

Ретинобластома с экстраокулярным ростом по зрительному нерву: клинический случай

Т.Л. Ушакова^{1,2}, А.С. Волкова³, Т.В. Горбунова¹, О.В. Горовцова¹, И.С. Долгополов¹,
Е.В. Михайлова¹, Т.Р. Панфёрова¹, И.В. Глеков^{1,2}, В.Г. Поляков^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

Актуальность. Ретинобластома (РБ) — редкая внутриглазная опухоль преимущественно детского возраста. Число научных работ и исследований, посвященных экстраокулярной РБ с распространением по зрительному нерву (ЗН), ограничено. В литературе отсутствует единое мнение о месте и методе хирургического этапа лечения у пациентов с распространением опухоли по ЗН. **Описание клинического случая.** В статье представлен клинический случай пациента в возрасте 5 лет 1 месяц с экстраокулярной РБ, инфильтрирующей ЗН. Одноэтапная последовательная прехиазмальная резекция ЗН с энуклеацией глаза была выполнена после 3 курсов полихимиотерапии. В послеоперационном периоде проведены лучевая терапия и адъювантная химиотерапия (ХТ). От высокодозной ХТ было решено воздержаться. Срок наблюдения без признаков заболевания с момента окончания лечения составил 6,5 года.

Заключение. Ввиду отсутствия достаточного опыта лечения пациентов с экстраокулярной РБ, обусловленного небольшим количеством наблюдений в данной области онкологии не только в России, но и за рубежом, нам представлялось интересным продемонстрировать данный клинический случай с акцентом на хирургическом этапе лечения, который, по нашему мнению, положительно повлиял на исход заболевания.

Ключевые слова: онкоофтальмология, детская онкология, ретинобластома, зрительный нерв, клинический случай

Для цитирования: Ушакова Т.Л., Волкова А.С., Горбунова Т.В., Горовцова О.В., Долгополов И.С., Михайлова Е.В., Панфёрова Т.Р., Глеков И.В., Поляков В.Г. Ретинобластома с экстраокулярным ростом по зрительному нерву: клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):83–92.

Retinoblastoma with extraocular extension on the optic nerve: the case report

T.L. Ushakova^{1,2}, A.S. Volkova³, T.V. Gorbunova¹, O.V. Gorovtsova¹, I.S. Dolgoplov¹,
E.V. Mikhailova¹, T.R. Panferova¹, I.S. Glekov^{1,2}, V.G. Polyakov^{1,2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St.,

Moscow, 125993, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;

1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Retinoblastoma (Rb) is a rare intraocular tumor, which predominantly occurs in young children. The number of scientific studies and research, dedicated to extraocular Rb with extension on the optic nerve is limited. There is no uniform opinion on how to choose place and method on the surgical phase of treatment for patients with tumor's extension on the optic nerve.

Description of the case report. The article presents the clinical case of extraocular Rb with extension on the optic nerve in a patient at the age of 5 years 1 month. After 3 courses of polychemotherapy a one-stage sequential operation was performed, namely, prechiasmal resection of the optic nerve with eye enucleation. Radiation therapy and adjuvant therapy was carried out in the postoperative period. It was decided to abstain from performing high-dosed chemotherapy. The disease-free observation period from the end of treatment is 6.5 years.

Conclusion. In view of the lack of sufficient experience in treating patients with extraocular Rb, due to the small number of studies in this section of oncology, we were interested to present this clinical case with an emphasis on the surgical stage which has positively influenced the outcome of the disease.

Key words: ocular oncology, pediatric oncology, retinoblastoma, optic nerve, case report

For citation: Ushakova T.L., Volkova A.S., Gorbunova T.V., Gorovtsova O.V., Dolgoplov I.S., Mikhailova E.V., Panferova T.R., Glekov I.S., Polyakov V.G. Retinoblastoma with extraocular extension on the optic nerve: the case report. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):83–92.

Информация об авторах

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии РМАНПО, e-mail: ushtat07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-код: 2065-8779

А.С. Волкова: студент РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 15ofoctober@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>
Т.В. Горбунова: к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: wasicsol@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687
О.В. Горовцова: врач-офтальмолог отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: o25091977@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-код: 1606-1039
И.С. Долгополов: д.м.н., главный научный сотрудник отделения трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: irdolg@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9777-1220>, SPIN-код: 4312-9786
Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263
Т.Р. Панфёрова: к.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: tizmailova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-код: 3869-7993
И.В. Глеков: д.м.н., заведующий отделением радиологическим НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии РМАНПО, e-mail: igor_glekov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2279-7263>, SPIN-код: 9595-8107
В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим № 1, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии РМАНПО, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Information about the authors

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

A.S. Volkova: student of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: 15ofoctober@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: wasicsol@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-code: 9740-3687

O.V. Gorovtsova: Ophthalmologist Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: o25091977@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-код: 1606-1039

I.S. Dolgoplov: Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher Bone Marrow Transplantation Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irdolg@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9777-1220>, SPIN-код: 4312-9786

E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

T.R. Panferova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tizmailova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-код: 3869-7993

I.S. Glekov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Radiological Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: igor_glekov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2279-7263>, SPIN-код: 9595-8107

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Surgery Department No. 1, Advisor to the Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Вклад авторов

Т.Л. Ушакова: участие в концепции лечения, разработка дизайна статьи, сбор информации, формирование статьи и ее написание, литературное редактирование, составление резюме

А.С. Волкова: сбор информации, подготовка обзора тематической литературы, участие в формировании статьи, перевод резюме

Т.В. Горбунова: подготовка демонстрационных материалов

О.В. Горовцова: участие в офтальмологическом этапе операции, сбор информации, формирование протокола операции, подготовка иллюстративного материала

И.С. Долгополов: участие в концепции лечения

Т.Р. Панфёрова и Е.В. Михайлова: подготовка и описание иллюстративного материала

И.В. Глеков: участие в концепции лечения

В.Г. Поляков: участие в концепции лечения, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

T.L. Ushakova: participation in the concept of treatment, article design development, the collection of information, the formation of the article and its writing, literary editing, composing a resume

A.S. Volkova: collecting information, preparing a review of subject literature, participating in the formation of an article, translating a resume

T.V. Gorbunova: preparation of demonstration materials

O.V. Gorovtsova: participation in the ophthalmological stage of the operation, information collection, formation of the operation protocol, preparation of illustrative material

I.S. Dolgoplov: participation in the treatment concept

T.R. Panferova and E.V. Mikhailova: preparation and description of illustrative material

I.V. Glekov: participation in the treatment concept

V.G. Polyakov: participation in the concept of treatment, article design development, scientific editing of the article

Благодарность

Коллектив авторов выражает огромную благодарность врачу-нейрохирургу, к.м.н. Р.Г. Фу, практиковавшему в 2012 г. в НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, за блестяще проведенную им операцию нашему пациенту, а также врачам-патологоанатомам: к.м.н. А.И. Павловской (НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина), д.м.н., профессору И.П. Хорошиловой-Масловой (НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца) и д.м.н., профессору А.Г. Талалаеву (Морозовская детская клиническая больница) за высококвалифицированную верификацию диагноза и предоставление иллюстративного материала.

Thanks

The team of authors is grateful to the neurosurgeon doctor, Cand. of Sci. (Med.) R.G. Fu, who practiced in 2012 at the Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Research Center for Oncology, for the operation he brilliantly performed for our patient, as well as for pathologists: Cand. of Sci. (Med.) A.I. Pavlovskaya (Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Research Center for Oncology), Dr. of Sci. (Med.), Professor I.P. Khoroshilova-Maslova (Scientific Research Center for Eye Diseases named after Helmholtz) and Dr. of Sci. (Med.), Professor A.G. Talalayev (Morozov Children's Clinical Hospital) for the highly qualified verification of the diagnosis and the provision of illustrative material.

Данное клиническое наблюдение в виде устного сообщения "The case of the combined surgical approach for extraocular retinoblastoma" было доложено на международной конференции International Society of Ocular Oncology 29.09.–03.10.2013, Cleveland (USA).

This clinical observation in the form of an oral report "The case of the combined surgical approach for extraocular retinoblastoma" was reported at the International Society of Ocular Oncology on 29.09.–03.10.2013, Cleveland (USA).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Актуальность

Ретинобластома (РБ) — генетически опосредованная злокачественная опухоль сетчатки глаза у детей раннего возраста. По объему опухолевой распространенности можно выделить интра- и экстраокулярные формы заболевания. До внедрения химиотерапии (ХТ) в практику врача-онколога лечение больных РБ было исключительно хирургическим. На сегодняшний день ввиду развития методов консервативной терапии, показания для первичной энуклеации значительно сузились. В современной литературе ограничено число исследований, посвященных экстраокулярной РБ с распространением по зрительному нерву (ЗН). Небольшое число работ посвящено хирургическому аспекту лечения экстраокулярной РБ, в особенности комбинированному операционному доступу, сочетающему нейрохирургический и офтальмологический этапы. Нам хотелось бы поделиться опытом лечения пациента с РБ с экстраокулярным распространением опухоли по ЗН и хорошим результатом, несмотря на крайне неблагоприятный прогноз для метастазирования в центральную нервную систему (ЦНС).

Клиническое наблюдение

В конце апреля 2012 г. родители обратили внимание на покраснение левого глаза у своего сына, рожденного в июне 2007 г. Обратились к врачу-офтальмологу по месту жительства, заподозрена катаракта. Пациент был направлен в глазную клинику г. Москвы, где установлен диагноз РБ левого глаза, откуда был направлен в нашу клинику (Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии, НИИ ДООГ) в связи с выявленным экстраокулярным распространением опухоли по ЗН.

Диагностические процедуры

При обращении в НИИ ДООГ зрительные функции левого глаза отсутствовали. При офтальмоскопии выявлен обширный интраокулярный опухолевый очаг,

представленный желтыми массами в виде конгломератов с кровоизлияниями, расположенный за хрусталиком (рис. 1). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) в левом глазу обнаружена опухоль размерами $24 \times 21 \times 16$ мм, с зонами кальцинации на участке $21 \times 21 \times 22$ мм, заполняющая большую часть левого глазного яблока. Стекловидное тело четко не определяется. Правый глаз, ЗН и ретробульбарное пространство без патологии.



Рис. 1. Пациент, 5 лет 1 месяц. Лейкокория слева при массивном росте РБ, достигающей задней капсулы хрусталика

Fig. 1. Patient, 5 years 1 month. Leukocoria on the left with massive growth of retinoblastoma reaching the posterior lens capsule

Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) орбит и головного мозга с внутривенным контрастированием демонстрировали субтотальное выполнение левого глаза опухолевым новообразованием. Интраорбитальная часть ЗН равномерно утолщена до 6 мм, интенсивно накапливает контраст. Распространения в окружающие ткани орбиты, ретробульбарное пространство не отмечено. Правая орбита и головной мозг без патологии (рис. 2). Учитывая экстраокулярное распространение опухоли по ЗН слева, пациенту проведено расширенное обследование: УЗИ органов брюшной

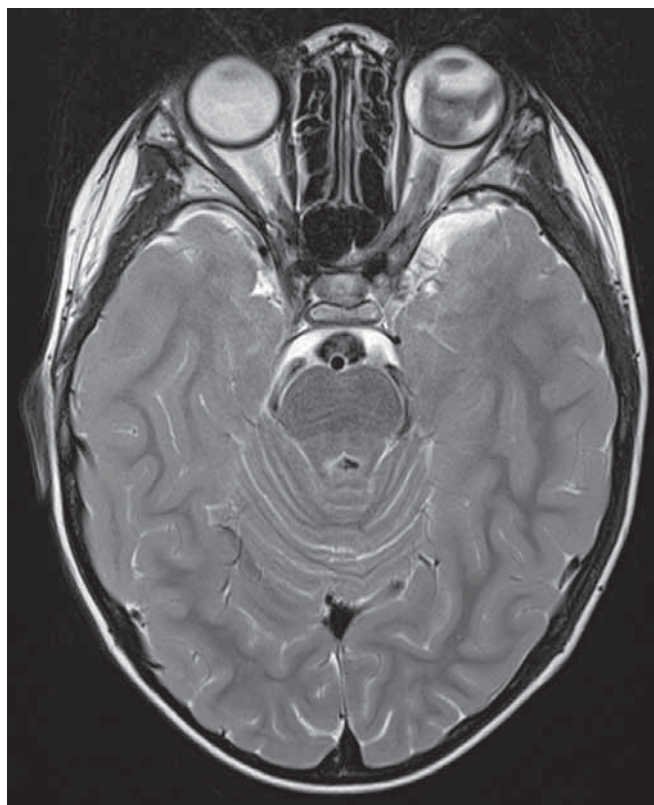


Рис. 2. Первичная МРТ орбит и головного мозга с внутривенным контрастированием: аксиальная проекция, на которой опухоль субтотально выполняет ОС, интраорбитальная часть ЗН равномерно утолщена до 6 мм и интенсивно накапливает контраст

Fig. 2. Primary MRI of orbits and the brain with intravenous contrasting: axial projection, on which the tumor subtotally performs OS, the intraorbital part of the optic nerve is uniformly thickened to 6 mm and intensively accumulates contrast

полости, лимфатических узлов (ЛУ) шеи и предушных областей, компьютерная томография органов грудной клетки, радиоизотопное исследование костей скелета, цитологическое исследование костного мозга и ликвора, по результатам которого метастазирования выявлено не было.

Клинический диагноз

На основании комплексного обследования пациента был сформулирован следующий клинический диагноз: РБ левого глаза с экстраокулярным распространением по ЗН. Стадия T4N0M0.

Лечение

Принимая во внимание распространение РБ за пределы глаза, пациент был включен в протокол лечения для РБ высокого риска. Контрольная МРТ (рис. 3) выполнена после 2 курсов системной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме: циклофосфан 400 мг/м² и этопозид 100 мг/м², дни введения 1, 2, 3, 4 и 5; карбоплатин 500 мг/м², день введения 5.

По сравнению с предыдущей МРТ отмечена положительная динамика в виде частичной регрессии опухоли в глазу, при этом сохранялись отеки оболочек и умеренное утолщение левого ЗН. УЗИ орбит также подтвердило уменьшение объема опухоли внутри левого глаза.



Рис. 3. МРТ орбит и головного мозга с внутривенным контрастированием после 2 курсов ПХТ, аксиальная проекция: сокращение опухоли ОС в размерах с 18 × 16 × 14 мм до 15 × 10 × 10 мм. Отек оболочек и умеренное утолщение левого ЗН сохраняются и при настоящем исследовании. При введении контрастного вещества выявляется физиологическое симметричное контрастирование обеих ЗН

Fig. 3. MRI of the orbits and the brain with intravenous contrasting after 2 courses of chemotherapy, axial projection: reduction of the OS tumor in size from 18 × 16 × 14 mm to 15 × 10 × 10 mm. Edema of the membranes and moderate thickening of the left optic nerve are preserved in the present study. With the introduction of a contrast agent, physiological symmetric contrasting of both optic nerves is detected

Учитывая сохранение утолщения интраорбитальной части ЗН, что могло свидетельствовать о наличии опухолевой инфильтрации, в целях повышения радикальности операции междисциплинарный консилиум в составе детских онкологов, радиологов и нейрохирургов принял решение о расширенном оперативном вмешательстве в объеме прехиазмальной резекции ЗН и энуклеации левого глаза после 3-го курса ПХТ.

Для доступа к интракраниальной части ЗН был использован один из вариантов субфронтального доступа, а именно — супраорбитальный доступ, разработанный J.A. Jane et al. в 1982 г. для подхода к опухолям орбиты или основания черепа [1].

Протокол операции

Операция была выполнена в следующей последовательности: отсечение левого ЗН на уровне хиазмы с использованием супраорбитального доступа, мобилизация и вывихивание интракраниальной его части в орбиту; энуклеация левого глаза с формированием опорнодвигательной культи и глазным протезированием.

Ход операции

Больной в лежачем положении с валиком под левое плечо, голова на жесткой фиксации системой типа Мейфилд, повернута вправо на 60 градусов (рис. 4).



Рис. 4. Больной в лежачем положении с валиком под левое плечо, голова на жесткой фиксации системой типа Мейфилд, повернута вправо на 60 градусов

Fig. 4. The patient is in a supine position with a roller under the left shoulder, the head is on a rigid fixation by a Mayfield-type system, turned to the right by 60 degrees

Полукруглый разрез кожи в лобно-височной области слева с переходом за среднюю линию. Кожно-мышечно-апоневротический лоскут отсепарован, обнажена лобная кость (рис. 5), выявлен супраорбитальный нерв, проходящий в супраорбитальном отверстии. Отверстие расширено и вскрыто, супраорбитальный нерв освобожден, взят на держалку (рис. 6). С помощью краниотома проведена костно-пластическая трепанация лобной кости размерами 4 × 6 см (рис. 7). Дополнительная резекция крыши орбиты с помощью бора до канала ЗН. Обнажена твердая мозговая оболочка, вскрыта полукруглым разрезом основанием к орбите (рис. 8). Под микроскопом индцированы анатомические структуры, ЗН, хиазма. Левый ЗН выделен на протяжении 1 см (рис. 9), коагулирован и пересечен в прехиазмальной области. С помощью алмазной фрезы вскрыт канал ЗН. ЗН верифицирован, и в рану выведена его интракраниальная часть (рис. 10),

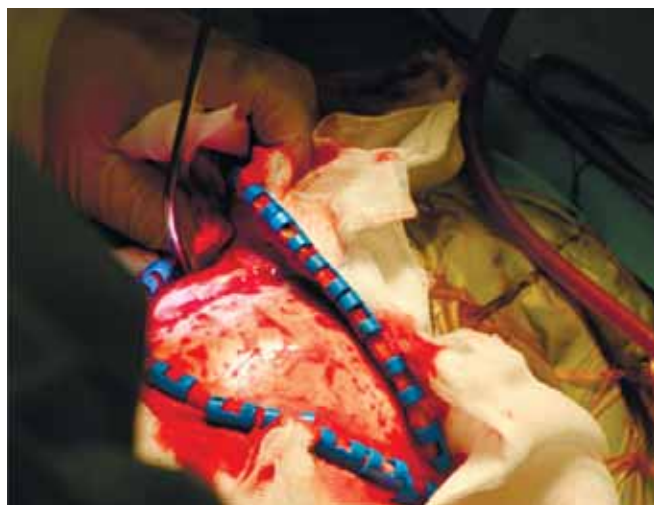


Рис. 5. Кожно-мышечно-апоневротический лоскут отсепарован, обнажена лобная кость

Fig. 5. The skin-muscle-aponeurotic flap is separated, the frontal bone is exposed



Рис. 6. Супраорбитальный нерв освобожден, взят на держалку

Fig. 6. The supraorbital nerve is released, taken to the holder

иссечена и отправлена на гистологию. В дальнейшем произведено рассечение фиброзного кольца и выведение в рану культи интракраниальной части ЗН. Контроль гемостаза. Твердая мозговая оболочка ушита герметично. Костный лоскут уложен на место и фиксирован (рис. 11). Послойное ушивание мягких тканей и кожи (рис. 12).

Энуклеация левого глаза

Круговой разрез конъюнктивы по лимбу (рис. 13), конъюнктива отсепарована. Глазные мышцы взяты на держалки. Глаз вывихнут из орбиты (рис. 14) и удален с отрезком ЗН длиной 1,5 см (рис. 15). Гемостаз. Прямые экстраокулярные мышцы сшиты попарно: верхняя с нижней и медиальная с латеральной. Наложен кисетный шов на субконъюнктиву и непрерывный на конъюнктиву. Интраоперационное глазное протезирование (рис. 16).

Асептическая давящая повязка на глаз и голову.

В результате анализа гистологических препаратов, изученных экспертами-патологоанатомами из



Рис. 7. С помощью краниотома проведена костно-пластическая трепанация лобной кости размерами 4 × 6 см

Fig. 7. Using a craniotome, osteoplastic trepanation of the frontal bone 4 × 6 cm in size was performed

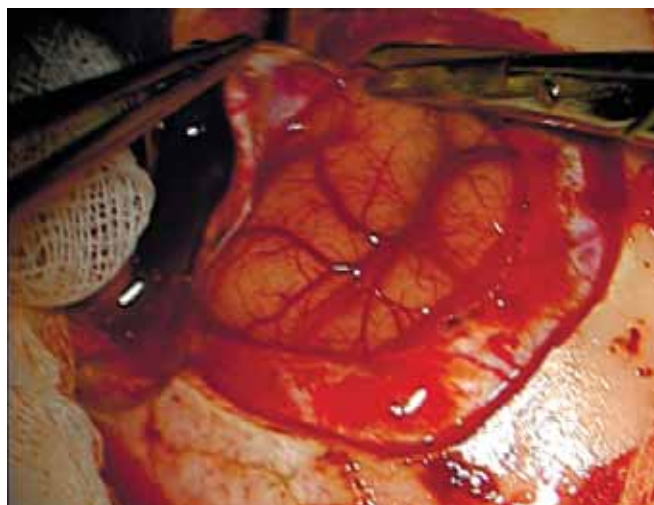


Рис. 8. Твердая мозговая оболочка вскрыта полукруглым разрезом основанием к орбите

Fig. 8. The dura mater is opened by a semicircular incision with the base to the orbit



Рис. 11. Костный лоскут уложен на место и фиксирован

Fig. 11. The bone flap is laid in place and fixed

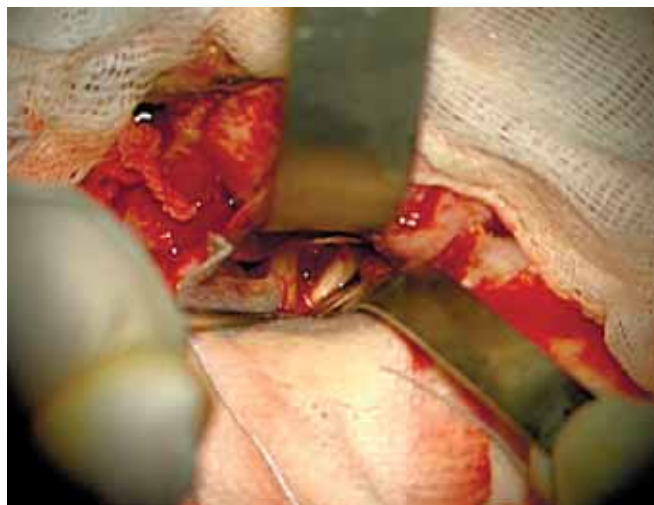


Рис. 9. Левый зрительный нерв выделен на протяжении 1 см

Fig. 9. The left optic nerve is highlighted for 1 cm



Рис. 12. Послойное ушивание мягких тканей и кожи. Под кожей оставлен активный субгалеальный дренаж

Fig. 12. Layer-by-layer suturing of soft tissues and skin. Active subgaleal drainage left under the skin

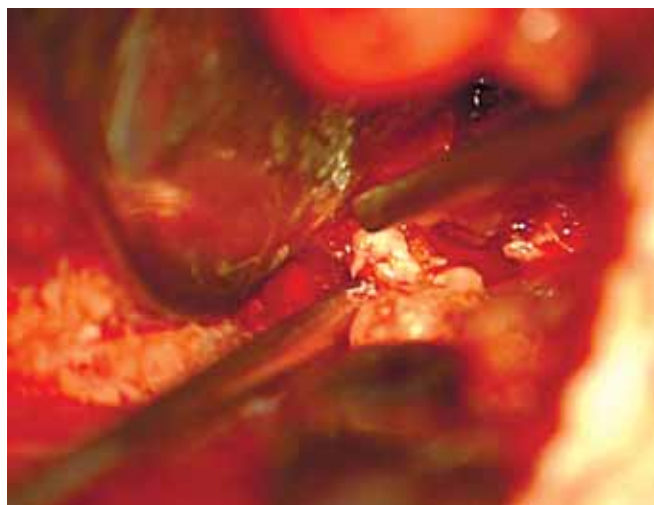


Рис. 10. Вскрыт канал зрительного нерва. Зрительный нерв верифицирован, и в рану выведена его интракраниальная часть

Fig. 10. The canal of the optic nerve is opened. The optic nerve is verified, and its intracranial part is removed into the wound

3 федеральных учреждений России (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца и Морозовской больницы), установлено, что в данном случае имеется внутриглазная опухоль, исходящая из сетчатки, представляющая РБ. Основной опухолевый узел расположен на крайней периферии глазного дна, сразу за радужкой. Опухоль состоит из мелких узелков, окруженных пролиферирующей глиальной тканью. На поверхности опухолевого узла определяется капсула (рис. 17). Обращает внимание активная импрегнация опухолевых элементов солями кальция и наличие выраженного апоптоза в опухолевых клетках (рис. 18), что свидетельствует о явлениях лечебного патоморфоза опухоли после 3 курсов ПХТ. Следствием этого также является заместительная пролиферация глиальной ткани (рис. 19), окружающей опухолевые узелки. Учитывая очаговые изменения ретинального пигментного эпителия, можно предположить начальную опухолевую



Рис. 13. Круговой разрез конъюнктивы по лимбу
Fig. 13. Circular section of the conjunctiva along the limb



Рис. 16. Интраоперационное глазное протезирование слева
Fig. 16. Intraoperative eye prosthetics on the left

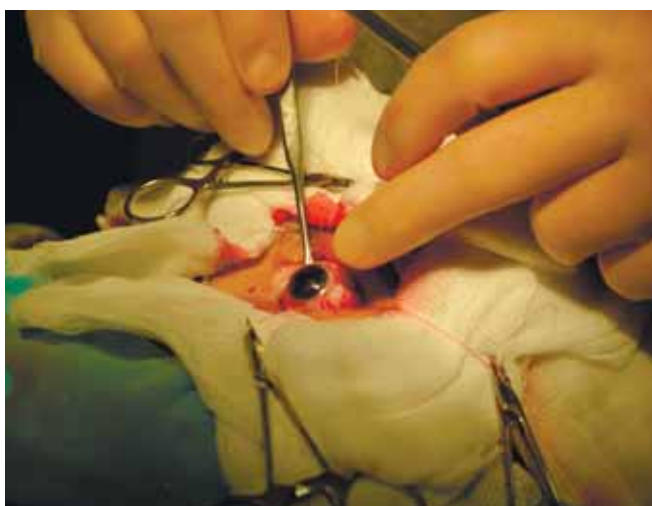


Рис. 14. Глаз вывихнут из орбиты
Fig. 14. Eye dislocated from orbit

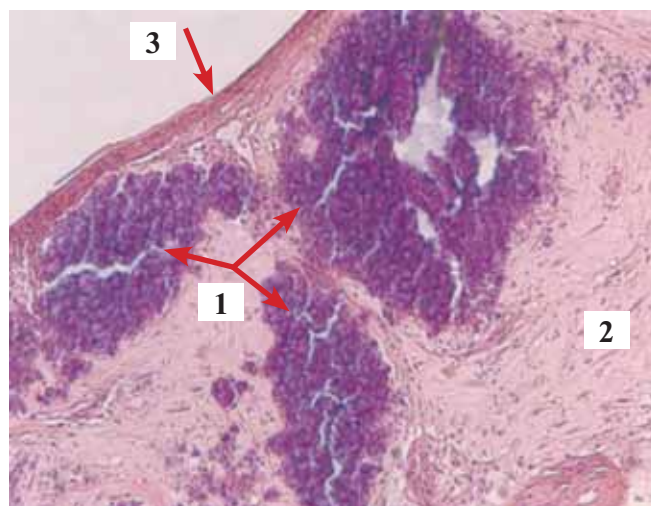


Рис. 17. Опухоль состоит из мелких узелков (1), окруженных пролиферирующей глиальной тканью (2). На поверхности опухолевого узла определяется капсула (3). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
Fig. 17. The tumor consists of small nodules (1) surrounded by proliferating glial tissue (2). On the surface of the tumor node, a capsule is determined (3). Stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$



Рис. 15. Глаз удален с отрезком зрительного нерва длиной 1,5 см
Fig. 15. Eye removed with a 1.5 cm length of optic nerve

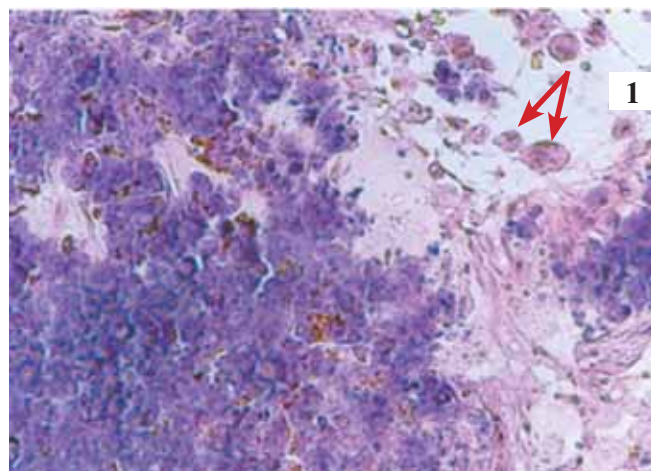


Рис. 18. Узелок опухоли с апоптозом в опухолевых клетках (1). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$
Fig. 18. Tumor nodule with apoptosis in tumor cells (1). Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$

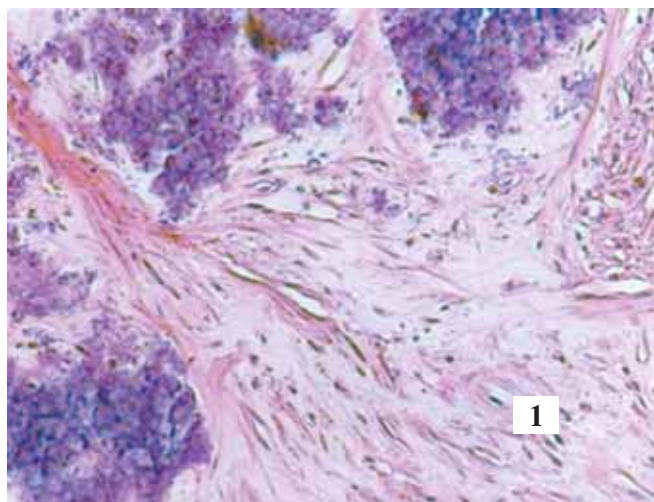


Рис. 19. Проллиферирующая глиальная ткань (1) между опухолевыми узелками. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 19. Proliferating glial tissue (1) between tumor nodules. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$

инфильтрацию хориоидеи, которая регрессировала под влиянием ПХТ и заместилась элементами фиброза. Выявленная заместительная реакция в виде массивного глиоза сетчатки не противоречит диагнозу РБ. ЗН без активных опухолевых элементов с участками отложения солей кальция и кристаллоподобных структур, линия резекции ЗН без патологии.

Мультидисциплинарный консилиум патологоанатомов, детских онкологов и радиологов принял во внимание не только данные о радикально выполненной операции — прехиазмальной резекции ЗН с энуклеацией глаза с гистологически подтвержденным выраженным лечебным патоморфозом после ПХТ, но и первичное распространение РБ по ЗН. Поэтому кроме продолжения адъювантной ХТ по прежней схеме в количестве 3 курсов была также рекомендована дистанционная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 50 Гр. По решению повторного консилиума после окончания адъювантной ПХТ проведение высокодозной ХТ с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток крови признано нецелесообразным, поскольку ребенок находился в полной ремиссии после суммарно 6 курсов ПХТ и максимального локального контроля. Высокоинтенсивная ХТ с использованием бусульфана и мелфалана не была бы способна профилактировать метастазы в ЦНС.

Лечение завершено в декабре 2012 г. Ребенок выписан под наблюдение врача-онколога по месту жительства. Ежегодно посещает поликлинику НИИ ДООГ.

Прогноз

Кроме TNM-классификации для пациентов с РБ может использоваться международная классификация IRSS, разработанная G. Chantada в 2006 г., которая используется в случае энуклеации глаза и/или экстрабульбарного распространения опухоли, в том числе метастатического [2].

Стадия 0. Пациенты, получающие консервативное лечение (используется дооперационная классификация).

Стадия I. Глаз энуклеирован, радикальное удаление опухоли подтверждено гистологически.

Стадия II. Глаз энуклеирован, микроскопически определяется резидуальная опухоль.

Стадия III. Регионарное распространение: а) опухолевое поражение орбиты; б) метастазы в предушных или шейных ЛУ.

Стадия IV. Метастатическая болезнь:

а) гематогенное метастазирование:

1. Единичное поражение органа. 2. Множественное поражение органов;

б) распространение на ЦНС:

1. Прехиазмальное поражение. 2. Очаги в ЦНС. 3. Лептоменингеальное распространение заболевания.

Данная классификация определяет прогноз для жизни и необходимую программу лечения. По представленной классификации IRSS сложно уточнить стадию болезни у нашего пациента, потому что опухолевая инфильтрация орбитальной части ЗН по данным МРТ распространялась до вхождения в канал ЗН (стадия IIIa) и на микроскопическом уровне теоретически могла распространяться интракраниально (стадия IVb1), что ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом. Тем не менее, в данном клиническом наблюдении прогноз можно расценивать как благоприятный. Такие результаты были достигнуты благодаря разработке индивидуального плана лечения. Благоприятный исход заболевания подтверждает и длительный срок наблюдения — 6,5 года. За время наблюдения не было выявлено признаков рецидива или вторичных злокачественных новообразований. Ребенок социально адаптирован, посещает учебное заведение.

Обсуждение

РБ — генетически опосредованная злокачественная опухоль сетчатки глаза у детей раннего возраста. Удельный вес РБ среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) детского возраста составляет 2,5–4,5 %, а среди злокачественных заболеваний глаз — 90–95 %. В 80 % случаев РБ диагностируется в возрасте до 3–4 лет [3, 4]. По распространенности опухоли можно выделить интра- и экстраокулярную формы заболевания. Согласно данным M. Nazeripour (2012), в развитых странах выживаемость пациентов с интраокулярной формой РБ достигла 99 % с 90 % вероятностью сохранения нормальной остроты зрения, по крайней мере, в одном глазу, что связано с ранней диагностикой заболевания, мультидисциплинарным подходом к лечению и тенденцией ухода от энуклеации глаза. В странах с доходом выше среднего выживаемость достигает 88 %, в странах с доходом ниже среднего — 40 %, что связано с низким уровнем экономического развития, отсутствием программ лечения больных РБ, поздней диагностикой и отказом родителей от лечения [5]. Число исследований, посвященных экстраокулярной РБ с распространением по ЗН, крайне ограничено, что может быть связано как

с относительно ранней диагностикой локальных форм РБ в развитых странах, так и с низкими диагностическими и лечебными возможностями в развивающихся странах, где чаще выявляются уже распространенные формы РБ. Многими исследователями доказано, что экстраокулярная форма РБ ассоциирована с плохим прогнозом. При экстраокулярной форме заболевания рекомендуются использование высокоинтенсивной ПХТ в целях уменьшения объема опухоли и проведение оперативного вмешательства в условиях абластики [6]. Выживаемость коррелирует со степенью распространения опухоли по ЗН, в сосудистую оболочку, экстрабульбарные ткани и с наличием метастазов [6–8]. До внедрения ХТ в практику врача-онколога лечение больных РБ было исключительно хирургическим. Сейчас показания для применения этого метода значительно сузились. В настоящее время первичная энуклеация может быть рекомендована пациентам при наличии одного и более факторов неблагоприятного прогноза для сохранения глаза и зрения: большие опухоли, занимающие более 2/3 объема глаза; опухоль достигает задней капсулы хрусталика; расположение опухоли в проекции цилиарного тела; субтрофия глаза; распространение опухолевых отсеков в переднюю камеру глаза; гемофтальм; гифема [9, 10]. С осторожностью следует рассматривать вопрос о выполнении энуклеации глаза в случае выраженного буфтальма и/или при накоплении контрастного вещества по ходу ЗН по данным МРТ, что не исключает его опухолевой инфильтрации. В таких случаях французская исследовательская группа по изучению РБ на первом этапе предлагает выполнять неоадьювантную ПХТ, т. е. подход к лечению должен быть как при экстраокулярной форме [11]. Исследователи приводят различные данные смертности: от 10 % при начальном поражении ЗН, до 78 % при обнаружении опухолевых клеток в крае его резекции [12]. При вовлечении в процесс ЗН необходимо решить вопрос оптимального оперативного доступа. Известно, что при стандартном проведении энуклеации нет полноценной возможности для удаления ЗН, пораженного опухолью [13]. Стандартная энуклеация не всегда может гарантировать достаточную длину резекции ЗН, чтобы в линии пересечения ЗН отсутствовали опухолевые клетки [12, 14]. Возникает проблема удаления ЗН достаточной длины. В таких случаях следует рассмотреть возможность проведения транскраниальной энуклеации или использования нейрохирургического/офтальмологического доступа, который позволяет пересечь инфильтрированный опухолью ЗН на уровне здоровой его части прехиазмально и удалить одним блоком вместе с глазом. Первые статьи с описанием такого доступа появлялись еще в 1944 г., когда группа ученых во главе с С.Е.Г. Shannon использовала субфронтальный доступ для удаления участка ЗН длиной 20 мм у пациента с РБ [15]. В то же время количество научных работ, посвященных комбинированному нейрохирургическому/офтальмологическому доступу, очень мало. Чаще всего такой доступ лишь упоминается в работах, посвященных лечению РБ с инфильтрацией ЗН, без подробного описания видов доступа, их предпочтительного использования, возможных осложнений и т. д. [11]. При опухолях, затрагивающих канал ЗН, верхнюю глазную щель предпочтителен классический птериональный доступ. Этот доступ стандартно применяют при опухолях, затрагивающих верхушку орбиты. Доступ обеспечивает хороший обзор области хиазмы, что позволяет выполнить полноценную прехиазмальную резекцию пораженного опухолью ЗН. Также используется субфронтальный доступ [16]. Н.С. Almarzouki описал удаление пораженной опухолью части ЗН эндоназально, однако средняя длина удаляемого нерва составляла $9,65 \pm 2,92$ мм, что говорит об ограниченных возможностях этого метода [17]. В нашем клиническом наблюдении мы хотели продемонстрировать хороший исход заболевания у пациента с экстраокулярным ростом РБ по ЗН при использовании в комбинированном лечении оперативного супраорбитального доступа [1] для прехиазмальной резекции ЗН с последующей энуклеацией глаза.

Заключение

Основываясь на опыте ведения пациентов с экстраокулярным распространением РБ, рекомендуется первичное обследование по следующему плану: офтальмологический осмотр на ретинальной камере, УЗИ орбит, ЛУ и мягких тканей шеи, ЛУ и органов брюшной полости, рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки, радиоизотопная диагностика костной системы и мягких тканей, цитологическое исследование спинномозговой жидкости и костного мозга. Результаты обследования помогают определить топику распространения опухолевого очага и возможного метастазирования, что определяет выбор тактики лечения. Операцию у пациентов с экстраокулярным распространением опухоли по ЗН рекомендуется проводить после неоадьювантной ПХТ для создания условий абластики. Расширенный объем операции в объеме прехиазмальной резекции ЗН и энуклеации глаза показан, когда стандартная энуклеация глаза не может обеспечить радикального удаления глаза с необходимым отрезком ЗН. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость и успешность мультидисциплинарного подхода в лечении данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jane J.A., Park T.S., Pobereskin L.H., Winn H.R., Butler A.B. The supraorbital approach: technical note. *Neurosurgery* 1982;11(4):537–42. PMID: 7145070.
- Chantada G., Doz F., Antoneli C.B., Grundy R., Clare Stannard F.F., Dunkel I.J., Grabowski E., Leal-Leal C., Rodríguez-Galindo C., Schwartzman E., Popovic M.B., Kremens B., Meadows A.T., Zucker J.M. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):801–5. doi: 10.1002/pbc.20606.
- Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2002. С. 315–328.
- Козлова В.М., Казубская Т.П., Соколова И.Н., Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Близнетц Е.А., Ушакова Т.Л., Михайлова С.Н., Любченко Л.Н., Поляков В.Г. Ретинобластома: диагностика и генетическое консультирование. *Онкопедиатрия* 2015;2(1):30–8. [Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Sokolova I.N., Alekseeva E.A., Babenko O.V., Bliznetz E.A., Ushakova T.L., Mikhaylova S.N., Lubchenko L.N., Polyakov V.G. Retinoblastoma: Diagnostics and Genetic Counseling. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2015;2(1):30–8. (In Russ.)].
- Naseripour M. “Retinoblastoma survival disparity”: The expanding horizon in developing countries. *Saudi J Ophthalmol* 2012;26(2):157–61. doi: 10.1016/j.sjopt.2012.02.003.
- Shiels C.L., Shields J.A., Baez K., Cater J.R., De Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994;73(3):692–8. doi: 10.1002/1097-0142(19940201)73:3<692::aid-cnrcr2820730331>3.0.co;2-8.
- Kaliki S., Tahiliani P., Mishra D.K., Srinivasan V., Ali M.H., Reddy V. Optic nerve infiltration by retinoblastoma. Predictive Clinical Features and Outcome. *Retina* 2016;36(6):1177–83. doi: 10.1097/IAE.0000000000000861.
- Chantada G., Fandino A., Casak S., Manzitti J., Raslawski E., Schwartzman E. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2003;40(3):158–61. doi: 10.1002/mpo.10249.
- Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы. Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» 2011;22(2):41–8. [Ushakova T.L. Modern approaches to the treatment of retinoblastoma. *Bulletin of the Federal State Budgetary Institution “N.N. Blokhin Russian Scientific Center” = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2011;22(2):41–8. (In Russ.)].
- Kaliki S. How to do an enucleation for retinoblastoma. *Community Eye Health* 2018;31(101):20–2. PMID: 29915465.
- Bellaton E., Bertozzi A.I., Behar C., Chastagner P., Brisse H., Sainte-Rose C., Doz F., Desjardins L. Neoadjuvant chemotherapy for extensive unilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003;87(3):327–9. doi: 10.1136/bjo.87.3.327.
- Magrann L., Abramson D.H., Ellsworth R.M. Optic nerve involvement in retinoblastoma. *Ophthalmology* 1989;96(2):217–22. doi: 10.1016/s0161-6420(89)32910-1.
- Sacks J.G., McLennan J.E. Transcranial enucleation for optic nerve tumor. *Neurosurgery* 1981;9(2):166–8. doi: 10.1227/00006123-198108000-00010.
- Honavar S.G., Manjandavida F.P., Reddy V.A.P. Orbital retinoblastoma: An update. *Indian J Ophthalmol* 2017;65(6):435–42. doi: 10.4103/ijo.IJO_352_15.
- Shannon C.E.G., Jaeger R., Forster F.M. The Combined Intracranial and Orbital Operation for Bilateral Retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1944;42:326–33. PMID: 16693356.
- Hassler W., Unsöld R., Schick U. Orbital Tumors: Diagnosis and Surgical Treatment. *Dtsch Arztebl* 2007;104(8):496–501.
- Almarzouki H.S., Bababeygy S.R., Berry J.L., Murphree A.L. Optic nerve length in enucleated specimens of retinoblastoma eyes: A surgical approach to retinoblastoma. *J AAPOS* 2011;15(1):e11. doi: 10.1016/j.jaapos.2011.01.043.

Статья поступила в редакцию: 18.09.2019. Принята в печать: 20.10.2019.

Article was received by the editorial staff: 18.09.2019. Accepted for publication: 20.10.2019.