

Расширенные хирургические вмешательства у детей с ретинобластомой при инвазии зрительного нерва

Т.Л. Ушакова^{1,2}, Е.А. Тузова³, А.Д. Шутова³, О.В. Горовцова¹, Т.Г. Гаспарян^{1,4}, А.Х. Бекашев¹, В.Г. Поляков¹⁻³

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; ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

Введение. Стандартная энуклеация глаза (ЭГ) не всегда может гарантировать достаточную длину резекции зрительного нерва (ЗН), чтобы опухолевые клетки не распространялись по ЗН до линии пересечения. Операционный доступ и объем хирургического вмешательства определяются распространением и локализацией опухоли, а также квалификацией операционной бригады.

Цель исследования — оценить роль расширенных хирургических вмешательств при распространении экстраокулярной опухоли на ЗН.

Материалы и методы. В исследование включены 9 пациентов с ретинобластомой (РБ) и макроинвазией ЗН при первичной визуализации на магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или микроморфологической инвазией линии резекции ЗН после ЭГ. Четыре из 9 пациентов получали лечение с использованием первичной/вторичной ЭГ, индукционной химиотерапии (ХТ) и высокодозной ХТ (ВДХТ), дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Пяти из 9 больных выполнены вторичные расширенные хирургические вмешательства: экзентерация орбиты ($n = 1$); костно-пластическая латеральная орбитотомия с преканальной резекцией ЗН ($n = 2$), в 1 случае в сочетании с ЭГ; субфронтальная краниотомия ($n = 1$) и орбитозигматическая краниотомия ($n = 1$) с прехиазмальной резекцией ЗН и ЭГ с адъювантной ДЛТ (исключая последний случай) и ХТ, без ВДХТ.

Результаты. Следует отметить, что общая выживаемость (ОВ) 5 пациентов с полной микроскопической резекцией (R0) после расширенных вторичных операций составила $75 \pm 0,217\%$ со средним сроком наблюдения $77,25 \pm 18,8$ мес, тогда как у 4 больных с R1 ($n = 4$) без вторичных расширенных операций с ВДХТ ОВ достигла лишь $50 \pm 0,25\%$ со средним сроком наблюдения $57 \pm 24,8$ мес.

Заключение. МРТ обязательна для первичной диагностики РБ, особенно когда есть риск распространения опухоли по ЗН. Вторичная операция с R0-резекцией положительно влияет на выживаемость. Необходимость адъювантной ДЛТ и ХТ после операции должна обязательно обсуждаться.

Ключевые слова: дети, ретинобластома, экстраокулярная форма ретинобластомы с инвазией зрительного нерва, высокодозная химиотерапия, расширенные операции с нейроофтальмологическим доступом

Для цитирования: Ушакова Т.Л., Тузова Е.А., Шутова А.Д., Горовцова О.В., Гаспарян Т.Г., Бекашев А.Х., Поляков В.Г. Расширенные хирургические вмешательства у детей с ретинобластомой при инвазии зрительного нерва. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):50–60.

Extended surgical interventions in children with retinoblastoma invasion into the optic nerve

T.L. Ushakova^{1,2}, E.A. Tuzova³, A.D. Shutova³, O.V. Gorovtsova¹, T.G. Gasparyan^{1,4}, A.Kh. Bekyashev¹, V.G. Polyakov¹⁻³

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; ⁴Scientific Center of Neurology of the Ministry of Education and Science of the Russia;

80 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Introduction. Standard eye enucleation (EE) may not always guarantee a sufficient length of resection of the optic nerve (ON) so that the tumor cells do not spread along the optic nerve at the intersection line. Surgical access and the scope of surgical intervention are determined by the spread and localization of the tumor, as well as the qualification of the operating team.

Purpose — to evaluate the role of extended surgical interventions in the spread of extraocular tumors on the ON.

Materials and methods. The study included 9 patients with retinoblastoma (RB) and macroinvasion of the ON during primary magnetic resonance imaging (MRI) and/or micromorphological invasion of the ON resection line after EE. 4 of the 9 patients were treated with primary/secondary EE, induction chemotherapy (CT) and high-dose CT (HDCT), radiation therapy (RT). 5 out of 9 patients underwent secondary extended surgical interventions: exenteration of the orbit ($n = 1$), osteoplastic lateral orbitotomy with precanal resection of the ON ($n = 2$) in combination with EE in one case, subfrontal craniotomy ($n = 1$) and orbitozygomatic craniotomy ($n = 1$) with prechiasmal resection of the ON and EE with adjuvant RT (excluding the latter case) and CT, without HDCT.

Results. It should be noted that the overall survival (OS) of 5 patients with complete microscopic resection (R0) after extended secondary operations was $75 \pm 0.217\%$ with an average follow-up period of 77.25 ± 18.8 months, while in 4 patients with R1 ($n = 4$) without secondary extended operations with HDCT reached only $50 \pm 0.25\%$ with an average follow-up period of 57 ± 24.8 months.

Conclusion. MRI is mandatory for the primary diagnosis of RB, especially when there is a risk of the tumor spreading through the ON. Secondary surgery with R0-resection has a positive effect on survival. The need for adjuvant RT and CT after surgery should be discussed.

Key words: children, retinoblastoma, extraocular retinoblastoma with optic nerve invasion, high-dose chemotherapy, extended operations with neuro-ophthalmic access

For citation: Ushakova T.L., Tuzova E.A., Shutova A.D., Gorovtsova O.V., Gasparyan T.G., Bekyashev A.Kh., Polyakov V.G. Extended surgical interventions in children with retinoblastoma invasion into the optic. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):50–60.

Информация об авторах

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

Е.А. Тузова: студентка лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: tuzovaelizaveta97@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7844-9858>

А.Д. Шутова: студентка лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: alexshutova12@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1814-6772>
О.В. Горовцова: врач-офтальмолог отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: o25091977@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-код: 1606-1039

Т.Г. Гаспарян: к.м.н., врач-нейрохирург нейрохирургического (онкологического) отделения НИИ клинической онкологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, научный сотрудник нейрохирургического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, e-mail: drkoko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0194-7645>, SPIN-код: 5198-5167

А.Х. Бекашев: д.м.н., врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим (онкологическим) отделением НИИ клинической онкологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: abekyashev@gmail.com

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 им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://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 named after Academician L.A. Durnov at 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

E.A. Tuzova: Student of the General Medicine Faculty at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: tuzovaelizaveta97@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7844-9858>

A.D. Shutova: Student of the General Medicine Faculty at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexshutova12@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1814-6772>

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; <https://orcid.org/0000-0001-5402-062X>, SPIN-code: 1606-1039

T.G. Gasparyan: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon Neurosurgical (Oncological) Department of Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Researcher of the Neurosurgical Department at Scientific Center of Neurology of the Ministry of Education and Science of the Russia, e-mail: drkoko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0194-7645>, SPIN-code: 5198-5167

A.Kh. Bekyashev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Neurosurgical (Oncological) Department of Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: abekyashev@gmail.com

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 named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

Вклад авторов

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

Е.А. Тузова, А.Д. Шутова: сбор информации, обзор публикаций по теме статьи, участие в формировании и написании статьи

О.В. Горовцова: ведение пациентов, сбор информации

Т.Г. Гаспарян, А.Х. Бекашев: участие в разработке концепции хирургического лечения, проведение нейрохирургического этапа лечения, сбор данных, научное редактирование статьи

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

Authors' contributions

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

E.A. Tuzova, A.D. Shutova: the collection of information, review of publications on the topic of the article, participation in the formation and writing of the article

O.V. Gorovtsova: patient management, the collection of information

T.G. Gasparayn, A.Kh. Bekyashev: participation in the concept of surgical treatment, conducting the neurosurgical stage of treatment, data collection, scientific edition of the article

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

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.

Введение

При односторонней местно-распространенной внутриглазной опухоли с полной утратой зрения энуклеация глаза (ЭГ) может быть единственным методом для установления диагноза и исключения злокачественной опухоли [1].

Главными диагностическими методами при инвазии зрительного нерва (ЗН) являются магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным (в/в) контрастированием и гистологическое исследование операционного материала после ЭГ. Также у таких пациентов следует проводить расширенное общеклиническое обследование, включающее в себя МРТ спинного мозга с в/в контрастированием, цитологическое исследование цереброспинальной жидкости и костного мозга, сцинтиграфию костей.

Кроме уточнения диагноза гистологическое исследование позволяет выявить факторы риска для возможного метастазирования: массивная инвазия хориоидеи, распространение опухоли в переднюю камеру глаза с инвазией цилиарного тела и радужки, опухоль левая инфильтрация капсулы хрусталика, инвазия ЗН с распространением опухоли за решетчатую пластинку, наличие опухоли в крае резекции ЗН и микроинвазия склеры и экстрасклеральный рост опухоли, что наиболее изучено при ретинобластоме (РБ) [2–6].

Число работ, посвященных диагностике и лечению пациентов с распространенной инвазией ЗН при РБ, весьма ограничено. При экстраокулярном распространении опухоли на орбитальный, а иногда и интракраниальный сегмент ЗН ЭГ не решает проблему радикальной операции. Инвазия ЗН — это фактор риска распространения опухоли на центральную нервную систему (ЦНС), в том числе лептоменингеально, что является основной причиной смерти у детей с односторонней РБ [3, 5]. В данной статье представлен опыт лечения пациентов с распространением РБ по ЗН, подтвержденным МРТ и/или гистологическим исследованием после операции.

Понимая, что лечение больных с экстраокулярной РБ требует мультидисциплинарного подхода, мы сконцентрировали внимание на различных видах расширенных оперативных вмешательств, которые, на наш взгляд, в некоторых случаях являются определяющими для прогноза заболевания.

Цель исследования — оценить роль расширенных хирургических вмешательств при распространении экстраокулярной опухоли на ЗН.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование вошли 9 пациентов с РБ с макроинвазией ЗН, выявленной на первичной МРТ, и/или микроморфологической инвазией ЗН после ЭГ. Все больные были зарегистрированы и получали лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ) в период с марта 2008 г. по июль 2020 г. Средний возраст пациентов

с РБ составил $36,7 \pm 5,9$ (12–65) месяца. Соотношение по полу — м:д = 2:1. Всем 9 больным в условиях НИИ ДООиГ проведены необходимые инструментальные и лабораторные методы диагностики согласно клиническим рекомендациям Минздрава России. Во всех случаях установлен диагноз односторонней РБ со следующими стадиями согласно международной классификации TNM (2018 г.): cT2вN0M0 — $n = 2$ (22,2 %), cT3вN0M0 — $n = 2$ (22,2 %), cT3сN0M0 — $n = 1$ (11,1 %), cT4a N0M0 — $n = 4$ (44,4 %). Не выявлено ни одного пациента с регионарным и/или отдаленным метастазированием. Следует отметить, что 6 из 9 больных (табл. 1, пациенты № 1–3, 5, 6 и 8) были направлены в НИИ ДООиГ из других учреждений с гистологически подтвержденной R1-линией резекции ЗН после ЭГ. Пациенты были разделены на 2 группы, характеристики которых представлены в табл. 1. У 4 из 9 больных программное лечение обязательно включало ВДХТ с аутотрансплантацией ПСКК, что наглядно представлено в табл. 1 и на рис. 1, 2. Пять из 9 пациентов пролечены без ВДХТ, но одним из этапов терапии у всех детей стали расширенные оперативные вмешательства различного объема: костно-пластическая латеральная орбитотомия с преканальной резекцией ЗН ($n = 2$), в 1 случае в сочетании с ЭГ; экзентерация орбиты ($n = 1$); орбитозигоматическая краниотомия с прехиазмальной резекцией ЗН ($n = 1$); субфронтальная краниотомия с прехиазмальной резекцией ЗН и ЭГ ($n = 1$). Трех из 5 больных ЭГ первично выполнена в других медицинских учреждениях (табл. 1, пациенты № 5, 6, 8). У 1 из 3 пациентов по данным МРТ была подтверждена инфильтрация культи орбитальной части ЗН. В 2 из 5 случаев больные первично консультированы в НИИ ДООиГ, где выявлены МРТ-признаки распространения опухоли по ЗН на разных уровнях: от 13 мм в 1 наблюдении и вплоть до хиазмы — во 2-м. Все 5 пациентов получили от 2 до 3 курсов ССЕ (карбоплатин, циклофосфамид, этопозид) перед расширенной операцией и от 1 до 3 курсов ССЕ в послеоперационном периоде, в сочетании с ДЛТ — у 4 из 5 больных (табл. 2).

Результаты

В результате выжили 6 из 9 больных (2 из группы 1: пациенты № 3 и 4; 4 из группы 2: пациенты № 6–9). У всех умерших причиной смерти стало прогрессирование заболевания в ЦНС.

Следует отметить, что у 3 из 9 больных (см. табл. 1, пациенты № 4, 7 и 9), которым первично не выполнена ЭГ в связи с МРТ-признаками экстраокулярного роста опухоли, только в 2 из 3 случаев (см. табл. 1, пациенты № 7 и 9) в гистологических препаратах после операций выявлен патоморфоз IV степени как в глазу, так и в отрезке ЗН с отсутствием жизнеспособных опухолевых клеток в крае резекции ЗН. Напротив, у пациента № 4 после выполнения стандартной ЭГ не достигнута R0-резекция, при этом патоморфоз IV степени отмечен только в глазу, а в ЗН —

Таблица 1. Характеристики пациентов с экстракулярной односторонней ненаследственной РВ (начало)*
Table 1. Characteristics of patients with extraocular unilateral nonhereditary RB (beginning)*

№ пациента: первичный – А, из другого медицинского учреждения после ЭГ – Б Patient number: primary – A, from another medical institu- tion after EE – B	Возраст, ког- да был выяв- лен первый клинический симптом, месяцы Age when the first clinical symptom was detected, months	Возраст, когда был установлен диагноз РВ, месяцы Age when RB was diagnosed, months	Пол (м – 1; д – 2) Gender (boys – 1; girls – 2)	Клиниче- ская стадия сTNM, 2018/ группа (A.L. Murphy, 2005) Clinical Stage сTNM, 2018/ group (A.L. Murphy, 2005)	Первич- ная ЭГ Primary EE	Гистологическое заключение после первичной ЭГ Histological conclusion after primary EE	Признаки высокого риска/схема лечения Signs of high risk/treatment regimen	Вторичная операция/ дата Secondary operation/ date	Гистологическое заключение после вторичной операции Histological conclusion after secondary surgery	Опухолевые клетки на ли- нии резекции ЗН «+»/«-» (итог) Tumor cells on the ON resection line «+»/«-» (total)	Прогрес- сирование от начала ХТ, мес Progression from the beginning of CT, months	Статус (жив/умер), срок от нача- ла ХТ, мес Status (alive/ dead), period from the beginning of CT, months
Группа 1. Программное лечение с ВДХТ и трансплантацией ПСКК Group 1. Programmed treatment with HDCT and transplantation of peripheral blood stem cells												
1/Б	Свечение зрачка, 4 “Glow” of the pupil, 4	32	1	T3c/E	02.02.2008	Массивная инвазия хориоидеи, инвазия склеры, цилиарно- го тела, радужки, передней камеры, линии резекции ЗН, парабубарной клетчатки, край резекции R1 Massive invasion of the choroid, invasion of the sclera, ciliary body, iris, anterior chamber, tumor resection line ON, parabolubar tissue, resection margin R1	Опухолевые клетки в крае резекции ЗН и в пара- бубарной клетчатке (см. рис. 1) Tumor cells at the margin of the ON resection and in the parabolubar tissue (see fig. 1)	–	–	+	7	Умер – мета- стазы в ЦНС, 8 Died – metastases in the central nervous system, 8
2/Б	Свечение зрачка, 7 “Glow” of the pupil, 7	23	2	T3в/E	04.03.2008	Инвазия линии резекции ЗН, край резекции R1 Invasion of the ON resection line, resection margin R1	Опухолевые клетки в крае резекции ЗН (см. рис. 1) Tumor cells at the margin of the ON resection (see fig. 1)	–	–	+	7	Умер – мета- стазы в ЦНС, 8 Died – metastases in the central nervous system, 8
3/Б	Снижение зрения, 59 Decreased vision, 59	65	2	T3в/E	01.12.2011	Инвазия линии резекции ЗН, край резекции R1 Invasion of the ON resection line, resection margin R1	Опухолевые клетки в крае резекции ЗН (см. рис. 1) Tumor cells at the margin of the ON resection (see fig. 1)	–	–	+	–	Жив, 107 Alive, 107

Таблица 1. Характеристики пациентов с экстраокулярной односторонней ненаследственной РБ (продолжение)*
Table 1. Characteristics of patients with extraocular unilateral nonhereditary RB (continuation)*

№ пациента: первичный – А, из другого медицинского учреждения после ЭГ – Б Patient number: primary – А, from another medical institu- tion after EE – В	Возраст, ког- да был выяв- лен первый клинический симптом, месяцы Age when the first clinical symptom was detected, months	Возраст, когда был установлен диагноз РБ, месяцы Age when RB was diagnosed, months	Пол (м – 1; д – 2) Gender (boys – 1; girls – 2)	Клиниче- ская стадия сTNM, 2018/ группа (A.L. Murphree, 2005) Clinical Stage сTNM, 2018/ group (A.L. Murphree, 2005)	Первич- ная ЭГ Primary EE	Гистологическое заключение после первичной ЭГ Histological conclusion after primary EE	Признаки высокого риска/схема лечения Signs of high risk/treatment regimen	Вторичная операция/ дата Secondary operation/date	Гистологическое заключение после вторичной операции Histological conclusion after secondary surgery	Опухолевые клетки на ли- нии резекции ЗН «+»/«-» (итор) Tumor cells on the ON resection line «+»/«-» (total)	Прогрес- сирование от начала ХТ, мес Progression from the beginning of CT, months	Статус (жив/умер), срок от начала ХТ, мес Status (alive/dead), period from the beginning of CT, months
4/А	Покрасне- ние глаза, 9 Redness of the eye, 9	12	1	T4a/E	–	–	Буфтальм, деформа- ция заднего полюса глаза (см. рис. 2) Buphthalmos, deformation of the posterior pole of the eye (see fig. 2)	ЭГ 23.03.2016 EE 23.03.2016	Массивная ин- вазия хориоидеи, инвазия склеры, цилиарного тела, радужки, передней камеры, линии резекции ЗН. Па- томорфоз в глазу – IV степени, в ЗН – I степени, край резекции R1 Massive invasion of the choroid, invasion of the sclera, ciliary body, iris, anterior chamber, line of resection of the optic nerve. Pathomorphosis in the eye – IV degree, in the ON – I degree, edge of resection R1	+	–	Жив, 57 Alive, 57
Группа 2. Индивидуальное лечение с применением ИХТ, вторичных расширенных оперативных вмешательств и при необходимости ДТТ Group 2. Individual treatment using induction CT, secondary extended surgical interventions and if necessary RT												
5/Б	Свечение зрачка, 27 “Glow” of the pupil, 27	28	2	T2b/E	26.12.2017	Инвазия линии резекции ЗН Invasion of the ON resection line	Опухолевые клетки в крае резекции ЗН (см. табл. 2, пациент № 5) Tumor cells at the margin of the ON resection (see table 2, patient number 5)	Костно-пла- стическая латеральная орбитотомия с прека- нальной ре- зекцией ЗН 15.03.2018 Osteoplastic lateral orbitotomy with precanal resection of the ON 15.03.2018	ЗН без опухолей, край резекции R0 ON without tumor, resection margin R0	–	11	Умер – мета- стазы в ЦНС, 12 Died – metastases in the central nervous system, 12

Таблица 1. Характеристики пациентов с экстраорбитальной односторонней ненаследственной РБ (продолжение)*
Table 1. Characteristics of patients with extraocular unilateral nonhereditary RB (continuation)*

№ пациента: первичный – А, из другого медицинского учреждения после ЭГ – Б Patient number: primary – A, from another medical institu- tion after EE – B	Возраст, ко- гда был выяв- лен первый клинический симптом, месяцы Age when the first clinical symptom was detected, months	Возраст, когда был установлен диагноз РБ, месяцы Age when RB was diagnosed, months	Пол (м – 1; д – 2) Gender (boys – 1; girls – 2)	Клиниче- ская стадия сTNM, 2018/ группа (A.L. Murphree, 2005) Clinical Stage сTNM, 2018/ group (A.L. Murphree, 2005)	Первич- ная ЭГ Primary EE	Гистологическое заключение после первичной ЭГ Histological conclusion after primary EE	Признаки высокого риска/схема лечения Signs of high risk/treatment regimen	Вторичная операция/ дата Secondary operation/date	Гистологическое заключение после вторичной операции Histological conclusion after secondary surgery	Опухолевые клетки на ли- нии резекции ЗН «+»/«–» (итор) Tumor cells on the ON resection line “+”/“–” (total)	Прогрес- сирование от начала ЭГ, мес Progression from the beginning of CT, months	Статус (жив/умер), срок от начала ЭГ, мес Status (alive/dead), period from the beginning of CT, months
6/Б	Покрасне- ние глаза, 12 Redness of the eye, 12	29	1	T2в/Е	10.10.2017	Массивная инвазия хориоидеи, инва- зия склеры, линии резекции ЗН Massive invasion of the choroid, invasion of the sclera, resection line of the ON	Опухолевые клетки в крае резекции ЗН (см. табл. 2, пациент № 6) Tumor cells at the margin of the ON resection (see table 2, patient number 6)	Орбитозито- матическая краниотомия с прехиаз- мальной резекцией ЗН 12.12.2017 Orbitozygomatic craniotomy with prechiasmal resection of the ON 12.12.2017	ЗН без опухоле- вых дистрофиче- ских изменений, край резекции R0 ON without tumor with dystrophic changes, resection margin R0	–	–	Жив, 36 Alive, 36
7/А	Покрасне- ние глаза, 57 Redness of the eye, 57	59	1	T4а/Е	–	–	МРТ-призна- ки прехи- азмальной инфильтра- ции ЗН (см. табл. 2, пациент № 7) MRI signs of prechiasmal infiltration of the ON (see table 2, patient number 7)	Субфрон- тальная краниотомия с прехиаз- мальной резекцией ЗН и ЭГ 20.09.2012 Subfrontal craniotomy with prechiasmal resection of the ON and EE 20.09.2012	РБ с явлениями посттерапевтиче- ского патоморфоза IV степени с фоку- сами опухолевых клеток в состоя- нии дистрофии и кальцификации с распространением в ЗН, гемофтальм, край резекции R0 RB with symptoms of grade IV post-therapeutic pathomorphosis with foci of tumor cells in a state of dystrophy and calcification with spread to the ON, hemophthalmus, resection margin R0	–	–	Жив, 99 Alive, 99

Таблица 1. Характеристика пациентов с экстраокулярной односторонней ненаследственной РБ (окончание)*
Table 1. Characteristics of patients with extraocular unilateral nonhereditary RB (end)*

№ пациента: первичный – А, из другого медицинского учреждения после ЭГ – Б <i>Patient number: primary – A, from another medical institu- tion after EE – B</i>	Возраст, ко- гда был выяв- лен первый клинический симптом, месяцы <i>Age when the first clinical symptom was detected, months</i>	Возраст, когда был установлен диагноз РБ, месяцы <i>Age when RB was diagnosed, months</i>	Пол (м – 1; д – 2) <i>Gender (boys – 1; girls – 2)</i>	Клиниче- ская стадия сTNM, 2018/ группа (A.L. Murphree, 2005) <i>Clinical Stage сTNM, 2018/ group (A.L. Murphree, 2005)</i>	Первич- ная ЭГ <i>Primary EE</i>	Гистологическое заключение после первичной ЭГ <i>Histological conclusion after primary EE</i>	ППризнаки высо- кого риска/схема лечения <i>Signs of high risk/ treatment regimen</i>	Вторичная операция/ дата <i>Secondary operation/date</i>	Гистологическое заключение после вторичной операции <i>Histological conclusion after secondary surgery</i>	Опухоле- вые клетки на линии резекции ЗН «+»/«–» (итор) <i>Tumor cells on the ON resection line “+”/“–” (total)</i>	Прогрес- сирование от начала ХТ, мес <i>Progression from the beginning of CT, months</i>	Статус (жив/умер), срок от начала ХТ, мес <i>Status (alive/dead), period from the beginning of CT, months</i>
8/Б	Свечение зрачка, 12 “Glow,” of the pupil, 12	24	1	T4a/E	05.06.2013	Массивная инвазия хорио- идеи, инва- зия склеры, цилиарного тела, передней камеры, линии резекции ЗН <i>Massive invasion of the choroid, invasion of the sclera, ciliary body, anterior chamber, resection line of the ON</i>	МРТ-призна- ки опухолевой инфильтрации орбитальной части ЗН и латеральной прямой мышцы глаза? (см. табл. 2, пациент № 8) <i>MRI signs of tumor infiltration of the orbital part of the ON and the lateral rectus muscle of the eye? (see table 2, patient number 8</i>	Экзентера- ция орбиты 15.08.2013 <i>Orbit exenteration 15.08.2013</i>	ЗН с опухолевыми клетками без ле- чебного патомор- фоза, резекция R0 <i>ON with tumor cells without therapeutic pathomorphosis, resection R0</i>	–	Жив, 88 <i>Alive, 88</i>	
9/А	Свечение зрачка, 34 “Glow,” of the pupil, 34	36	1	T4a/E	–	–	МРТ-признаки ор- битальной инфи- льтрации ЗН на 1,3 см (см. табл. 2, пациент № 9) <i>MRI signs of infiltration of the orbital part of the ON by 1.3 cm (see table 2, patient number 9)</i>	Костно-пла- стическая латеральная орбитотомия с преканаль- ной резекци- ей ЗН и ЭГ 24.09.2020 <i>Osteoplastic lateral orbitotomy with precanal resection of the ON and EE 24.09.2020</i>	Признаки IV степени лечебного пато- морфоза в глазу и ЗН без активной опухоли, край резекции R0 <i>Grade IV signs of therapeutic pathomorphosis in the eye and ON without active tumor, resection margin R0</i>	–	Жив, 5 <i>Alive, 5</i>	

Примечание. * – данные представлены по состоянию на декабрь 2020 г.; ХТ – химиотерапия; ВДХТ – высокодозная ХТ; ПСКК – периферические стволовые клетки крови; ИХТ – индукционная ХТ; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия.

Note. * – data presented as of december 2020; CT – chemotherapy; HDCT – high-dose chemotherapy; RT – radiation therapy.

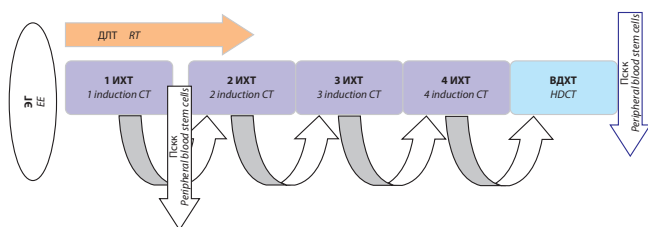


Рис. 1. Схема ветвь А
Fig. 1. Branch A scheme

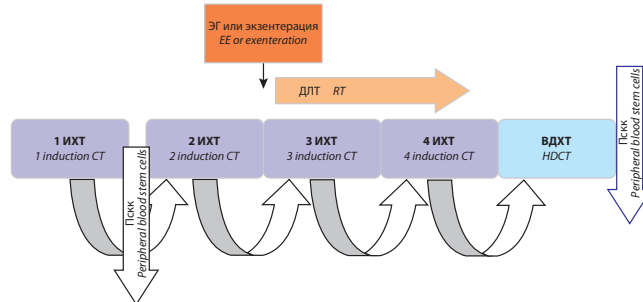


Рис. 2. Схема ветвь Б
Fig. 2. Branch B scheme

Таблица 2. Лечение пациентов с R1-резекцией РБ или подтвержденной на МРТ опухолевой инфильтрацией ЗН с применением вторичных расширенных операций

Table 2. Treatment of patients with R1-resection of RB or MRI-confirmed tumor infiltration of the tumor with the use of secondary extended operations

№ пациента Patient number	Программа лечения Treatment program	Расширенная вторичная операция Extended secondary surgery
5	ЭГ + 1**VEC + 2CCE + операция + 2CCE с ДЛТ EE + 1**VEC + 2CCE + operation + 2CCE with RT	Костно-пластическая латеральная орбитотомия с преканальной резекцией ЗН Osteoplastic lateral orbitotomy with precanal resection of the ON
6	ЭГ + 2***CCE + операция + 2CCE с ДЛТ EE + 2***CCE + operation + 2CCE with RT	Орбитозигматическая краниотомия с прехиазмальной резекцией ЗН Orbitozygomatic craniotomy with prechiasmal resection of the ON
7	3 CCE + операция + ДЛТ с 3CCE с поддержкой ПСКК 3 CCE + operation + RT with 3CCE with support of peripheral blood stem cells	Субфронтальная краниотомия с прехиазмальной резекцией ЗН и ЭГ Subfrontal craniotomy with prechiasmal resection of the ON and EE
8	ЭГ + 2CCE + операция + 1CCE с ДЛТ EE + 2CCE + operation + 1CCE with RT	Экзентерация орбиты Orbit exenteration
9	2CCE + операция + 4CCE 2CCE + operation + 4CCE	Костно-пластическая латеральная орбитотомия с преканальной резекцией ЗН и ЭГ Osteoplastic lateral orbitotomy with precanal resection of the ON and EE

Примечание. **VEC — винкристин 0,05 мг/кг в 1-й день, этопозид 5 мг/кг в 1-й и 2-й дни, карбоплатин 18,6 мг/кг в 1-й день; ***CCE — карбоплатин 500 мг/м² в 5-й день, циклофосфамид 400 мг/м² в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, этопозид 100 мг/м² в 1, 2, 3, 4, 5-й дни.

Note. **VEC — vincristine 0.05 mg/kg on the 1st day, etoposide 5 mg/kg on the 1st and 2nd days, carboplatin 18.6 mg/kg on the 1st day; ***CCE — carboplatin 500 mg/m² on day 5, cyclophosphamide 400 mg/m² on days 1, 2, 3, 4, 5, etoposide 100 mg/m² on days 1, 2, 3, 4, 5.

I степени. Кроме этого, не отмечено патоморфоза в культе удаленного ЗН у пациента № 8, которому после ЭГ с R1-резекцией ЗН и подтвержденной после операции на МРТ опухолевой инфильтрацией культы ЗН проведены 2 курса ХТ.

Следует отметить, что ОВ у пациентов с полной микроскопической резекцией (R0) после расширенных вторичных операций составила $75 \pm 0,217\%$ со средним сроком наблюдения $77,25 \pm 18,8$ мес, тогда как у пациентов с R1-резекцией ($n = 4$) без проведения вторичных расширенных операций, но с ВДХТ достигла лишь $50 \pm 0,25\%$ со средним сроком наблюдения $57 \pm 24,8$ мес (рис. 3).

Обсуждение

РБ — злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения с частотой встречаемости 1:15 000–20 000 [7]. Чаще всего наблюдается у детей до 5 лет. Средний возраст дебюта составляет 24 месяца для унилатеральной РБ и 15 месяцев для билатеральной РБ [8]. Односторонняя РБ встречается в 60–70 % случаев, билатеральная в 30–40 % [9]. Крайне редко встречается трехсторонняя РБ, сочетающая двустороннее поражение глаз и шишковидное тело. Для классификации интраокулярных опухолей использу-

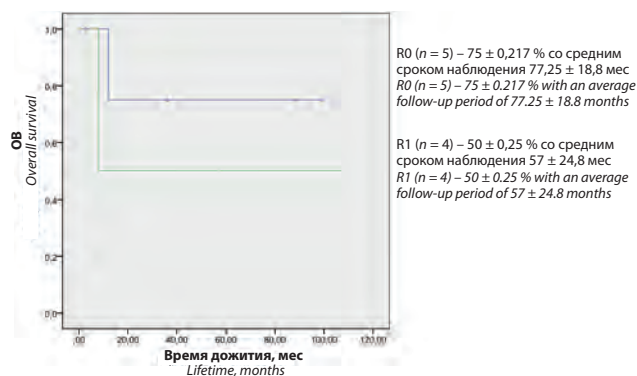


Рис. 3. График ОВ у пациентов с экстраокулярной РБ в зависимости от R0/R1-линий резекции ЗН

Fig. 3. OS graph in patients with extraocular RB depending on R0/R1-lines of the ON resection

ется система ICRB, включающая в себя 5 стадий (А, В, С, D, Е) [10]. По степени распространения опухоли можно выделить интра- и экстраокулярную форму. К экстраокулярной форме РБ относят гематогенное и лимфогенное метастазирование, распространение на орбиту, околоносовые пазухи и интракраниально, а также рост опухоли по ЗН с возможным поражением ЦНС. Для классификации РБ с экстраокулярным распространением применяются несколько систем

стадирования: International Retinoblastoma Staging System, разработанная G.L. Chantada et al.; TNM или классификация American Joint Committee on Cancer (AJCC), учитывающая особенности семейной формы РБ, которые могут сыграть роль для более точного прогноза для сохранения глазного яблока, метастазирования и спасения жизни пациента [10, 11]. Частота встречаемости экстраокулярной РБ напрямую зависит от социально-экономического уровня страны и ранней выявляемости опухоли. Так, в развивающихся странах она довольно высока и колеблется от 0,5 % в Индии до 40 % в Непале, такой широкий диапазон цифр объясняется чрезвычайно малым числом исследований по данному заболеванию [12]. Дебют экстраокулярной РБ происходит несколько позже (в среднем в 3 года), чем при интраокулярной форме. Согласно литературным данным, средний возраст дебюта экстраокулярной РБ колеблется от 30 до 38 месяцев. Наряду с лейкокорией ранними симптомами выступают проптоз или экзофтальм [12], снижение или полная утрата зрения, вторичная глаукома и рубеоз радужки [13].

Экстраокулярная РБ является главной причиной смерти у детей с РБ в развивающихся странах, что обусловлено поздней диагностикой и отсутствием общепринятых программ лечения [12]. Выживаемость пациентов с экстраокулярным распространением опухоли составляет менее 50 % [14]. Выявление инвазии орбиты ассоциировано с повышением риска метастазирования в 10–27 раз по сравнению с неинвазивным вариантом [12]. Инвазия ЗН при РБ встречается в 25,5–48,6 % энуклеированных глаз, но только распространение опухоли за пределы глаза (ретроламинарная инвазия) ассоциировано с более плохим прогнозом [2]. В связи с применением адьювантной химиолучевой терапии выживаемость пациентов с распространением опухоли на ЗН увеличилась и составляет более 90 % [13], но существует корреляция между степенью инвазии ЗН и выживаемостью. Так, у больных с позитивным краем резекции после ЭГ показатели выживаемости значительно хуже, чем у пациентов с минимальной инвазией ЗН [2].

Риск диссеминации опухоли возрастает со степенью инвазии в ЗН, поэтому важно определить гистопатологический риск после ЭГ. Так, основными факторами риска метастазирования являются ретроламинарная инвазия ЗН, включая край резекции, и инвазия хориоидеи более 3 мм в диаметре, что диктует назначение адьювантной ХТ [10].

К настоящему моменту нет общепризнанных протоколов лечения, поэтому до сих пор существуют некоторые различия в выборе тактики терапии между клиниками. Основными видами лечения являются системная ХТ (неoadьювантная и адьювантная), хирургическое лечение, ДЛТ [15].

Так, G.L. Chantada et al. предлагают протокол лечения, включающий в себя неoadьювантную полихимиотерапию (ПХТ), ЭГ, адьювантную химиолучевую

терапию. Так как ЦНС-рецидивы встречаются довольно часто, идеальный препарат для ХТ должен хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер. Использование интратекальной ХТ потенциально нейротоксично и не показало лучших результатов в сравнении со схемой без интратекательной ХТ [16].

В своей статье авторы представляют собственные протоколы лечения в зависимости от выделяемых ими групп: первичная орбитальная РБ, вторичная орбитальная РБ (развивается после первичной ЭГ, что возможно при неточной дооперационной диагностике распространенности опухоли, незамеченной перфорации глаза или присутствии опухолевых клеток в крае резекции), «случайная» орбитальная РБ (при перфорации глазного яблока во время ЭГ, при тонкоигольной биопсии и других внутриглазных операциях), выраженная орбитальная РБ (эписклеральные узлы или инвазия ЗН выявляется во время ЭГ), микроскопическая орбитальная РБ (экстраокулярное распространение выявляется при гистологическом исследовании операционного материала) [12].

При первичной орбитальной РБ используют неoadьювантную системную ВДХТ по схеме VEC в количестве 3–6 курсов, хирургическое лечение в объеме ЭГ, расширенной ЭГ или экзентерации. Последующее лечение включает в себя лучевую терапию и адьювантную ХТ (12 курсов).

При вторичной орбитальной РБ также используются неoadьювантная ХТ, хирургическое лечение в объеме эксцизии резидуальных опухолевых масс или экзентерации, ДЛТ, 12 курсов адьювантной ХТ.

В случае со «случайной» орбитальной РБ следует уделять особое внимание диагностике метастатического поражения. При данном варианте заболевания необходимо как можно быстрее удалить пораженный глаз с последующим проведением системной ХТ и ДЛТ.

Несмотря на различия в происхождении разных вариантов экстраокулярной РБ, их лечение отличается лишь объемом хирургического вмешательства. В данной работе пациенты с различными вариантами опухолей получали одинаковую неoadьювантную и адьювантную ХТ и ДЛТ.

S. Kaliki et al. рекомендуют проводить первичную ЭГ с 6 циклами адьювантной ПХТ для пациентов с постламинарной инвазией ЗН и 12 курсов адьювантной ПХТ и ДЛТ для пациентов с положительным краем резекции [13].

Несмотря на развитие консервативной терапии, хирургическое лечение является в некоторых случаях определяющим. Хирургический метод позитивно влияет на выживаемость у детей с внутриглазными опухолями с экстраокулярным распространением. Количество работ, описывающих возможности комбинированных офтальмологических и нейрохирургических оперативных вмешательств, крайне мало и они включают в себя описание клинических случаев РБ и обширной инвазии ЗН [17, 18], возможности

трансназального доступа при постламинарной инвазии ЗН [19]. Вид оперативного доступа определяется степенью инвазии ЗН. Так, для опухолей, затрагивающих орбитальную часть ЗН, используются птериональный и субфронтальные доступы, позволяющие выполнить прехиазмальную резекцию ЗН [20] и тем самым расширить объем оперативного вмешательства и добиться R0-резекции, чего нельзя сделать при стандартной ЭГ у пациентов с обширной инвазией ЗН.

Наше исследование продемонстрировало необходимость более детального подхода к первичной диагностике РБ, особенно при показаниях к ЭГ и противопоказаниях к ней в связи с обнаруженными МРТ-признаками экстраокулярного роста опухоли. МРТ с в/в контрастированием обязательно к выполнению при первичной диагностике, что позволит избежать ошибок в истинной распространенности опухоли.

Не следует стремиться сделать заведомо радикальную операцию в объеме ЭГ при отсутствии уверенности, что будет достигнута R0-резекция ЗН в случае опухолевой инфильтрации его орбитальной/интракраниальной части. Неоадьювантная ХТ с последующей расширенной операцией поможет выполнить эту задачу. Необходимо рассматривать максимально возможный объем вторичной резекции ЗН при его инфильтрации и R1-резекции, а именно прехиазмальную резекцию ЗН, что должно коллегиально обсуждаться на междисциплинарных консилиумах и tumor-бордах клиники. Кроме этого, пока нельзя полностью отказаться от адьювантной химиолучевой терапии у данной категории больных.

В случае выполнения вторичной R0-резекции ЗН возможен отказ от ВДХТ.

Заключение

Небольшое число пациентов не позволяет сделать окончательные выводы.

Однако больным с РБ с макроскопической инвазией ЗН при первичной диагностике рекомендовано специфическое усиленное ведение. В инструментальную диагностику обязательно должна быть включена МРТ орбит и головного мозга с в/в контрастированием, а при макроинвазией ЗН – расширение до МРТ спинного мозга, с проведением цитологического исследования костного мозга и ликвора для исключения метастазирования. Неоадьювантная ХТ должна быть терапией 1-й линии у данных пациентов.

В тактике ведения необходима предоперационная оценка состояния ретробульбарного пространства у больных с отсутствием визуализации диска ЗН. Следует отметить, что предоперационная ХТ не всегда приводит к полному лизису опухоли во всем гистологическом препарате (глаз и ЗН), а иногда и вовсе отсутствует в ЗН. Вторичная хирургия – очень важный этап, и его должны выполнять опытные врачи-офтальмологи и нейрохирурги, чтобы получить R0-резекцию.

Всем пациентам следует проводить адьювантную ХТ, даже если гистологический анализ не показывает остаточных факторов риска и имеется полный некроз опухоли, а также ДЛТ в случае положительного края резекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schlueter S., Metz K., Bornfeld N., Görcke S., Schlamann M., Sirin S., Biewald E. Intraokulare Raumforderungen im Kindesalter ohne Retinoblastom [Intraocular Tumors other than Retinoblastoma in Children]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2015;232(7):838–44. doi: 10.1055/s-0041-102899.
2. Magrath I., 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.
3. Messmer E.P., Heinrich T., Höppling W., de Sutter E., Havers W., Sauerwein W. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1991;98(2):136–41. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32325-x.
4. Rootman J., Hofbauer J., Ellsworth R.M., Kitchen D. Invasion of the optic nerve by retinoblastoma: a clinicopathological study. *Can J Ophthalmol* 1976;11(2):106–14. PMID: 1078326.
5. Shields 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.
6. Ушакова Т.Л., Павловская А.И., Поляков В.Г. Морфологические факторы прогноза у детей с односторонней ретинобластомой после инициальной энуклеации. *Онкохирургия* 2011;3(4):4–8. [Ushakova T.L., Pavlovskaya A.I., Polyakov V.G. Morphological prognostic factors in children with unilateral retinoblastoma after initial enucleation. *Oncokirurgia = Oncosurgery* 2011;3(4):4–8. (In Russ.)].
7. Козлова В.М., Казубская Т.П., Соколова И.Н., Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Блинец 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 = Onkopediatria* 2015;2(1):30–8. (In Russ.)].
8. Lohmann D.R., Gallie B.L. Retinoblastoma. Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020. PMID: 20301625.
9. Scheffer A.C., Kim R.S. Recent advancements in the management of retinoblastoma and uveal melanoma. *F1000Res* 2018;7:F1000 Faculty Rev-476. doi: 10.12688/f1000research.11941.1.
10. Chantada G., Doz F., Antoneli C.B., Grundy R., Stannard F.F.C., Dunkel I.J., Grabowski E., Leal-Leal C., Rodríguez-Galindo C., Schvartzman 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.
11. Kaewkhaw R., Rojanaporn D. Retinoblastoma: Etiology, Modeling, and Treatment. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2304. doi: 10.3390/cancers12082304.
12. 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.
13. 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.
14. AlAli A., Kletke S., Gallie B., Lam W.C. Retinoblastoma for Pediatric Ophthalmologists. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7(3):160–8. doi: 10.22608/APO.201870.
15. Chantada G., Schaiquevich P. Management of retinoblastoma in children: current status. *Paediatr Drugs* 2015;17(3):185–98. doi: 10.1007/s40272-015-0121-9.
16. Chantada G.L., Gutter M.R., Fandiño A.C., Raslawski E.C., de Davila M.T., Vaiani E., Scopinaro M.J. Treatment results in patients with retinoblastoma and invasion to the cut end of the optic nerve. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(2):218–22. doi: 10.1002/pbc.21735.
17. 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.
18. Sacks J.G., McLennan J.E. Transcranial enucleation for optic nerve tumor. *Neurosurgery* 1981;9(2):166–8. doi: 10.1227/00006123-198108000-00010.
19. 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.
20. 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. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-83-92. [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. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(4):83–92. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 05.05.2021. Принята в печать: 17.05.2021.
Article was received by the editorial staff: 05.05.2021. Accepted for publication: 17.05.2021.