). В рамках этого скринингового исследования детям один раз в год делают МРТ головы. Условия, по которым детей берут в этот протокол: наследственная форма ретинобластомы, дети во время лечения получали лучевую терапию, возраст ребёнка между 8 и 18 годами.

9. Какие шансы вылечиться от ретинобластомы?

Сегодня благодаря современным подходам в диагностике и в лечении вылечиваются более 95% детей с ретинобластомой. У детей с односторонней ретинобластомой остаётся один здоровый глаз без ухудшения зрения и они могут вести нормальный образ жизни. У большинства детей с двусторонней ретинобластомой также остаётся, как минимум, один глаз, который способен достаточно видеть.

В отличие от других злокачественных новообразований, которые могут возникать в детском и подростковом возрасте, в настоящее время не существует контролируемых, стандартизированных рекомендаций по лечению пациентов с ретинобластомой, например, в рамках исследования по оптимизации терапии. По этой причине в конце 2013 года был открыт клинический регистр **RB Registry**. В нём в течение нескольких лет будут собираться данные об эпидемиологии и прогрессировании ретинобластомы с целью расширения знаний об этом заболевании и его реакции на различные виды терапии.

В регистре ретинобластомы могут участвовать все дети и подростки в возрасте до 18 лет на территории Германии и Австрии, у которых впервые диагностирована ретинобластома и/или мутация RB1 в герминальной линии и которые ещё не получали никакого предварительного лечения. Центральный офис регистра находится в Университетской детской больнице Эссена под руководством проф. д-ра Петры Кеттелер.

У детей с наследственной ретинобластомой в целом прогноз хуже, чем у детей с ненаследственной ретинобластомой. Это объясняется тем, что независимо от лечения у врождённых форм болезни есть генетическая [*генетический*] предрасположенность к



тому, что в будущем ребёнок заболеет другим онкологическим заболеванием (вторичная злокачественная опухоль). Это может быть, например, *остеосаркома*, или *саркомы мягких тканей*. Этот риск ещё возрастает, если во время лечения ретинобластомы ребёнку давали облучение на глазное яблоко.

Примерно у 5% детей с врождённой ретинобластомой, которая изначально была односторонней, в течение полутора лет после первой болезни в другом глазу также возрастает ретинобластома.



Список литературы

- [1] Bornfeld N, Biewald E, Bauer S, Temming P, Lohmann D, Zeschnigk M „, The Interdisciplinary Diagnosis and Treatment of Intraocular Tumors.“ *Deutsches Arzteblatt international* 2018 Feb 16;115(7):106-111, 29510820 [pubmed]
- [2] Chantada G, Doz F, Antoneli CB, Grundy R, Clare Stannard FF, Dunkel IJ, Grabowski E, Leal-Leal C, Rodríguez-Galindo C, Schwartzman E, Popovic MB, Kremens B, Meadows AT, Zucker JM „, A proposal for an international retinoblastoma staging system.“ *Pediatric blood & cancer* 2006 Nov;47(6):801-5, 16358310 [pubmed]
- [3] Dunkel IJ, Piao J, Chantada GL, Banerjee A, Abouelnaga S, Buchsbaum JC, Merchant TE, Granger MM, Jubran RF, Weinstein JL, Saguilig L, Abramson DH, Krailo MD, Rodriguez-Galindo C, Chintagumpala MM „, Intensive Multimodality Therapy for Extraocular Retinoblastoma: A Children's Oncology Group Trial (ARET0321).“ *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2022 Jul 12;;JCO2102337, 35820112 [pubmed]
- [4] Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, Spix C „, German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018)“ *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz* 2020, https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf [uri]
- [5] Ketteler P, Hülsenbeck I, Frank M, Schmidt B, Jöckel KH, Lohmann DR „, The impact of RB1 genotype on incidence of second tumours in heritable retinoblastoma.“ *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2020 Jul;133:47-55, 32434110 [pubmed]
- [6] Kiefer T, Schlüter S, Bechrakis NE, Bornfeld N, Göricke S, Ketteler P, Ting S, Geismar D, Biewald E „, Intraarterial Chemotherapy for Retinoblastoma - Initial Experiences of a German Reference Centre.“ *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2021 Jul;238(7):788-796, 34376009 [pubmed]
- [7] Reschke M, Biewald E, Bronstein L, Brecht IB, Dittner-Moormann S, Driever F, Ebinger M, Fleischhack G, Grabow D, Geismar D, Göricke S, Guberina M, Le Guin CHD, Kiefer T, Kratz CP, Metz K, Müller B, Ryl T, Schlamann M, Schlüter S, Schönberger S, Schulte JH, Sirin S, Süsskind D, Timmermann B, Ting S, Wackernagel W, Wieland R, Zenker M, Zeschnigk M, Reinhardt D, Eggert A, Ritter-Sovinz P, Lohmann DR, Bornfeld N, Bechrakis N, Ketteler P „, Eye Tumors in Childhood as First Sign of Tumor Predisposition Syndromes: Insights from an Observational Study Conducted in Germany and Austria.“ *Cancers* 2021 Apr 14;13(8), 33919815 [pubmed]
- [8] Ritter-Sovinz P, Temming P, Wackernagel W, Tarmann L, Langmann G, Benesch M, Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Seidel M, Sperl D, Strenger V, Sorantin E, Urban

- C „, Retinoblastom - Klinische Symptome, Diagnostik und Management“ *Monatsschrift Kinderheilkunde* 165, 764-771 2017, 10.1007/s00112-017-0364-3 [doi]
- [9] Shields CL, Shields JA „, Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy.“ *Current opinion in ophthalmology* 2010;21(3):203-12, 20224400 [pubmed]
- [10] Shields CL, Shields JA „, Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: the beginning of a long journey.“ *Clinical & experimental ophthalmology* 2010;38(6):638-43, 20584015 [pubmed]
- [11] Shields CL, Shields JA „, Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma.“ *Current opinion in ophthalmology* 2006 Jun;17(3):228-34, 16794434 [pubmed]
- [12] Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, Shields JA „, The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success.“ *Ophthalmology* 2006 Dec;113(12):2276-80, 16996605 [pubmed]
- [13] Stanulla M, Erdmann F, Kratz CP „, Risikofaktoren für Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter“ *Monatsschrift Kinderheilkunde* 169, 30-38 2021, 10.1007/s00112-020-01083-8 [doi]
- [14] Temming P, Eggert A, Bornfeld N, Sauerwein W, Göricke S, Lohmann DR „, [Diagnosis and treatment of retinoblastoma: current strategies for effective tumour control and preservation of vision].“ *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2013 Mar;230(3):232-42, 23508752 [pubmed]
- [15] Temming P, Viehmann A, Arendt M, Eisele L, Spix C, Bornfeld N, Sauerwein W, Jöckel KH, Lohmann DR „, Pediatric second primary malignancies after retinoblastoma treatment.“ *Pediatric blood & cancer* 2015 Oct;62(10):1799-804, 25970657 [pubmed]
- [16] Temming P, Arendt M, Viehmann A, Eisele L, Le Guin CH, Schündeln MM, Biewald E, Astrahantseff K, Wieland R, Bornfeld N, Sauerwein W, Eggert A, Jöckel KH, Lohmann DR „, Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors: A report from the German reference center.“ *Pediatric blood & cancer* 2017 Jan;64(1):71-80, 27567086 [pubmed]
- [17] Temming P, Eggert A „, Retinoblastom, in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie“ *Springer-Verlag GmbH Deutschland* 2018, 978-3-662-43686-8 [isbn]



Глоссарий

аллель	- это разновидность или одна из форм одного и того же гена, который находится в паре гомологичных (то есть во многом схожих) хромосом. Два аллеля одного гена располагаются в одинаковом участке (локусе) гомологичных хромосом. Один аллель передаётся по наследству от папы, другой - от мамы. То есть каждый из родителей передаёт ребёнку по наследству только один из своих аллелей.
аутологичная трансплантация костного мозга	пересадка стволовых клеток крови, например, после химиотерапии или лучевой терапии. Пациент получает свои собственные клетки, которые у него до лечения взяли из костного мозга, или из крови.
брахитерапия	- это лечение опухоли с помощью ионизирующего излучения на коротком расстоянии. Обычно для этого в область опухоли хирургически вводится радиоактивный носитель (аппликатор с йодом или с рутением). Там его оставляют до тех пор, пока излучение не достигнет необходимой дозы облучения. Так как излучение происходит только в направлении опухоли, поэтому соседние (окружающие) ткани максимально защищены.
вена	кровеносный сосуд, по которому кровь движется к сердцу. Эти сосуды не пульсируют, и, как правило, вены несут бедную кислородом кровь от органов к сердцу. Исключение составляют лёгочные вены, они переносят кровь, насыщенную кислородом.
внутривенно	т.е. через вену, непосредственно в саму вену
высокодозная химиотерапия	приём препаратов (цитостатики) в особо высоких дозах, которые блокируют рост клеток. При раке их используют, чтобы уничтожить все опухолевые клетки. Т.к. одновременно в костном мозге разрушается кроветворная система, сразу за высокодозной химиотерапией проводится пересадка собственных или донорских стволовых клеток крови (аутологичная или аллогенная трансплантация костного мозга).
ген	единица наследственности в хромосомах. Это участок молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который содержит информацию о строении одного определённого белка.



ген ретинобластомы	- это ген супрессор опухоли Rb1, который находится на длинном плече 13-й хромосомы. Если в нём происходят генетические изменения (мутация), то он становится причиной появления злокачественной опухоли сетчатки глаза (ретинобластома).
генетический	т.е. связанный с генами, с наследственностью; врождённый
диагностика	методы/меры, направленные на выявление/распознавание болезней.
диагностическая визуализация	это диагностика, которая даёт снимки (изображение) внутренних частей тела. К таким методам исследования организма относятся, например, УЗИ и рентген, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и сцинтиграфия.
ДНК	это дезоксирибонуклеиновая кислота. Она несёт всю наследственную информацию и есть у всех живых существ. В ДНК содержатся гены, которые хранят информацию о рибонуклеиновой кислоте и белках. ДНК – это большая молекула. Она состоит из двух цепей нуклеиновой кислоты, скрученных в двойную спираль. Каждая из цепочек построена в определённом сочетании из четырёх разных компонентов (оснований). Последовательность (секвенции) этих оснований составляет генетический код.
зародышевая линия	это обозначение набора тех клеток, которые напрямую отвечают за передачу генетического материала. Это значит, что из них в процессе индивидуального развития вырастают половые клетки (яйцеклетки и сперматозоиды). Зародышевая линия начинается с оплодотворённой клетки (зиготы) и проходя через формирование первичных половых клеток заканчивается половыми железами, которые отвечают за размножение, и половыми клетками. В отличие от них, те клетки, которые отделяются от зародышевой линии и становятся клетками организма, называются соматическими клетками.
зародышевые клетки	это зрелые клетки, которые служат для размножения (яйцеклетки у женщины; сперматозоиды у мужчин).
зрительный нерв	это первый отдел зрительного тракта, который начинается в сетчатке глаза и доходит до коры головного мозга. Зрительный нерв состоит из отростков (аксонов) нервных клеток сетчатки и содержит почти миллион нервных волокон. В среднем длина зрительного нерва - 4,5 см. Его можно



	<p>разделить на три части. Один участок находится в глазном яблоке, второй - в глазнице (на языке специалистов - орбита), и третий находится внутри черепа.</p>
исследования оптимизации терапии	<p>контролируемые клинические исследования. Их цель - лечить пациентов по последним разработкам и одновременно повышать эффективность терапевтических возможностей. При этом оптимизация лечения заключается не только в улучшении/увеличении шансов на выздоровление, но и в том, чтобы ограничивать побочные осложнения и отдалённые последствия, возникающие из-за лечения.</p>
катетер	<p>медицинский инструмент в виде трубки или шланга. Бывают мягкие (эластичные) катетеры и жёсткие катетеры. Их вводят в полые органы, сосуды или в полости тела (например, мочевого пузыря), чтобы их исследовать, промывать, удалять жидкость, брать материал для анализа, контролировать, как работает организм, или чтобы вводить лекарства.</p>
криотерапия	<p>в данном контексте: лечение опухоли (например, ретинобластомы) под воздействием низких температур. Когда опухоль несколько раз замораживается, то её клетки, которые чувствительны к низким температурам, начинают разрушаться.</p>
лазерная терапия	<p>это расплавление ткани в результате теплового воздействия лазерного луча. Этот метод применяется для удаления частей ткани и при склерозировании сосудов (склеротерапия).</p>
лучевая терапия	<p>контролируемое применение ионизирующего излучения для лечения злокачественных заболеваний</p>
люмбальная пункция	<p>прокол в позвоночном канале в нижней части спины для взятия спинномозговой жидкости (ликвора), например, для исследования, есть ли в ней опухолевые клетки, для ввода лекарств непосредственно в спинномозговой канал (интратекальное лечение) или для снижения давления.</p>
магнитно-резонансная	<p>магнитно-резонансная томография - метод диагностики по снимкам. Очень точный метод исследования для получения изображения внутренних тканей и органов, в котором не используется излучение. С помощью магнитных полей сканируют тело. Полученные снимки очень хорошо помогают оценить состояние органов и произошедшие в них изменения.</p>



молекулярно-генетический	т.е. структура, возникновение, развитие, функции и взаимодействие клеток и элементов клеток (например, нуклеиновых кислот, протеинов) рассматривается на молекулярном уровне. Анализируется наследственная информация в нуклеиновых кислотах (ДНК и РНК); а также, как эта наследственная информация обрабатывается в процессе синтеза белка и регуляции генной активности.
мутация	изменение генетического/наследственного материала. Может возникать без видимых внешних причин (спонтанная мутация), или под воздействием внешних причин, главным образом под воздействием мутагенов (индуцированная мутация). Если мутация возникает в клетках тела (соматических клетках), говорят о соматической мутации. А если мутация возникает в половых клетках, её называют генеративной мутацией. Соматические мутации не наследуются, в то время как генеративные мутации могут повлечь за собой нарушения в носителе гена, передающиеся по наследству. В зависимости от масштаба произошедших изменений (сколько генов затронуто – один или несколько, какой размер изменённого участка хромосомы, или хромосома изменена полностью) различают точечные мутации и блочные мутации, также говорят о количественных и структурных хромосомных aberrациях.
наружный осмотр	это важный элемент диагностического исследования. Врач прослушивает определённые органы и ощупывает их (пальпация), проверяет определённые рефлексы, чтобы оценить вид заболевания или получить показания, как заболевание протекает.
облучение	контролируемое применение ионизирующего излучения для лечения злокачественных заболеваний
общий наркоз	это вид наркоза, когда пациент спит и рефлекторная деятельность его организма ограничена (=общая анестезия). В результате устраняется чувствительность к боли, к температуре и телесному контакту (выключение сознания). Так как рефлекторная деятельность организма снижена, то, как правило, во время операции у пациента поддерживают дыхание искусственным путём через дыхательную/интубационную трубку (так называемая интубация).
операция	хирургическое вмешательство в тело пациента или проводимое на теле пациента, которое выполняется в целях лечения, иногда входит в программу диагностического



		обследования. Хирургическая операция выполняется специальными инструментами, как правило, под наркозом.
остеосаркома		это наиболее часто встречающаяся опухоль костей у детей и подростков. В основном остеосаркомой заболевают подростки старше 10 лет в период пубертатного роста.
прогноз		ожидаемое течение болезни, предсказание вероятности её излечения/шансы на выздоровление.
пункция костного мозга		это такая процедура, когда образец ткани костного мозга берут для исследования и смотрят, есть ли там опухолевые клетки. Пункция (т.е. прокол) делается специальной тонкой полый иглой. Жидкий костный мозг набирается в шприц либо из кости таза (врачи говорят о подвздошной кости), либо из грудной кости (врачи говорят о грудине). Детям более старшего возраста перед пункцией делают местную анестезию, то есть обезболивают то место, откуда будут брать костный мозг; иногда дополнительно дают лёгкий успокоительный препарат (врачи говорят в этом случае о седации). Детям младшего возраста в некоторых ситуациях может потребоваться кратковременный наркоз.
рентген		метод диагностики по снимкам, в котором используются рентгеновские лучи для получения изображений органов или определённых частей органов.
саркомы мягких тканей		это группа самых разных злокачественных заболеваний, которые начинаются в мягких тканях, например, в соединительной ткани, в жировой и в мышечной ткани, или в ткани периферических нервов. Саркомы мягких тканей составляют примерно 7% из всех видов рака у детей и подростков. Самым частым видом в этой группе опухолей у детей является рабдомиосаркома.
симптом		признак болезни, как болезнь проявляется
сцинтиграфия скелета	костей	метод диагностики ядерной медицины, по его снимкам в детской онкологии можно найти или исключить метастазы в костях. При обследовании пациенту вводят раствор с радиоактивным индикатором технеций (в медицине принято его обозначать „99Тс“), он также содержит фосфатное соединение. Фосфор является естественным компонентом, из которого состоит костная ткань. Поэтому технеций в соединении с фосфатом скапливается больше всего в тех



	<p>костях, в которых интенсивнее обмен веществ. Специальная камера фиксирует подозрительные участки.</p>
ультразвуковое	<p>исследование. Метод диагностики по снимкам, при котором звуковые волны проникают в организм через кожу. На границе тканей и органов они отражаются, информация обрабатывается компьютером и переводится в изображение.</p>
химиотерапия	<p>в данном контексте: использование медикаментов (химиопрепараты, цитостатики), которые специфически препятствуют росту опухолевых клеток в организме.</p>
хромосомы	<p>носители наследственного материала, т.е. генетической информации клетки. Хромосомы являются частью ядра клетки, которые состоят прежде всего из дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и белков (так называемые гистоны). Их строение и количество зависят от специфики вида живого организма. Организм человека содержит 46 хромосом (23 пары).</p>
цитостатик	<p>препарат, который задерживает рост клеток. Может уничтожать абсолютно разные клетки, в особенности те, которые быстро делятся, влияя на их обмен веществ; может препятствовать росту клеток, или значительно его замедляет.</p>
ЦНС	<p>сокращение термина "центральная нервная система": состоит из головного и спинного мозга, за их пределами располагается периферическая нервная система. Как центральный орган, выполняющий функции интеграции, координации и регулирования, центральная нервная система обеспечивает обработку внешней информации через органы чувств, а также внутренней информации о раздражении (возбуждении), которая поступает из организма.</p>
эпидемиология	<p>это такая специальная научная область в медицине, которая занимается изучением вопросов, какие болезни встречаются, как часто, почему они возникают и как распространяются среди населения или у определённых групп населения.</p>