

132. **Shields C. L.** Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma / C. L. Shields, J. A. Shields, P. De Potter, S. Khetarpal // *Ophthalmology*. — 1996. — Vol. 103. — P. 1642–1650.
133. **Shields C. L.** Transpupillary Thermotherapy for Choroidal Melanoma / C. L. Shields, J. A. Shields // *Curr Opin Ophthalmol*. — 1999. — Vol. 10. — P. 197–203.
134. **Shields C. L.** Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term Visual outcome in 1106 consecutive patients / C. L. Shields, J. A. Shields, J. Cater // *Arch Ophthalmol*. — 2000. — Vol. 118. — P. 1219–1228.
135. **Shields C. L.** Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or = 8-mm thick) in 354 consecutive patients / C. L. Shields // *Ophthalmology*. — 2002. — Vol. 109. — P. 1838–1849.
136. **Shields C. L.** Clinical features of small choroidal melanoma / C. L. Shields, J. A. Shields // *Curr. Opin. Ophthalmol*. — 2002. — Vol. 13. — № 3. — P. 135–141.
137. **Stoffelns B. M.** Primary transpupillary thermotherapy (TTT) for malignant choroidal melanoma / B. M. Stoffelns // *Acta Ophthalmol. Scand*. — 2002. — Vol. 80. — № 1. — P. 25–31.
138. **Stoffelns B. M.** Kinetics of indocyanine green (ICG) and clinical use for enhancement of transpupillary thermotherapy (TTT) in hypopigmented small choroidal melanomas / B. M. Stoffelns // *Klin. Mbl. Augenheilk.* — 2004. — Bd. 221. — № 5. — S. 374–378.
139. Targeting TNF for therapy of rheumatoid arthritis / R. N Maini., M. Elliott, F. M. Brennan [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. — 1994. — Vol. 12. — Suppl. 11. — P. 63–66.
140. The effect of external eye irradiation on choroidal circulation / E. Midena, T. Segato, M. Valenti et al. // *Ophthalmology*. — 1996. — Vol. 103. — P. 1651–1660.
141. Transpupillary diode laser hyperthermia histopathology findings of eyes with melanoma and first clinical results / G. Langmann, R. Kleinert, J. Faulbom [et al.] // *Abstract. Retinologische Gesellschaft, Munchen, Germany*. June, 1996.
142. Transpupillary Thermotherapy for Choroidal Melanoma. Tumor Control and Visual Results in 100 Consecutive Cases / C. L. Shields, J. A. Shields, J. Cater [et al.] // *Ophthalmology*. — 1998. — Vol. 105. — P. 581–590.
143. Tumoricidal effect of hyperthermia by near infrared irradiation on pigmented hamster melanoma / J. G. Journee-de Korver, E. H. Verburg van der Mare, J. A. Oosterhuis [et al.] // *Lasers light Ophthalmol*. — 1992. — № 4. — P. 175–180.
144. **Wachter E.** Photons take Aim at Cancer / E. Wachter, M. Armas // *Biophotonics international*. — July/August, 1999. — P.10–43.

Поступила 16.12.2011  
Рецензент д-р мед. наук. С. И. Полякова

## В помощь практическому врачу

УДК 617.735–006:487–053.2(477)

### ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ІЗ ЗЛОЯКІСНОЮ ПУХЛИНОЮ СІТКІВКИ — РЕТИНОБЛАСТОМОЮ (ПРОТОКОЛ)\*

**Н. Ф. Боброва**, професор, **В. О. Науменко**, д-р мед. наук,

**Т. А. Сорочинська**, канд. мед. наук, **С. А. Троніна**,

**Г. М. Дембовецька**, канд. мед. наук

«ДУ Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»

Найбільш частим злоякісним новоутворенням в дитячому віці є ретинобластома (РБЛ), яка складає 89,3–98,2 % усіх внутрішньоочних пухлин у дітей і є причиною летальних ісходів від них в 1 % випадків /3, 5, 11, 13/. РБЛ розвивається з клітин ембріональної сітківки та виникає переважно в період від народження до п'яти років (90–95 %). Рівень захворюваності на ретинобластому в світі збільшився за останні 20 років вдвічі і складає 1 випадок на 10–16 тисяч народжених живими дітей [4, 7, 8, 9, 12].

За 15-річний період (1992–2006 рр.) в Україні на РБЛ захворіло 446 дітей (середньорічна кількість — 29,7±9,0). Середній рівень захворюваності дитячого населення віком від 0 до 14 років на РБЛ на 1 млн. відповідного населення в 1992–1996 рр. складав 1,5±0,5, а в 2005–2006 рр. — 6,8±0,9 (p<0,05), тобто відбулось зростання захворюваності в 4,5 рази [6]. За даними Центру медичної статистики МОЗ України захворюваність на злоякісні новоутворення ока та придаткового апарату в 2009 році складала 0,34 на 100000 дітей 0–14 років.

\* Протокол розглянутий і затверджений на засіданні Вченої Ради «ДУ Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України» (протокол засідання № 20 від 25.11.09р.)

© Н. Ф. Боброва, В. О. Науменко, Т. А. Сорочинська, С. А. Троніна, Г. М. Дембовецька, 2012

Аналіз звернення до дитячого відділення «ДУ Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова» в 2010 році дітей з різною очною патологією показав збільшення пацієнтів із злоякісними новоутвореннями ока у порівнянні з 2008 роком, що складає 6,3 % серед усіх очних захворювань. За останні 10 років в дитячому відділенні проліковано 235 дітей віком від 3 місяців до 8 років з РБЛ. Кількість первинно встановлених випадків РБЛ зростає від 17 у 2005 році до 31 у 2010.

Суттєві зміни відбуваються в лікуванні РБЛ. Якщо раніше єдиним методом лікування однобічної пухлини була енуклеція ураженого ока, а при двобічній локалізації для збереження кращого ока — наружна променева терапія, то в останні десятиріччя все більшу перевагу набувають методи органозберігаючого лікування — локальна та системна хіміотерапія (хеморедукція), кріо- та лазеркоагуляція, брахитерапія, транспупілярна термотерапія. Кожен з цих методів має свої переваги та недоліки і повинен використовуватись за показаннями.

**Загальний алгоритм діагностики та диференційної діагностики**

**Обстеження:**

1. Візометрія
2. Біомікроскопія
3. Офтальмоскопія з графічним зображенням пухлин на схемах очного дна в історії хвороби, по можливості — фото- та відеодокументація очного дна.
4. А- В ехографія з фотодокументацією зображень.
5. Комп'ютерна томографія, магнітно-резонансне сканування орбіти та мозку з залученням знімків.

**Обов'язкові лабораторні дослідження:**

1. Загальний аналіз крові
2. Цукор крові
3. Кров на RW
4. HBS — антиген
5. Загальний аналіз сечі
6. Кал на яйця гостриків

Консультації спеціалістів за показаннями:

педіатра, дитячих: онколога, невропатолога, нейрохірурга, отоларинголога, радіолога.

Диференційну діагностику проводять з доброякісними пухлинами сітківки (псевдоглиомаю — астроцитарною гамартомою, хворобою Коатса), токсоплазмозною грануломою, ретинопатією недоношених, персистуючою фетальною судинною сіткою та тяжким увейтом.

**Критерії диференційної діагностики:**

1. Клінічні — офтальмоскопічні ознаки вузлів пухлини сірого кольору в сітківці з новоутвореними судинами, можлива наявність кальцифікатів, розповсюдження клітин РБЛ у скловидне тіло. У 30 % випадків — підвищення внутрішньоочного тиску.

2. Ехографічні — виявлення об'ємного частіше негомогенного (середньої та високої ехогенності) субстрату на ділянці скловидного тіла, що має зв'язок з задньою стінкою очного яблука. Передньо- задній розмір ока нормальний у початкових стадіях захворювання, збільшений за наявності вторинної гіпертензії.

3. При комп'ютерному чи магнітно-резонансному дослідженні орбіт на ділянці очних яблук виявляються характерні для новоутворень ознаки.

Діагноз ретинобластоми виставляють за TNM-класифікацією (Т — пухлина, N — лімфовузли, М — метастаз) Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (1982) після огляду обох очей під загальним наркозом в умовах максимального мідріазу.

**Алгоритм лікування**

**1. Органозберігаюча терапія**

**1.1. Хіміотерапія**

1.1.1. Системна поліхіміотерапія — хеморедукція при T2– T4 стадіях ретинобластоми та T1 стадії при макулярній та парапапілярній локалізації за міжнародним протоколом Shields (1996) (Етопозид, Вінкрістин, Карбоплатин) для зменшення об'єму пухлини, стабілізації росту та запобігання екстраокулярного розповсюдження. Також при відмові батьків від енуклеції.

Хеморедукція проводиться курсами. 1 курс хеморедукції складається з двох днів, впродовж яких здійснюється внутрішньовенна інфузія хіміопрепаратів в онкогематологічному відділенні згідно з призначеннями лікаря-онкогематолога (дивись схему).

**Режим та дози хеморедукції (1 курс)**

Препарат	Режим (дні)		Дози (вік дітей)	
	I	II	До 36 міс.	Більше 36 міс.
Карбоплатин	X		18.6 мг/кг	560 мг/мІ
Етопозид	X	X	5 мг/кг	150 мг/мІ
Вінкрістин	X	X	0.05 мг/кг	1.5 мг/мІ

Перерва між курсами становить 3– 4 тижні. Кількість курсів — від 1 до 6 в залежності від ступеня регресу пухлини. Хеморедукцію припиняють при зменшенні розмірів пухлини до таких, коли можна перейти до локальних методів деструкції, при відсутності нових вогнищ РБЛ, при наявності значної системної побічної дії чи у разі відсутності ефекту після трьох курсів лікування.

Контроль кожні 3– 4 тижні:

- офтальмологічний під наркозом (офтальмоскопія + УЗ-сканування)
- клінічний + УЗ-сканування внутрішніх органів
- лабораторний (загальний аналіз крові та сечі, біохімічні показники)

МРТ головного мозку 1 раз у 6 місяців при двобічних РБЛ, 1 раз у 12 місяців — при однобічних РБЛ.

Комплексний нагляд офтальмолога, педіатра, анестезіолога, дитячого онколога.

Можливі ускладнення системної хіміотерапії:

1. Нудота, блювання.
2. Лейкопенія.
3. Тромбоцитопенія.
4. Підвищення температури тіла.
5. Алопеція.
6. Периферична нейропатія.
7. Нефропатія.

1.1.2. Локальна хіміотерапія — інтравітреальне введення алкілюючого цитостатика в дозі 0,01 мг при T1– T3 стадії РБЛ з проривом пухлини та клонами в скловидному тілі, як альтернатива енуклеації [1, 2, 10].

Можливі ускладнення локальної хіміотерапії:

1. Гемофтальм.
2. Підвищення очного тиску.
3. Офускація скловидного тіла.
4. Крововилив в сітківку.
5. Крововилив в зоні ін'єкції.
6. Алергічна реакція.
7. Погіршення гостроти зору.

1.2. *Зовнішня променева терапія* (дистанційна телегамматерапія, опромінювання на лінійному прискорювачі).

Є альтернативою енуклеації. Показання до її проведення — РБЛ на єдиному оці при мультифокальному типі зростання чи при локалізації на голівці зорового нерва.

Можливі ускладнення зовнішньої променевої терапії:

1. Променевий опік шкіри.
2. Мадароз.
3. Післяпроменева атрофія м'яких тканин повік і орбіти, кісток орбіти.
4. Нейротрофічний кератит, ксероз рогівки, кон'юнктиви.
5. Гемофтальм, крововилив в сітківку.
6. Променева катаракта.
7. Підвищення внутрішньоочного тиску.
8. Лейкопенія, тромбоцитопенія.
9. Вторинні злоякісні пухлини в зоні опромінювання, частіше за все — остеогенна саркома.

### 1.3. Методи локальної деструкції пухлини

1.3.1. Фотокоагуляція (ксенонова лампа), лазерна коагуляція (діодна та аргонна) при промінності пухлини до 1,5 мм та діаметрі до 6 мм.

1.3.2. Транспупілярна термотерапія (ТТТ) при промінності пухлини до 3 мм та діаметрі до 6 мм.

Можливі ускладнення фото— чи лазерної коагуляції та ТТТ:

1. Пошкодження зіничного краю райдужки.
2. Ирит.
3. Гемофтальм.
4. Прорив пухлини в скловидне тіло.
5. Крововилив в сітківку.
6. Підвищення очного тиску.
7. Погіршення гостроти зору.

1.3.3. Брахітерапія при промінності пухлини до 4 мм та діаметрі до 15 мм.

Можливі ускладнення:

1. Хемоз кон'юнктиви
2. Місцева ексудативна реакція
3. Офускація скловидного тіла
4. Крововилив в сітківку
5. Частковий гемофтальм
6. Склеромаліяція
7. Вторинна дегенерація сітківки
8. Погіршення гостроти зору

1.3.4. Кріотерапія розташованої пре- чи екваторіально пухлини при промінності до 2 мм та діаметрі до 7 мм.

Можливі ускладнення:

1. Хемоз кон'юнктиви.
2. Місцева ексудативна реакція.
3. Офускація скловидного тіла
4. Крововилив в сітківку.
5. Частковий гемофтальм.
6. Склеромаліяція.
7. Вторинна дегенерація сітківки.
8. Погіршення гостроти зору

### 2. Ліквідаційна терапія.

#### 2.1. Енуклеація

Показання до енуклеації — ретинобластома стадій T3– T4 з розповсюдженням пухлини майже на всю порожнину скловидного тіла або при наявності вторинних ускладнень — тотального воронкоподібного відшарування сітківки, вторинної глаукоми, гемофтальму; значна інвазія скловидного тіла, інвазія зорового нерва. Важливо, щоб перетин зорового нерва здійснювався на відстані 10–15 мм від очного яблука. Для підвищення абластики перетинання зорового нерва здійснюється за допомогою електричної зварки.

Можливі ускладнення енуклеації:

1. Кровотеча.
2. Нагноїння.
3. Розходження швів.
4. Післяопераційний птоз.
5. Анофтальмічний синдром.

Обов'язкове гістологічне дослідження видаленого ока у лабораторії патогістології для верифікації діагнозу ретинобластоми та виявлення наявності інвазії оболонки ока та зорового нерва.

При наявності інвазії ретинобластоми:

- по зоровому нерву
- до решітчастої пластини — додаткове лікування не показане;
- до межі хірургічного перетину — зовнішня променева терапія (СД 38– 40 Гр), 1 курс хеморедукції (карбоплатин 18,6 мг/кг ваги + етопозид 5 мг/кг+ вінкрисдин 0,05 мг/кг ваги);
- за межу хірургічного перетину — зовнішня променева терапія (СД 38– 40 Гр), 2 курси хеморедукції + курс ад'ювантної поліхіміотерапії (він-

крістин 0,05 мг/кг 1 + циклофосфан 30 мг/кг — в/в 1 раз на 3 тижні на протязі 1 року);

— в судинну оболонку — курс ад'ювантної поліхіміотерапії (вінкристин 0,05 мг/кг 1 + циклофосфан 30 мг/кг — в/в 1 раз на 3 тижні на протязі 1 року).

— епісклеру — зовнішня променева терапія (СД 38–40 Гр), 2 курси хеморедукції (карбоплатин 18,6 мг/кг ваги + етопозід 5 мг/кг + вінкристин 0,05 мг/кг ваги), курс ад'ювантної поліхіміотерапії (вінкристин 0,05 мг/кг 1 + циклофосфан 30 мг/кг — в/в 1 раз на 3 тижні на протязі 1 року).

При наявності екстрабульбарного розповсюдження проводиться видалення пухлинного вузла та навколишніх орбітальних тканин (м'язів, жирової клітковини, орбітальної частини зорового нерва) з подальшою зовнішньою променевою терапією та поліхіміотерапією.

### 2.2. Екзентерація орбіти

Показанням для проведення екзентерації орбіти є значний екстрабульбарний ріст пухлини, рецидив пухлини в орбіті після раніше проведеної енуклеації.

Можливі ускладнення екзентерації:

1. Кровотеча.
2. Нагноїння.
3. Асиметрія лицьового скелету.

В післяопераційному періоді обов'язково проводять зовнішню променевою терапію та поліхіміотерапію.

### Схема лікування ретинобластоми

Лікування ретинобластоми є комплексним із залученням усіх вищеперахованих лікувальних заходів в залежності від розміру та локалізації пухлини.

Первинним лікуванням двобічної ретинобластоми Т2–Т3 стадій на гіршому оці є поліхіміотерапія — хеморедукція за міжнародним протоколом Shields (1996), яка проводиться до зменшення пухлини до розмірів, що є придатними до локальних методів деструкції.

**Т1 моно— чи білатеральна ретинобластома** → локальна деструкція вогнищ пухлини (*лазер-, кріокоагуляція, ТТТ, брахітерапія*)

**Т2— Т3а моно— чи білатеральна ретинобластома** → локальна + системна ПХТ (хеморедукція) ± локальна деструкція вогнищ пухлини (*лазер-, кріокоагуляція, ТТТ, брахітерапія*)

**Т3—Т4 монолатеральна ретинобластома** → Енуклеація

**Т3—Т4 білатеральна ретинобластома** → Хеморедукція → вторинна енуклеація гіршого ока → подальше лікування кращого ока з залученням *локальної та системної ПХТ (хеморедукції), локальної деструкції пухлини, зовнішньої променевої терапії*

### Алгоритм реабілітації

За відсутності ефекту лікування при монолатеральній ретинобластомі показана енуклеація ока з

системним контролем здорового ока кожні 3 місяці в перші два роки, кожні 6 місяців до п'яти років, кожен рік після п'яти років. При відсутності ефекта лікування при білатеральній ретинобластомі гірше око належить видаленню з продовженням комплексного лікування кращого ока з урахуванням локалізації та параметрів пухлини. При відсутності ефекта лікування, підозрі на розповсюдження пухлини по зоровому нерву та в судинну оболонку, появи клонів у куті передньої камери ока, крововиливів в скловидному тілі, які погіршують офтальмоскопічний контроль за станом пухлини, по життєвим показникам виконують енуклеацію єдиного ока.

### Критерії якості лікування:

Збереження життя, збереження ока, деструкція пухлинного вогнища, збереження залишкового зору.

### Алгоритми первинної, вторинної і третинної профілактики

Профілактичний огляд окулістом усіх новонароджених з обов'язковою офтальмоскопією сітківки при максимальному мідріазі:

- у пологовому будинку
- у віці 2, 6 місяців, 1, 1.5, 2 роки;

При підозрі на захворювання РБЛ — негайне направлення дитини до спеціалізованого стаціонару для комплексного обстеження та лікування

Проведення органозберігаючого лікування обумовлює динамічний нагляд за пацієнтами кожні 3–4 тижні з проведенням під загальною анестезією:

— офтальмоскопічного контролю обох очей з максимальним мідріазом, визначення кількості вогнищ пухлини, появи чи ні нових вогнищ, їх локалізації, розмірів (площі та промінності) в динаміці, наявності кальцифікатів, крововиливів, фіброзних змін, клонів в скловидному тілі. Документація шляхом графічного зображення на схемах очного дна в історії хвороби, за допомогою фото— чи відеореєстрації,;

— ультразвукового сканування з вимірюванням розмірів — площі та промінності виявлених новоутворень, фотореєстрацією зображень.

Необхідне порівняння офтальмоскопічної картини та сканографічних зображень з попередніми, визначення динаміки розвитку пухлинного процесу — стабілізація, регрес чи прогресування, та в залежності від цього — подальшого лікування за встановленими критеріями.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Боброва Н. Ф., Сорочинская Т. А. Комбинированная (интравитреальная и внутривенная) полихимиотерапия в системе органосохранного лечения ретинобластомы // Офтальмологический журнал. — 2011. — № 2. — С. 38–44.
2. Боброва Н. Ф., Сорочинская Т. А., Суходоева Л. А. Локальная химиотерапия ретинобластом // Сборник науч трудов науч. — практич конф по офтальмохирургии с междунар участием Восток — Запад. Уфа, 2011. — С. 374–376

3. **Бровкина А. Ф.** Ретинобластома // Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва / Под ред. **Шамшиновой А. М.** — М.: Медицина, 2001. — С. 360–371.
4. **Бровкина А. Ф.** Современная концепция лечения ретинобластомы. // Вестник офтальмол. — 2005. — № 2. — С. 48–51.
5. **Поляков В. Г., Менткевич Г. Л., Ушакова Т. Л.** и др. Новые технологии лечения детей с местно распространенной локализованной метастатической и рецидивной ретинобластомой // Материалы VIII Рос. Онкол. Конгресса. — М., 2004. — С. 168–169.
6. **Риков С. О.** Клінічні рекомендації та проект медичного стандарту організації лікування дітей хворих на ретинобластоми // Бібліотека «Здоров'я України», 2009. — С. 214–234
7. **Саакян С. В.** Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 200С.
8. **Benz M. S., Scott I. U., Murray T. G.** et al. Complications of systemic chemotherapy as treatment of retinoblastoma. //Arch Ophthalmol. — 2000. — Vol.118. — P.577–578.
9. **Epstein J., Shields C., Shields J.** Trends in the management of Retinoblastoma: Evaluation of 1196 consecutive eyes during 1974 to 2001// J. Ped. Oophthal & Stabismus. — 2003. — V.40. — № 4. — P. 196–203.
10. **Kaneko A., Suzuki S.** Eye—Preservation Treatment of Retinoblastoma with Vitreous Seeding // Japanese Journal of Clinical Oncology. — 2003. — Vol.33. — P.601–607.
11. **Liu L., Krailo M., Reaman G., Bernstein L.** Surveillance, epidemiology and end results Childhood Cancer Linkage Group. Childhood cancer patients' access to cooperative group cancer programs: a population—based study // Cancer. — 2003. — Mar.1. — Vol.97, N 5. — P. 1339–1345.
12. **Seregard S.** Management of retinoblastoma in Sweden // Joint Congress of SOE/AAO. — 2007. — Course 2.
13. **Shields C.** Overview of retinoblastoma management // Abstr. book of X ICOO. — Amsterdam, 2001. — P. 190–193.
14. **Shields C., De Potter P., Himelstein B.** et al. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma //Arch Ophthalmol. — 1996. — Vol.114. — P.1330–8.

### ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В ПРОТОКОЛІ

МРТ — магнітно—резонансна томографія  
ПХТ — поліхіміотерапія  
РБЛ — ретинобластома  
СД — сумарна доза  
ТТТ — транспупілярна термотерапія  
УЗ — ультразвук

