Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., ассистент Кадричева Т.Г.

Реферат

На тему: «Интраорбитальная ретинобластома у детей: современные походы к терапии»

Выполнила: врач-ординатор Моисеева А.М.

г. Красноярск, 2023 г.

**Список сокращений**

ДЗН – диск зрительного нерва

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ЗНО – злокачественное новообразование

ИВХ – интравитреальная химиотерапия

ЛТ – лучевая терапия

ПХТ - полихимиотерапия

РБ – ретинобластома

СИАХТ – селективная интраартериальная химиотерапия

RB1 – ген ретинобластомы

VEC - винкристин, этопозид, карбоплатин.

**Введение в проблему**

Ретинобластома является наиболее распространенным первичным внутриглазным злокачественным новообразованием у детей и составляет от 10 до 15 процентов случаев ЗНО в течение первого года жизни, почти всегда возникающее в возрасте до 5 лет. Не вылеченная ретинобластома — смертельное заболевание, однако, благодаря достижениям в лечении, выживаемость в современную эпоху составляет> 95 процентов. Своевременное направление к онкологу-офтальмологу и надлежащее лечение междисциплинарной командой необходимы для оптимизации выживаемости глаз и общей выживаемости.

РБ имеет нейроэктодермальное происхождение. Выделяют две формы заболевания – наследственную и спорадическую. Наследственная форма РБ обусловлена наличием герминальной мутации в одном из аллелей гена RB1, передающейся потомству по аутосомно-доминантному типу [2].

Большинство выявленных опухолей (70%) являются ненаследственными (спорадическими); остальные 30 представлены наследственно-обусловленной формой [8]. Ген ретинобластомы открыт одним из первых, это наиболее изученный ген-онкосупрессор. Он расположен на проксимальном отделе длинного плеча хромосомы 13q14.1, занимает 180 тыс. пар нуклеотидов геномной ДНК, состоит из 27 экзонов и экспрессируется в норме во всех клетках организма. Большинство спорадических и наследственных случаев заболевания обусловлены делецией в проксимальном участке длинного плеча хромосомы 13 [8].

Согласно «дфухударной» гипотезе А. Knudson, существует единый механизм возникновения наследственной и спорадической форм ретинобластомы, связанный с утратой или инактивацией обоих аллелей гена RB1. При аутосомно-доминантном типе один из генов RB1 на хромосоме 13 мутирует в зародышевых клетках. Вторая мутация гена RB1 на оставшейся хромосоме 13 должна произойти после рождения («два удара»), чтобы вызвать одностороннюю или двустороннюю ретинобластмоу. При спорадическом типе две соматические мутации гена-супрессора RB1 на хромосоме 13 происходят в раннем детстве и вызывают односторонние РБ [4,8].

Инактивация обоих аллелей RB1 (по одному от каждого родителя) обычно необходима для онкогенеза. Люди с наследственной ретинобластомой рождаются с одним вариантом RB1 во всех или во многих клетках; соматическая инактивация второго аллеля в развивающейся ткани сетчатки («второй удар») приводит к ретинобластоме, которая может быть односторонней, двусторонней или трехсторонней (двусторонняя ретинобластома плюс внутричерепная опухоль сходной гистологии).

В сравнении с унаследованными — большинство вариантов зародышевой линии RB1 возникают de novo (новые у пораженного человека), а не наследуются от родителей. Отрицательный семейный анамнез не может быть использован для исключения зародышевого варианта [4].

Существует дополнительный риск развития злокачественных новообразований, которые включают остеосаркому, саркому мягких тканей или злокачественную меланому[4].

Из всех случаев ретинобластом:

* 60% являются наследственными и обычно односторонними
* 15% - аутосомно-доминантные и имеют односторонний характер
* 25% - аутосомно-доминантные и двусторонние

Особенностью клинического проявления наследственных форм РБ является ранний возраст заболевания, двусторонность и многоочаговость поражения, мультицентрический характер роста опухоли с преобладанием экзофитных и смешенных форм. Заболевание может развиваться как одновременно в обоих глазах, так и последовательно. Не менее чем у 10-20% пациентов с наследственной формой РБ может отмечаться одностороннее поражение глаз, при этом у всех больных с двусторонней ретинобластомой заболевание всегда носит наследственный характер [8].

**Патоморфология ретинобластомы**

В гистологической структуре ретинобластома представляет собой злокачественную нейроэктодермальную опухоль, развивающуюся из нервных клеток эмбриональной сетчатки. Опухоль состоит из недифференцированных нейробластических клеток-ретинобластов, которые характеризуются гиперхромными ядрами, скудной цитоплазмой, большим числом митозом. Строма в опухоли отсутствует. В зависимости от степени дифференциации опухолевых клеток различают ретинобластому и ретиноцитому (весьма редкое, одностороннее или двустороннее доброкачественное новообразование сетчатки).

Ретинобластома состоит из мелких низкодифференцированных клеток, имеются обширные участки некроза. Различают два типа роста опухоли - эндофитный (стелящийся) и экзофитный [3]. При эндофитном росте происходит проминирование опухоли в стекловидное тело, нередко с формированием витреальных отсевов. При экзофитном росте опухоли происходит отслойка сетчатки с накоплением субретинальной жидкости, появлением субретинальных отсевов. Смешанный рост опухоли сочетает признаки первых 2х форм, т.е. характеризуется наличием клонов опухолевых клеток в стекловидном теле и в передней камере на фоне куполообразной отслойки сетчатки. При диффузном типе роста опухоль инфильтрирует все слои сетчатки, не формируя крупных узлов и кальцификатов, прорастая в передние отделы глаза, стимулируя воспалительные изменения и формируя псевдогипопион [3,8].

Для витального прогноза наиболее неблагоприятны экзофитный и смешанный рост опухоли, для возможности проведения органосохраняющего лечения – эндофитный. При распространении опухоли в сосудистую оболочку глазного яблока резко возрастает вероятность гематогенного метастазирования [8].

**Современные направления лечения**

Современные стратегии ранней диагностики и лечения ретинобластомы направлены на обеспечение возможности применения органосохраняющих методик. Общая пятилетняя выживаемость больных с интраокулярной ретинобластомой в настоящее время достигает 100% (Abramson D.H., Shields C.L., Jabbour P. etal.Metastatic deaths in retinoblastoma patients treated with intraarterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) worldwide. Int J RetinaVitreous. 2017;3:40.DOI: 10.1186/s40942-017-0093-8). У 65–75% больных удается сохранить глазное яблоко и зачастую обеспечить адекватную зрительную функцию. Вместе с тем в случаях экстраокулярной экспансии ретинобластомы либо при массивном интраокулярном поражении (клиническая группа Е и часть глаз группы D) единственным методом радикального лечения остается энуклеация, в ряде случаев дополненная системным химиотерапевтическим воздействием и лучевой терапией (ЛТ). Основными задачами системной полихимиотерапии (ПХТ) являются так называемая «up-fronttherapy», или химиоредукция, — уменьшение размеров опухоли перед этапом локального контроля, а также профилактика развития регионарных и отдаленных метастазов.

Цели лечение ретинобластомы [1]:

* Ликвидация болезни для предотвращения смертности
* Спасение глаза, если это делается без риска для жизни ребенка
* Сохранение зрения в максимально возможной степени
* Предотвращение поздних осложнений, особенно последующих новообразований

Для детей с ретинобластомой доступны различные варианты лечения, в том числе несколько методов лечения, сохраняющих глобус и зрение. Терапевтические варианты первой линии включают селективную интраартериальную химиотерапию (СИАХТ), системную химиотерапию, радиоактивные бляшки (брахитерапия I-125) и энуклеацию. Дополнительные методы лечения включают криотерапию, лазерную фотоабляцию и интравитреальное введение химиотерапевтических препаратов. В современную эпоху дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) используется редко, за исключением определенных ситуаций [1]. Выбор первоначальной линии лечения зависит от размера, локализации и латеральности опухоли, наличие или отсутствие стекловидного тела или субретинальныхотсевов, возраст пациента и прогноз для зрения.

Обычно для характеристики степени заболевания и оценки вероятности спасения глазного яблока используют международную классификацию внутриглазной ретинобластомы и 8-е издание TNM Американского объединенного комитета по раку (Таблица 1)[1,2,5,8]:

Таблица 1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группа | Описание | Особенности |
| А | **Очень низкий риск**: глаза с небольшими дискретными опухолями вдали от критических структур. | Опухоль ≤3 мм в базальном размере или толщине, расположенные не ближе, чем 1,5 мм от диска зрительного нерва (ДЗН) и 3 мм от центральной ямки. |
| В | **Низкий риск**: глаза с дискретной опухолью сетчатки любого размера и локализации без инсеминации в стекловидное тело или субретинальную ткань | Опухоль >3 мм в базальном размере или толщине, или любое из следующего: Расположение макулы ≤3 мм до фовеолы Юкстапапиллярное расположение ≤1,5 мм до диска  Прозрачная субретинальная жидкость ≤3 мм от края |
| С | **Умеренный риск**: глаза с дискретными опухолями сетчатки любого размера и локализации с очаговым отсевом в стекловидное тело или субретинальным | Субретинальным обсеменение менее, чем в 3 мм от опухоли, с возможным наличием жидкости в субретинальном пространстве более 3 мм и менее 6 мм от основания опухоли. |
| D | **Высокий риск**: глаза с массивными недискретными опухолями и/или диффузными инфильтрациями в стекловидное тело или субретинальную ткань. | Множественные разнокалиберные опухолевые отсевы 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. |
| E | **Очень высокий риск**: глаза, анатомически или функционально разрушенные опухолью. | Обширнаяретинобластома или один из следующих признаков: Неоваскулярная глаукома Непрозрачные среды из-за кровоизлияния в переднюю камеру, стекловидное тело или субретинальное пространство.Инвазия постламинарного зрительного нерва, сосудистой оболочки (> 2 мм), склеры, орбиты, передней камеры. Опухоль впереди передней части стекловидного тела, включая цилиарное тело или радужную оболочку Диффузная инфильтрирующая опухоль. |

**Клинические проявления**

Заболевание зачастую протекает бессимптомно и манифестирует, когда опухоль распространяется на центральную часть сетчатки или увеличивается в размерах, влияющих на зрение [2,8].

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 [2].

При прогрессирующей отслойке сетчатки зрение снижается вплоть до слепоты, однако выявить этот симптом у ребенка раннего возраста при банальном осмотре педиатра достаточно сложно. Косвенным проявлением потери зрения на глазу с ретинобластомой служит нарушение поведения ребенка, появление неуклюжести, немотивированные падения, столкновения с преградой, негативная реакция при попытке закрыть здоровый глаз [8].

Кроме этого, поздними симптомами заболевания являются: паралитический мидриаз (стойкое расширение зрачка и отсутствие световой реакции), возникающий вследствие вторичной отслойки сетчатки; гемофтальм – кровоизлияние в стекловидное тело; опухоли, распространяющейся до передних отделов стекловидного тела, рубеоз радужки (неоваскуляризация) 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 [2,3,8].

Алгоритм выбора первоначальной терапии у пациентов с впервые выявленной ретинобластомой [1].

Болезнь без метастазов.

Унилатеральная РБ в зависимости от группы:

**Группа А**: Лазерная фотокоагуляция, криотерапия, терапия радиоактивными бляшками.

**Группа В**: Лечение зависит от размера и локализации. Небольшие периферические опухоли могут быть вылечены при помощи локальной терапии (лазерная фотокоагуляция, криотерапия). В лечении больших и центральных опухолей может быть применена интраартериальная или системная химиотерапия.

**Группа С и D**:опции в лечении включают интраартериальную терапию, системную химиотерапию, интравитральную химиотерапию (В сочетании с СИАХТ).

**Для группы Е** лечение включает энуклеацию, адъювантную химиотерапию, радиотерапию для пациентов высокого риска.

Пациенты с билатеральной РБ:

**Один из глаз относится к группе А либо В** с сохранением макулы и сосочка, тогда как другой глаз обширно поражен опухолью: лазерная фотокоагуляция, криотерапия, терапия радиоактивными бляшками для наименее пораженного глаза; для второго глаза лечение включает интраартериальную терапию, системную химиотерапию, интравитральную химиотерапию, энуклеацию.

**Оба глаза имеют более чем А и В группу**: интраартериальная терапия, системная химиотерапия, интравитральная химиотерапия, энуклеация.

Болезнь с метастазами.

Лечение включает высокодозную химитерапию, также используется спасение аутологичными стволовыми клетками, но в настоящее время этот тип лечение является экспериментальным.

**Варианты лечения ретинобластомы**

Применение органосохраняющих методик стало прорывом в лечении интраокулярной ретинобластомы. Уже в 1997 г. схема VEC (винкристин, этопозид, карбоплатин) стала общепризнанным «золотым стандартом» благодаря фундаментальным проспективным исследованиям, показавшим возможность уменьшения размеров первичной опухоли более чем на 50% после применения системного лечения.

При ретинобластоме часто встречается рецидив внутриглазного заболевания [1]. Многие неудачи лечения или рецидивы можно лечить повторной лазерной фотокоагуляцией, криотерапией, брахитерапией бляшек или интравитреальной химиотерапией, в зависимости от размера, местоположения и предыдущего лечения в анамнезе. Однако более крупные рецидивы могут потребовать применения пероральных антикоагулянтов или дополнительных циклов системной химиотерапии для сохранения зрения. При больших рецидивах, когда прогноз для зрения неблагоприятный, обычно требуется вторичная энуклеация, чтобы предотвратить распространение болезни за пределы глаза. Многие центры используют СИАХТ с интравитреальной химиотерапией, если есть отсевы для лечения опухолей группы D. Сообщаемые показатели выживаемости с этой стратегией по всему миру составляют> 70%[1].

Не существует надежных молекулярных биомаркеров, позволяющих предсказать, какие глаза будут хорошо реагировать на химиотерапию, а какие с большей вероятностью не справятся с терапией и спровоцируют рецидив[1].

Высокий риск вторичного радиационно-индуцированного рецидива у пациентов с ретинобластомой привел к попыткам заменить лучевую терапию либо внутривенной химиотерапией (популяризированной в конце 1980-х годов), либо СИАХТ (популяризированной в середине 2000-х годов) в сочетании с местными консолидирующими мерами, такими как криотерапия, лазерная фотокоагуляция или локальная интравитреальная инъекция химиотерапевтических агентов. Ретинобластома является злокачественной опухолью, чувствительной к химиотерапии. Агенты, наиболее часто используемые для СИАХТ, включают мелфалан, карбоплатин и топотекан; для системной терапии используются различные схемы, чаще всего карбоплатин, винкристин, этопозид и топотекан.

**Суперселективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ)**

В попытке уменьшить системные побочные эффекты и доставить высокодозную локализованную химиотерапию к опухоли впервые были применена интраретриальная доставка химиотерапевтических агентов. В отличие от системной ПХТ, суперселективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) относится к методам локальной химиотерапии наряду с интравитреальной химиотерапией (ИВХ) и субконъюнктивальным введением химиопрепаратов. Первенство в разработке техники СИАХТ принадлежит японским исследователям T. Yamaneetal., которые в 2004 г. подробно описали методику проведения в общей сложности 563 процедур у 187 пациентов с интраокулярной ретинобластомой [5,8].

Эта процедура выполняется нейро- или эндоваскулярным хирургом. В настоящее время существуют два основных способа интраартериальной доставки лекарственных препаратов к опухоли сетчатки глаза:

1) микрокатетерная техника, которая заключается в суперселективной катетеризации с помощью микрокатетераглазной артерии или коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока с последующей инфузией химиопрепарата;

2) микробаллонная техника, при выполнении которой с помощью специального баллона-окклюдера производится временная остановка кровотока в бассейне ипсилатеральной внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной артерии с введением химиопрепарата проксимальнее баллона, что создает условия для селективного попадания лекарства в сосуды глаза без риска его выброса в сосуды мозга [6,8]. Канюлю вводят через бедренную артерию и продвигают к устью глазной артерии. Затем пульсирующим образом доставляется в глазную артерию в течение приблизительно 30 минут. Процедура проводится под общей анестезией, а назальный деконгестант обычно впрыскивается в ноздрю на стороне лечения, чтобы отвести кровь от слизистой оболочки носа и уменьшить местные побочные эффекты. Успешная СИАХТ требует высокой степени специализированного хирургического мастерства и должна выполняться в центрах, имеющих опыт проведения этой процедуры [1].

Выбор в качестве химиотерапевтического агента мелфалана основывался на сведениях о высокой чувствительности к нему культуры клеток ретинобластомы. Мелфалан - противоопухолевое средство алкилирующего типа, производное азотистого иприта. Мелфалан в терапевтических дозах при системной терапии высокотоксичен, однако при селективном внутриартериальном введении благодаря своей высокой эффективности и короткому периоду полувыведения может быть безопасно использован в качестве основного химиотерапевтического агента [6]. Доза препарата варьировала в диапазоне от 5 до 40 мг. Автором была определена оптимальная доза мелфалана — 7,5 мг, обладавшая наибольшей эффективностью и удовлетворительным профилем токсичности [5]. При запущенных формах ретинобластомы с обсеменением стекловидного тела описаны случаи совместного введения мелфалана с топотеканом, а также с добавлением карбоплатина, что обосновывает его использование при резистентных и рецидивных формах ретинобластомы, не чувствительных к монотерапии мелфаланом [6]. Имеются сообщения об успешном последовательном введении алкилирующего агента в обе глазные артерии одному ребенку в случае двусторонней ретинобластомы (тандемная терапия).

Обычно считается, что по сравнению с системной химиотерапией, которая редко излечивает внутриглазную ретинобластому сама по себе, СИАХТ могут достигать более высоких концентраций препарата в глазу и, следовательно, теоретически имеют потенциал для увеличения показателей излечения при запущенных заболеваниях. Однако важно отметить, что системная химиотерапия обычно сочетается с местными консолидирующими методами (криотерапия, фотокоагуляция, интравитреальное введение химиопрепаратов), что повышает показатели излечения. В систематическом обзоре и метаанализе, который включал 12 серий случаев, в которых сообщалось об исходах у 655 пациентов (747 глаз), получавших СИАХТ, спасение глазного яблока было достигнуто в 66% случаев (Yousef YA, Soliman SE, Astudillo PP, etal.Intra-arterialChemotherapyforRetinoblastoma: A SystematicReview. JAMA Ophthalmol 2016). Коэффициент сохранения глазного яблока составил 86 % в глазах с менее запущенным заболеванием (т. е. группы A, B и C) по сравнению с 57 % при запущенном заболевании (т. е. группы D и E). Местные побочные эффекты внутриартериальной химиотерапии могут включать отек век, птоз, выпадение ресниц, дисфункция экстраокулярных мышц, отсроченное кровоизлияние в стекловидное тело, потенциальная слепота из-за стеноза или окклюзии глазной артерии, центральной артерии сетчатки или ответвления артерии сетчатки, хориоретинальная атрофия, васкулопатия глазных, хориоидальных сосудов и сосудов сетчатки, и облучение (от рентгеноскопии). Системные побочные эффекты включают аллергию на йод, риск ишемии и геморрагического инсульта, угнетение функции костного мозга. Кроме того, могут возникать неблагоприятные вегетативные кардиореспираторные реакции (бронхоспазм) [1].

**Интравитральная химиотерапия**

С 2013 г. интравитреальная химиотерапия заняла свою нишу в лечении у пациентов в достаточно сложных и нередко сомнительных в плане сохранения глаз ситуациях, особенно при двусторонней ретиноблатсоме [8]. Интравитреальная химиотерапия обычно используется в сочетании с пероральными антикоагулянтами или системной химиотерапией для лечения рецидивирующих или рефрактерных зерен РБ стекловидного тела, и в этих условиях показатель успеха приближается к 100%[1]. Исторически его использование было ограничено из-за опасений потенциальной диссеминации опухоли после интравитреального проникновения. Однако методы повышения безопасности (например, использование малых объемных доз, снижение внутриглазного давления перед инъекцией с помощью парацентеза, обработка места инъекции криотерапией, орошение поверхности глаза) по существу устранили любой риск распространения опухоли. Оптимальная доза и потенциальная токсичность этого метода лечения еще полностью не выяснены, тем не менее, он был чрезвычайно успешным в лечении обсеменения стекловидного тела и, кроме того, в предотвращении ДЛТ у этих детей из группы риска [1,5]. Основным показанием для применения этой методики является наличие опухолевых отсевов в стекловидное тело, однако ИВХ используется только в комбинации с системной химиотерапией и методами локального воздействия, а также в случае уверенного контроля над первичным опухолевым очагом. Процедура ИВХ представляет собой инъекцию мелфалана в дозе от 20 до 40 мкг тонкой иглой 32 G в стекловидное тело через конъюнктиву, склеру и pars plana ресничного тела, выполняемую под общей анестезией. Кратность инъекций варьирует от 3 до 8 с оптимальным интервалом в 7–10 дней и напрямую зависит от размеров отсевов (пылевидные, сферические либо облаковидные) и динамики процесса. Ответом на лечение может быть либо полное исчезновение отсевов, либо конверсия их в кальцификаты или аморфные массы неправильной, несферической формы [5,8].

**Системная химиотерапия**

Системная химиотерапия может применяться в следующих случаях[1]:

* У пациентов с небольшими опухолями, которые воздействуют на центральную ямку, чтобы уменьшить опухоль перед проведением фокальной терапии.
* У пациентов с большими опухолями и двусторонним поражением, для спасения глазного яблока и уменьшения опухолей, которые слишком велики для изолированной местной терапии.
* У младенцев раннего возраста (т. е. <3 месяцев) в качестве «переходной терапии», чтобы дать ребенку время вырасти до размера, позволяющего успешно катетеризировать артерию для СИАХТ.
* Для адъювантного лечения после энуклеации у пациентов с высоким риском метастазирования (т. е. микроскопические остатки на срезе зрительного нерва или склеры или при наличии других патологических факторов риска).
* Для лечения трехсторонней ретинобластомы и метастатического заболевания.

Наиболее распространенные препараты для СХТ включают карбоплатин, винкристин и этопозид, вводимые примерно каждые 28 дней в течение от трех до шести циклов (в зависимости от групповой классификации).

**Криотерапия и лазерная фотокоагуляция**

Криотерапия и/или лазерная фотокоагуляция могут использоваться для лечения небольших опухолей (<6 мм в диаметре и <3 мм толщиной) и могут использоваться в сочетании с химиотерапией. Если эти местные методы эффективны, пролеченная опухоль обычно регрессирует в течение шести недель, хотя это может занять больше времени. Осложнения этих методов включают транзиторную серозную отслойку сетчатки, регматогенную отслойку сетчатки (особенно при криотерапии), визуально значимую окклюзию сосудов сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, тракцию сетчатки и преретинальный фиброз[1].

**Радиоактивные бляшки**

Терапия радиоактивными бляшками (брахитерапия I-125) заключается в прикреплении радиоактивных бляшек - офтальмоаппликаторов к склере у основания опухоли. Локальное облучение ретинобластомы насчитывает более чем 50-летнюю историю применения и относится к числу наиболее ранних органосохраняющих методик. Показанием к применению брахитерапии являются рецидивы опухоли при неэффективности других методов лечения, ее применяют в качестве второй линии после химиотерапии, а также сочетают с другими локальными методами лечения [5]. Доза облучения составляет приблизительно от 40 до 45 Гр, доставляемая на верхушку опухоли. Используются аппликаторы 125I и аппликаторы 106Ru + 106R [6].Основываясь на ретроспективных данных, терапия бляшек обеспечивает контроль над опухолью примерно в 80% опухолей и наиболее эффективна при небольших опухолях без осеменения в стекловидное тело или субретинальную ткань ([Shields CL, Shields JA, Cater J, etal.Plaqueradiotherapyforretinoblastoma: long-termtumorcontrolandtreatmentcomplicationsin 208 tumors. Ophthalmology 2001; 108:2116.](https://www.uptodate.com/contents/retinoblastoma-treatment-and-outcome/abstract/76)).

**Энуклеация**

Энуклеация - Энуклеация обычно показана при [1]:

* Одностороннее заболевание, при котором имеется большая опухоль и ограниченный зрительный потенциал.
* Слепые, болезненные глаза.
* Опухоли, которые распространяются на зрительный нерв
* Для рецидива после органосохраняющего лечения лечения при плохом визуальном прогнозе (вторичная энуклеация).
* Большинство односторонних РБ группы E и некоторые односторонние РБ группы D требуют энуклеации.

Кроме того, энуклеацию часто проводят при вторичной глаукоме, плохом обзоре глазного дна с предполагаемой активной опухолью (например, из-за кровоизлияния в стекловидное тело) или инвазии передней камеры глаза. Потенциальные осложнения энуклеации включают непреднамеренную перфорацию склеры с высеванием опухолевых клеток в орбиту. После энуклеации проводят адъювантную системную химиотерапию. Операцию следует выполнять быстро, но в то же время крайне деликатно во избежание гематогенного диссеминирования. Пересечение зрительного нерва во время энуклеации производится на расстоянии не менее 15 мм от заднего полюса глазного яблока. В ближайшие 5–7 дней после операции следует приступить к глазному протезированию. Подбор постоянного глазного протеза осуществляется в течение 6 недель после энуклеации [5,8]. Орбитальный имплантат (обычно из гидроксиапатита или пористого полиэтилена, хотя некоторые хирурги предпочитают непористые силиконовые имплантаты) устанавливается во время энуклеации. После заживления вышележащей конъюнктивы (примерно через шесть недель) окулист может установить протез. Миграция или обнажение имплантата являются известными осложнениями и учащаются во время химиотерапии. Дети, перенесшие энуклеацию по поводу ретинобластомы, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет рецидива орбиты в течение двух лет после операции.

**Дистанционная лучевая терапия**

Дистанционная лучевая терапия - ДЛТ была оригинальным методом лечения ретинобластомы с сохранением глазного яблока. Однако в современную эпоху он используется редко, за исключением определенных «спасательных» ситуаций. Из-за отсроченного онкогенного потенциала лучевой терапии у пациентов с ретинобластомой внутривенная химиотерапия, СИАХТ и фокальная терапия заменили ДЛТ в качестве основного органосохраняющего лечения ретинобластомы[1].

**Заключение**

Контроль над ретинобластомой является сложным процессом, требующим мультидисциплинарного подхода, сочетающего лекарственные, хирургические и лучевые методы. Основная цель врача сегодня состоит не только в спасении жизни ребенка, но и в сохранении глазного яблока как функционирующего органа зрения. Анализ результатов различных исследований показывает, что проблема лечения детей с ретинобластомой не является окончательно решенной. Целенаправленная доставка химиопрепарата в глаз путем селективной интраартериальной химиотерапии показала многообещающие результаты, в том числе при использовании метода в самостоятельном варианте без системной поддержки. Работы зарубежных авторов показывают, что данный способ лечения обеспечивает повышение выживаемости, увеличение количества сохраненных глаз и улучшение качества жизни, однако каждый случай ретинобластомы требует индивидуального подхода. Повышенный интерес к этому виду лечения требует дальнейшего углубленного изучения и систематизации для обеспечения безопасности и повышения эффективности лечения.

Список литературы:

1.Jesse L Berry, Evelyn A Paysse, Alberto S Pappo, Carrie Armsby Retinoblastoma: Treatment and outcome. Literature review. 2023. Источник: Uptodate.com

2.Клинические рекомендации: Интраокулярнаяретинобластома у пациентов детского возраста. Источник: nodgo.org

3. 1.Jesse L Berry, Evelyn APaysse, Alberto S Pappo, Carrie Armsby Retinoblastoma: Retinoblastoma: Clinical presentation, evaluation, and diagnosis.Literature review. 2023. Источник: Uptodate.com

4. Jesse L Berry,Jaclyn A Biegel, Anne Slavotinek, Jennifer S Tirnauer, Carrie Armsby, Sonali ShahGene test interpretation: RB1. Literature review. 2023. Источник: Uptodate.com

5.Иванова С.В., Кулева С.А., Садовникова Н.Н. и др. Ретинобластома. Часть 2. Принципы терапии интраокулярной ретинобластомы. Клиническая офтальмология. 2020;20(4):197–203.

6.Погребняков И.В. Селективная интраартериальная химиотерапия (СИАХТ) при лечении детей с интраокулярнойретинобластомой. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (1): 64–71.

7.Мартынов Л.А., Матинян Н.В., Белоусова Е.И., Летягин И.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Жизнеугрожающие осложнения при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой (ретроспективное когортное исследование). Онкопедиатрия. 2019;6(1):25–33.

8.Детская онкология: учебник для ординаторов / под ред. М.Ю. Рыкова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 480 с.