

Экстраокулярная ретинобластома: обзор литературы и клинический случай (интракраниальная ретинобластома с вовлечением зрительных трактов)

Т.Л. Ушакова^{1,2}, В.Г. Поляков¹⁻³, А.Д. Родина¹, В.Е. Власова³, Т.И. Бланкова³, Ю.В. Артеменко¹, Е.В. Михайлова¹, А.С. Крылов¹, А.А. Оджарова¹, В.А. Григоренко¹, Е.И. Шириков¹, Н.А. Козлов¹, Т.Г. Гаспарян^{1,4}, А.Х. Бекашев¹, Я.Ю. Докучаева¹, С.Р. Варфоломеева^{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;

³ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии» Министерства образования и науки России; Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

Актуальность. Ретинобластома (РБ) — наиболее распространенная первичная внутриглазная опухоль у детей. Встречаемость РБ составляет от 1:14 000 до 1:20 000 новорожденных. На сегодняшний день показатели выживаемости больных РБ достигают почти 100 % при своевременной и адекватной диагностике. Среди онкологических заболеваний детского возраста на долю РБ приходится 2,3–4,5 % и 85–90 % — среди внутриглазных опухолей у детей. По объему распространения опухоли выделяют интра- и экстраокулярную формы заболевания. Экстраокулярная РБ — это распространение опухоли за пределы глаза с инвазией тканей орбиты, а также возможное вовлечение смежных областей, в том числе интракраниальных без и с регионарными и/или дистанционными метастазами. Основным методом лечения детей с экстраокулярной РБ является неоадьювантная химиотерапия (ХТ) с планированием оперативного вмешательства и адьювантной терапии. Проведение высокодозной ХТ (ВДХТ) с ауто-трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) позволяет увеличить безрецидивную выживаемость у пациентов без метастатического поражения головного и спинного мозга, но при их поражении прогноз выживаемости крайне неблагоприятный, характер заболевания носит рецидивирующий характер со 100 % летальностью.

Описание клинического случая. Мы сообщаем о случае двусторонней РБ: OD — с экстраокулярным и интракраниальным распространением опухоли по зрительному нерву с поражением хиазмы и переходом на начальные отделы зрительных трактов. Вторичная глаукома. OS — с интраокулярным ростом опухоли у ребенка 3 лет. После неоадьювантной ХТ, в том числе интратекальной, была выполнена одномоментная двухэтапная операция в объеме костно-пластической (височно-орбито-зигоматической) птериональной краниотомии справа с прехиазмальной резекцией правого зрительного нерва и энуклеацией правого глаза. В послеоперационном периоде проведена адьювантная ХТ с последующей ВДХТ с ауто-ТГСК. Лучевая терапия стала завершающим этапом лечения. Последовательно проведены брахитерапия на опухоль OS и дистанционная лучевая терапия на краниоспинальную область, правую орбиту, культю зрительного нерва с хиазмой и ножку гипофиза. Через 14 мес от начала лечения и через 5 мес после его окончания был выявлен лептоменингеальный рецидив заболевания.

Заключение. Редкие наблюдения РБ с поражением зрительных трактов не позволяют достаточно изучить особенности течения опухолевого процесса, а также разработать единый эффективный подход к противоопухолевому лечению. Среди причин смертности у больных с экстраокулярной РБ основной является метастазирование в головной и спинной мозг.

Ключевые слова: офтальмоонкология, детская онкология, экстраокулярная ретинобластома, зрительный тракт, клинический случай

Для цитирования: Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Родина А.Д., Власова В.Е., Бланкова Т.И., Артеменко Ю.В., Михайлова Е.В., Крылов А.С., Оджарова А.А., Григоренко В.А., Шириков Е.И., Козлов Н.А., Гаспарян Т.Г., Бекашев А.Х., Докучаева Я.Ю., Варфоломеева С.Р. Экстраокулярная ретинобластома: обзор литературы и клинический случай (интракраниальная ретинобластома с вовлечением зрительных трактов). *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2022;9(2):93–105.

Информация об авторах

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ 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

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ 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

А.Д. Родина: врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-код: 5915-0784

В.Е. Власова: студент международного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vlasova12345678@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0001-6001-4963>

Т.И. Бланкова: студент лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: blankova1998@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1778-9867>

Ю.В. Артеменко: врач-рентгенолог, врач ультразвуковой диагностики рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: jul.artko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8827-748X>, SPIN-код: 5956-7279

Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

Н.А. Козлов: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: newbox13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

А.С. Крылов: к.м.н., заведующий лабораторией радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-код: 4254-3930

А.А. Оджарова: к.м.н., старший научный сотрудник отделения позитронной эмиссионной томографии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: odzharova07@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>, SPIN-код: 1074-3862

В.А. Григоренко: врач-радиотерапевт, заведующий радиологическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-код: 4263-1844

Е.И. Шириков: врач-радиотерапевт радиологического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Evgeniyshirikov88@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5663-4032>

Т.Г. Гаспарян: к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургического – онкологического НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, научный сотрудник нейрохирургического отделения Научного центра неврологии, 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 отделением нейрохирургическим – онкологическим НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: abekyashev@gmail.com

Я.Ю. Докучаева: врач-ординатор первого года по специальности «детская онкология» НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ljgexftdfzyf98@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5706-9496>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

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

В.Г. Поляков: научное и клиническое руководство, формирование концепции лечения, разработка дизайна статьи, научное и литературное редактирование статьи

А.Д. Родина: участие в лечении, формирование статьи и ее написание

В.Е. Власова, Т.И. Бланкова: сбор информации, подготовка обзора тематической литературы, участие в формировании и написании статьи

Ю.В. Артеменко, Е.В. Михайлова: интерпретация описания МРТ, УЗИ при первичной диагностике, в ходе лечения и в катамнезе, подготовка коллекции иллюстративного материала с комментариями

Н.А. Козлов: предоставление данных морфологического исследования и их описание

А.С. Крылов: проведение скintiграфии, интерпретация описания, подготовка коллекции иллюстративного материала с комментариями

А.А. Оджарова: проведение, интерпретация описания ПЭТ/КТ, подготовка коллекции иллюстративного материала с комментариями

В.А. Григоренко: участие в концепции лечения (лучевая терапия), подготовка коллекции иллюстративного материала с комментариями

Е.И. Шириков: участие в концепции лучевой терапии, проведение лучевой терапии, подготовка коллекции иллюстративного материала с комментариями

Т.Г. Гаспарян, А.Х. Бекашев: участие в концепции хирургического лечения, проведение нейрохирургического этапа лечения, коллекция данных, протокол нейрохирургического этапа операции

Я.Ю. Докучаева: сбор иллюстративного материала с комментариями, участие в описании высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК

С.Р. Варфоломеева: участие в концепции лечения, научное и литературное редактирование статьи

Extraocular retinoblastoma: literature review and clinical case (intracranial retinoblastoma involving the visual tracts)

T.L. Ushakova^{1,2}, V.G. Polyakov¹⁻³, A.D. Rodina¹, V.E. Vlasova³, T.I. Blankova³, Yu.V. Artemenko, E.V. Mikhailova¹, A.S. Krylov¹, A.A. Odzharova¹, V.A. Grigorenko¹, E.I. Shirikov¹, N.A. Kozlov¹, T.G. Gasparyan^{1,4}, A.Kh. Bekyashev¹, Ya.Yu. Dokuchaeva¹, S.R. Varfolomeeva^{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; ⁴Scientific Center of Neurology, Ministry of Education and Science of Russia; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Relevance. Retinoblastoma (RB) is the most common primary intraocular tumor in children. The incidence of RB ranges from 1:14,000 to 1:20,000 newborns. To date, the survival rates of patients with RB reach almost 100 % with timely and adequate diagnosis. Among childhood oncological diseases, RB accounts for 2.3–4.5 % and 85–90 % among intraocular tumors in children. According to the volume of tumor spread, intra- and extraocular forms of the disease are distinguished. Extraocular RB is the spread of the tumor beyond the eye with invasion of the orbital tissues, as well as the possible involvement of adjacent areas, including intracranial without and with regional and/or remote metastases. The main method of treatment of children with extraocular RB is neoadjuvant chemotherapy (CT) with planning of surgical intervention and adjuvant therapy. High-dose CT (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), it allows to increase relapse-free survival in patients without metastatic lesions of the brain and spinal cord, but with their defeat, the prognosis of survival is extremely unfavorable, the nature of the disease is recurrent with 100 % lethality.

Description of the clinical case. We report a case of bilateral RB: OD – with extraocular and intracranial spread of the tumor along the optic nerve with a lesion of the chiasm and a transition to the initial parts of the visual tracts. Secondary glaucoma. OS – with intraocular tumor growth in a 3-year-old child. After neoadjuvant chemotherapy, including intrathecal, a simultaneous two-stage operation was performed in the volume of bone-plastic (temporo-orbito-zygomatic) pterionic craniotomy on the right with prechiasmatal resection of the right optic nerve and enucleation of

the right eye. In the postoperative period, adjuvant chemotherapy was performed, followed by HDCT with auto-HSCT. Radiation therapy has become the final stage of treatment. Brachytherapy for OS tumor and remote radiotherapy for craniospinal region, right orbit, optic nerve stump with chiasm and pituitary pedicle were successively performed. After 14 months from the beginning of treatment and 5 months after its completion, a leptomeningeal relapse of the disease was detected.

Conclusion. Rare observations of RB with damage to the visual tracts do not allow us to sufficiently study the features of the course of the tumor process, as well as to develop a single effective approach to antitumor treatment. Among the causes of mortality in patients with extraocular RB, the main one is metastasis, metastasis in the brain and spinal cord.

Key words: ophthalmooncology, pediatric oncology, extraocular retinoblastoma, visual tract, clinical case

For citation: Ushakova T.L., Polyakov V.G., Rodina A.D., Vlasova V.E., Blankova T.I., Artemenko Yu.V., Mikhailova E.V., Krylov A.S., Odzharova A.A., Grigorenko V.A., Shirikov E.I., Kozlov N.A., Gasparyan T.G., Bekyashev A.Kh., Dokuchaeva Ya.Yu., Varfolomeeva S.R. Extraocular retinoblastoma: literature review and clinical case (intracranial retinoblastoma involving the visual tracts). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):93–105.

Information about the authors

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck 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, 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; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) 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

A.D. Rodina: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck 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: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-code: 5915-0784

V.E. Vlasova: Student of the International Faculty at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vlasova12345678@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0001-6001-4963>

T.I. Blankova: Student of the Faculty of Medicine at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: blankova1998@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1778-9867>

Yu.V. Artemenko: Radiologist, Ultrasound Specialist 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: jul.artko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8827-748X>, SPIN-code: 5956-7279

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-code: 2880-1263

N.A. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathological Department of the Department of Morphological and Molecular-Genetic Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: newbox13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

A.S. Krylov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Radioisotope Diagnostics Department of Radioisotope Diagnostics and Therapy of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-code: 4254-3930

A.A. Odzharova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Positron Emission Tomography Department of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: odzharova07@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>, SPIN-code: 1074-3862

V.A. Grigorenko: Radiotherapist, 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, e-mail: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-code: 4263-1844

E.I. Shirikov: Radiotherapist 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, e-mail: Evgeniyshirikov88@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5663-4032>

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

A.Kh. Bekyashev: Doct. of Sci. (Med.), Neurosurgeon, Head of the Neurosurgical Department – Oncological of the 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

Ya.Yu. Dokuchaeva: first-year Resident Doctor in the specialty “Pediatric Oncology” 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: ljrexfordzfy98@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5706-9496>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, 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, 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: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Authors' contribution

T.L. Ushakova: scientific and clinical leadership, participation in the concept of treatment, collection of information, development of the design of the article, formation and writing of the article, scientific and literary edition of the article

V.G. Polyakov: scientific and clinical leadership, the formation of the concept of treatment, development of the design of the article, scientific and literary edition of the article

A.D. Rodina: participation in treatment, formation and writing of the article

V.E. Vlasova, T.I. Blankova: collecting information, preparing a review of thematic literature, participating in the formation and writing of the article

Yu.V. Artemenko, E.V. Mikhailova: interpretation of the description of MRI, ultrasound in primary diagnosis, during treatment and in follow-up, a collection of illustrative material with comments

N.A. Kozlov: provision of morphological research data and their description

A.S. Krylov: carrying out the interpretation of the description of scintigraphy, collection of illustrative material with comments

A.A. Odzharova: conducting, interpreting the description of PET/CT-scan, collection of illustrative material with comments
 V.A. Grigorenko: participation in the concept of treatment (radiation therapy), collection of illustrative material with comments
 E.I. Shirikov: participation in the concept of radiation therapy, conducting radiation therapy, collection of illustrative material with comments
 T.G. Gasparyan, A.Kh. Bekyashev: participation in the concept of surgical treatment, conducting the neurosurgical stage of treatment, data collection, protocol of the neurosurgical stage of the operation
 Ya. Yu. Dokuchaeva: collection of illustrative material with comments, participation in the description of high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation
 S.R. Varfolomeeva: participation in the concept of treatment, scientific and literary 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

Нам хотелось бы поделиться редким клиническим случаем экстраокулярной ретинобластомы (РБ) с ретрохиазмальным распространением опухоли, особенностями лечения и течения заболевания. Возможности терапии распространенных форм заболевания в современной практике детской онкологии широко представлены в обзоре литературы. Следует отметить, что мы не нашли ни одного отечественного и зарубежного источника, описывающего подобное клиническое наблюдение.

Обзор литературы

РБ – наиболее распространенная первичная внутриглазная опухоль, составляющая 3 % всех опухолей детского возраста. Заболевание встречается у 1 на 14 000–20 000 новорожденных с одинаковой частотой у обоих полов и в 90 % случаев выявляется в возрасте до 3 лет.

Результаты лечения детей с РБ в развитых странах на сегодняшний день можно считать выдающимися, в то время как в развивающихся странах отмечается низкая выживаемость из-за экстраокулярного распространения и метастазирования опухоли, что усугубляется неосведомленностью населения, отказом родителей от проводимого лечения, недостаточным количеством квалифицированных кадров и удаленным расположением специализированных центров.

Так, в странах с высоким уровнем дохода показатели выживаемости больных РБ достигают почти 100 %. Однако прогнозы для стран с низким и средним уровнем дохода, в которых регистрируется более 80 % случаев заболевания, не такие оптимистичные. Большинство случаев РБ возникает в Азии (53 %), затем следуют Африка (29 %), Латинская Америка (8 %), Европа (6 %) и Северная Америка (3 %). Учитывая такое распределение, выживаемость в странах с низким доходом составляет 40 (23–70) % и 79 (54–93) % в странах с доходом выше среднего [1–4].

По виду распространения опухоли выделяют интра- и экстраокулярные формы заболевания. Экстраокулярное распространение включает инвазию опухолью мягких тканей орбиты, регионарное и отдаленное метастазирование, в том числе поражение головного и спинного мозга. Инвазия опухолью мягких тканей орбиты увеличивает риск метастазирования в 10–27 раз по сравнению с интраокулярным поражением [5].

В 2006 г. G. Chantada et al. представили Международную систему определения стадии РБ (IRSS), основанную на результатах гистопатологии и визуализации [6]. Согласно данной классификации, представленной в таблице, заболевание делится на 4 стадии, что помогает выбрать подходящую тактику лечения, влияющую на прогноз заболевания.

IRSS

Стадия Stage	Клиническое описание Clinical description
0	Интраокулярное заболевание, пациенты лечатся консервативно <i>Intraocular disease, patients are treated conservatively</i>
I	Глаз энуклеирован, радикальное удаление опухоли подтверждено морфологически <i>The eye is enucleated, radical removal of the tumor is confirmed morphologically</i>
II	Глаз энуклеирован, микроскопически резидуальная опухоль <i>The eye is enucleated, microscopically residual tumor</i>
III	Региональное распространение <i>Regional distribution</i>
IIIa	Опухолевое поражение орбиты <i>Tumor lesion of the orbit</i>
IIIb	Метастазы в околоушных или шейных лимфатических узлах <i>Metastases in the parotid or cervical lymph nodes</i>
IV	Метастатическая болезнь <i>Metastatic disease</i>
IVa	Гематогенное метастазирование (без вовлечения головного и спинного мозга) 1. Одиночное поражение органа 2. Множественное поражение органов <i>Hematogenous metastasis (without involvement of the brain and spinal cord)</i> 1. Single organ lesion 2. Multiple organ damage
IVb	Вовлечение головного и спинного мозга (с и без регионарного или отдаленного метастазирования) 1. Прехиазмальное распространение опухоли 2. Очаги в головном и спинном мозге 3. Лептоменингеальное или цереброспинальное метастазирование <i>Involvement of the brain and spinal cord (with and without regional or distant metastasis)</i> 1. Prechiasmatal tumor spread 2. Foci in the brain and spinal cord 3. Leptomeningeal or cerebrospinal metastasis

Расстановка приоритетов лечения пациентов с РБ в развивающихся странах обусловлена преобладанием крайне запущенных форм заболевания, поэтому основные терапевтические мероприятия направлены на борьбу с экстраокулярной РБ, выявленной при первичной визуализации либо подтвержденной

гистологическими признаками высокого риска после энуклеации глаза (ЭГ).

Стандартный подход в лечении детей с экстраокулярной РБ в большинстве центров заключается в проведении неоадьювантной химиотерапии (ХТ) в целях уменьшения размеров опухоли с последующей операцией и адьювантной терапией.

В исследовании G.L. Chantada сообщает о результатах лечения пациентов группы РБ высокого риска после инициальной ЭГ и с метастатическим заболеванием. Первая группа больных получила в общей сложности 8 циклов адьювантной ХТ с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) в дозе 45 Гр на орбиту, включая хиазму, при опухолевой инвазии края резекции зрительного нерва (ЗН). Во 2-й группе проводилась неоадьювантная ХТ с последующей ЭГ и адьювантной ХТ до 6 циклов с ДЛТ в дозе 45 Гр на орбиту. Также назначалась высокодозная ХТ (ВДХТ) двумя режимами с использованием химиопрепаратов карбоплатин, тиотеп, этопозид и карбоплатин, этопозид, циклофосфамид с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) в 1-й группе составила 95 %. Все пациенты из 2-й группы ($n = 2$) погибли вследствие прогрессирования заболевания [7–8].

Приводим собственный опыт использования стандартных режимов ХТ и лучевой терапии (ЛТ) у 16 пациентов с экстраокулярным распространением РБ в период с 1996 по 2000 г., который не показал удовлетворительных результатов, оставляя прогноз крайне неблагоприятным (2-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 23 % со средним сроком наблюдения 21,5 мес). С 2001 по 2008 г. 12 больных РБ с экстраокулярным распространением без церебрального и цереброспинального поражения получили комбинированное лечение с инициальной ЭГ или операцией после неоадьювантной ХТ (ЭГ или экзентерация). Восемь из 12 пациентов после инициальной ЭГ имели микроскопические признаки резидуальной опухоли в линии резекции ЗН или экстрасклеральный рост опухоли. У 4 из 12 больных, которым выполнялась операция после неоадьювантной ХТ, экстраокулярное распространение выявлено методами визуализации с цитологическим подтверждением. В послеоперационном периоде все пациенты получали адьювантную химиолучевую терапию на орбиту и зоны метастазирования. Лечение завершали ВДХТ с ауто-ТГСК, что позволило увеличить БРВ до 63,6 % со средним сроком наблюдения 56,6 мес [9].

ВДХТ с ауто-ТГСК значительно повышает шансы на выживание и улучшает прогнозы у пациентов с генерализацией заболевания без церебрального и цереброспинального метастазирования, что отмечается в работе I.J. Dunkel et al. 2010 г. В группе из 13 пациентов с гематогенным метастазированием РБ выполнялась индукционная ХТ (винкристин, циклофосфамид, цисплатин, этопозид) с проведением ВДХТ с ауто-ТГСК. Все пациенты получали карбоплатин и тиотепу; 12 из 13 больных также получили третий агент – либо этопозид ($n = 5$), либо топотекан

($n = 7$). Данный режим лечения позволил добиться 5-летней выживаемости, равной 67 %. Из 7 пациентов, получивших ДЛТ после ВДХТ, 6 остались в ремиссии. Из 6 больных, не получивших ДЛТ, 4 остались в ремиссии, у 2 возник рецидив РБ в центральную нервную систему (ЦНС). У 3 пациентов с долгосрочным выживанием без рецидива заболевания с мутацией гена *RB1* развилась вторая опухоль – остеосаркома. По мнению авторов, нельзя до конца быть уверенными, что именно способствовало ее возникновению: ДЛТ или высокие дозы ХТ. Однако все же пациентам с герминогенной мутацией гена *RB1* предложено избегать облучения, если это не ставит под угрозу выживаемость из-за метастазирования [10].

Следует отметить, что прогноз выживаемости у пациентов с гематогенной генерализацией выше, чем при церебральном ± спинальном метастазировании, когда метастазы чаще распространяются по ЗН и являются наиболее частым видом метастазирования РБ с рецидивирующим течением со 100 % летальностью [11, 12]. Крайне неблагоприятный витальный прогноз при церебральном и цереброспинальном метастазировании представлен в обзоре A. Clarissa. Из 44 пациентов 22 (50 %) умерли из-за признаков заболевания, у 12 (27,27 %) развился рецидив и последующий летальный исход и только 10 (22,72 %) остались живы, хотя авторы не указали сроков наблюдения.

Плохой прогноз при метастазировании в головной и спинной мозг может быть вызван наличием Р-гликопротеина, играющего роль откачивающего насоса в гематоофтальмическом и гематоэнцефалическом барьерах, что приводит к неадекватному проникновению химиопрепарата в опухоль. Для решения этой проблемы было предложено интратекальное или внутрижелудочковое введение химиопрепаратов. Другая стратегия заключается в использовании препаратов, обладающих лучшей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и достигать адекватной концентрации в опухоли, а именно тиотепы и топотекана [13].

Еще одна работа I.J. Dunkel et al. посвящена экстраокулярной РБ с метастазами в ЦНС. В группе наблюдалось 8 пациентов, которым также была проведена индукционная терапия с ВДХТ с ауто-ТГСК. Схема терапии включала либо однократный цикл приема высоких доз карбоплатина, тиотепы и этопозид ($n = 2$) или 3 цикла высоких доз карбоплатина и тиотепы по схеме COG-99703. Двое пациентов получали карбоплатин, этопозид и циклофосфамид в высоких дозах. Кроме того, 1 больному была проведена краниоспинальная ЛТ и интратекальная радиоиммунотерапия с ^{131}I -3F8 (меченным йодом 131 моноклональным антителом 3F8), а другой – получил внутрижелудочковое введение топотекана и цитарабина без ЛТ. Это позволило увеличить выживаемость до 40 мес и 101 мес соответственно [14].

Исследователи, практикующие в области офтальмоонкологии, сталкиваются в своей деятельности с крайне сложной диагностической и терапевтической задачей, когда имеется опухолевое распростра-

нение РБ по ЗН. Среди источников литературы – это единично описанные случаи или немногочисленные группы пациентов без единой программы лечения, когда авторы предлагают свою тактику действий.

Так, в исследовании G.L. Chantada сообщается об успешном применении ХТ у пациентов с инвазией опухолью линии резекции ЗН. По протоколу 1, включающему стандартные дозы циклофосфида, доксорубина и винкристина вместе с интратекальной терапией, лечились 13 больных. Другие 13 пациентов следовали протоколам 2 и 3: высокие дозы карбоплатина и этопозид, чередующиеся с циклофосфамидом, идарубицином и винкристином. Интратекальная терапия не проводилась. Пятилетняя вероятность бессобытийной выживаемости и ОВ составила 70 % [15].

В 2 работах российских ученых представлены успешные результаты лечения экстраокулярной РБ, инфильтрирующей ЗН, с и без применения ВДХТ. Первая работа представлена клиническим случаем. Пациенту было проведено 3 курса неoadьювантной полихимиотерапии с последующей прехиазмальной резекцией ЗН и ЭГ. В послеоперационном периоде лечение продолжено в объеме ДЛТ с адьювантной ХТ. Данный подход позволил добиться БРВ за период наблюдения 6,5 года [16]. Во втором исследовании сообщается о позитивном влиянии на выживаемость расширенных хирургических вмешательств при опухолевой инфильтрации ЗН. В исследование включены 9 пациентов с РБ и макроинвазией ЗН, выявленной при первичной магнитно-резонансной томографии (МРТ), и/или микроморфологической инвазией линии резекции ЗН после ЭГ. Четыре из 9 больных получали лечение с использованием первичной/последующей ЭГ, индукционной ХТ и ВДХТ, ДЛТ. Пяти из 9 больных выполнены расширенные хирургические вмешательства: после первичной ЭГ и ХТ – экзентерация орбиты ($n = 1$), костно-пластическая латеральная орбитотомия с преканальной резекцией ЗН ($n = 1$); после ХТ – костно-пластическая латеральная орбитотомия с преканальной резекцией ЗН в сочетании с ЭГ ($n = 1$), субфронтальная краниотомия ($n = 1$) и орбитозигматическая краниотомия ($n = 1$) с прехиазмальной резекцией ЗН и ЭГ с адьювантной ДЛТ (исключая последний случай) и ХТ, без ВДХТ. Следует отметить, что ОВ 5 пациентов с полной микроскопической резекцией (R0) после расширенных 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 расширенных операций с ВДХТ и с ауто-ТГСК ОВ достигла лишь $50 \pm 0,25$ % со средним сроком наблюдения $57 \pm 24,8$ мес. Из основных выводов работы следует, что МРТ обязательна для первичной диагностики РБ, особенно когда есть риск распространения опухоли по ЗН. Достижение статуса R0-резекции положительно влияет на выживаемость. Необходимость адьювантной ДЛТ и ХТ после операции должна обязательно обсуждаться [17].

Доклинические исследования показали, что селективная интраартериальная ХТ (СИАХТ) по сравнению с внутривенной позволяет достичь более эффектив-

ного воздействия на ЗН как на основной путь метастазирования РБ в ЦНС. Однако в большинстве случаев распространение опухоли в ЦНС происходит через хиазму, которая не кровоснабжается глазной артерией, следовательно, одной СИАХТ будет недостаточно для контроля лептоменингеальной диссеминации. Интратекальная или в идеале внутрижелудочковая ХТ могут обеспечить концентрацию лекарственных средств в цереброспинальной жидкости (ликвор), и из-за низкой гематологической токсичности такая терапия может рассматриваться в сочетании с СИАХТ для воздействия на метастазы РБ в ЦНС. A. Rodriguez et al. применили данный подход у пациента с экстраокулярной РБ левого глаза с вовлечением ЗН и хиазмы и распространением в супраселлярное пространство и межпозвоночную цистерну. Для интраартериального введения был выбран химиопрепарат карбоплатин, а для интратекального – топотекан. Ответ на лечение оценивали после 3 циклов: по данным МРТ отмечена частичная регрессия на протяжении ЗН, включая хиазму, в ЦНС была зафиксирована полная ремиссия, также на протяжении лечения не отмечалось гематологической токсичности. После ЭГ гистопатологическая оценка показала полный некроз опухоли без инвазии сосудистой оболочки, склеры или ЗН. Дальнейшее наблюдение за ребенком, к сожалению, оказалось невозможным ввиду социальных причин [18].

Две следующие работы подтверждают неутешительные результаты лечения пациентов при развитии метастазирования РБ в головной и спинной мозг. В исследовании H. Huimin et al. представлены данные 31 пациента с экстраокулярной РБ и церебральным и спинальным метастазированием. Доля пациентов с менингеальным поражением составила 56,6 % (16/31), с поражением внутричерепных масс – 38,7 %, (12/31) и с поражением ЗН – 35,5 % (11/31), с цереброспинальными метастазами – 16,1 % (5/31). В лечении применялась комбинированная ХТ, включающая винкристин ($1,5$ мг/м², 1-й день), этопозид/тенипозид (100 мг/м², 2–3-й дни), карбоплатин (560 мг/м², 1-й день) и циклофосфамид (65 мг/кг, 2-й день). Кроме того, каждому пациенту выполнялись люмбальная пункция, интратекальная инъекция метотрексата, цитозинарабинозида и дексаметазона и ЛТ в дозе 40 Гр. Все пациенты в конечном итоге умерли, со средним временем выживаемости 6 мес [19]. Самым многочисленным мультицентровым международным исследованием Детской онкологической группы США (COG) за последние 6 лет стало изучение эффективности эскалированной системной ХТ. В анализ были включены 57 пациентов с регионарной экстраокулярной и метастатической РБ (на основе данных по состоянию на 30 июня 2016 г.). Пациенты получали 4 курса ХТ (винкристин $0,05$ мг/кг/день, цисплатин $3,5$ мг/кг/день, циклофосфамид 65 мг/кг \times 2 дня, этопозид 4 мг/кг \times 2 дня) с последующей ЛТ (45 Гр). При частичном ответе назначался 1 цикл карбоплатина в высоких дозах ($16,7$ мг/кг/день) с 6-го по 8-й дни, тиотепа (10 мг/кг/день), этопозид ($8,3$ мг/кг/день) с 3-го по 5-й дни после ауто-ТГСК.

Пациенты с метастатической РБ, не достигшие адекватного ответа на ХТ, также получали ДЛТ. Токсичность от лечения была значительной: зарегистрированы 2 смерти, связанные с терапией. Бессобытийная выживаемость через 36 мес для пациентов со стадией заболевания II или III составила 87,7 %, со стадией IVa – 79,3 %, со стадией IVb/трехсторонней РБ – 8,0 %. Это первое проспективное международное исследование, проводимое в нескольких учреждениях, показывающее, что интенсивная мультимодальная терапия высокоэффективна для пациентов с регионарной экстраокулярной и метастатической РБ, не затрагивающей ЦНС [20].

Клинический случай

Пациенту в возрасте 3 лет диагностировали экстраокулярную РБ с поражением зрительного тракта (Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ).

Мальчик от первой физиологической беременности, первых самостоятельных родов на сроке 39–40 недель. Вес при рождении – 3600 г, рост – 52 см. По шкале Ангар – 8/9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Рос и развивался соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний: острое респираторное заболевание до 2 раз в год. Вакцинация согласно Национальному календарю прививок. Онкологический анамнез неотягощен. Злокачественных новообразований в семье и у ближайших родственников ребенка, со слов мамы, нет.

Мама считает ребенка больным с апреля 2020 г., когда обратилась к педиатру по месту жительства с клиникой слизисто-гнойного конъюнктивита. Рекомендовано симптоматическое лечение, на фоне которого состояние не улучшилось. Через 2 нед мама стала замечать «свечение» зрачка правого глаза. Обратились к офтальмологу по месту жительства, рекомендовано дообследование. По результатам МРТ основания черепа и головного мозга с контрастным усилением выявлено объемное новообразование ЗН и хиазмы. Мальчик направлен в НИИ ДОиГ для дальнейшего обследования и определения тактики специального лечения. При обращении в НИИ ДОиГ (июль 2020 г.) состояние ребенка было средней степени тяжести за счет основного заболевания. Неврологические симптомы: периодическая головная боль (2 балла по визуально-аналоговой шкале интенсивности боли).

По данным консультации офтальмолога: *Visus OD* – не фиксирует, не следит; *Visus OS* – фиксирует, следит. Внутриглазное давление пальпаторно в норме. Гиперемия поверхности *OD*, немедикаментозный мидриаз, лейкокория (рис. 1а), глазное дно не офтальмоскопируется, сразу за хрусталиком определяется массивная опухоль с частичным гемофтальмом (рис. 1б). В центральном отделе *OS* – без патологии (рис. 1в), на периферии глазного дна на 12 ч имеется проминирующая опухоль желтого цвета максимальным размером 4рd, по поверхности которой проходит сосуд сетчатки (рис. 1г).

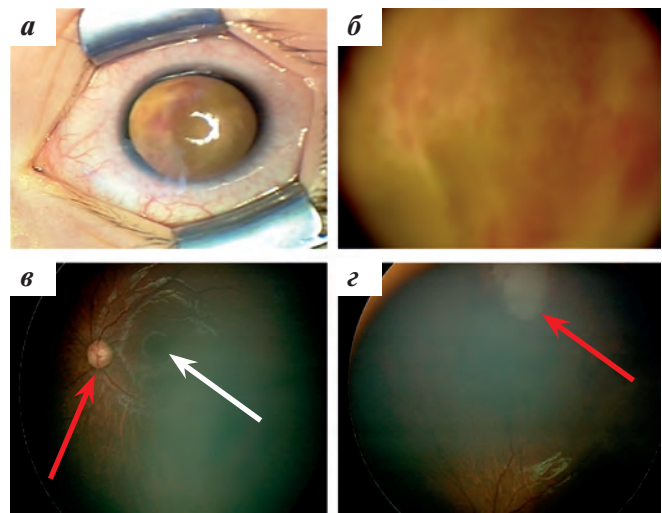


Рис. 1. Обследование ретиальной камерой при инициальной диагностике *OD*: а – немедикаментозный мидриаз, лейкокория; б – массивная опухоль сразу за хрусталиком с частичным гемофтальмом; в – *OS*: диск ЗН (указан красной стрелкой) и макулярная область (указана белой стрелкой) без патологии; г – опухоль размером 4рd (1рd = 1,5 мм) на крайней периферии глазного дна на 12 ч

Fig. 1. Examination with a retinal camera during the initial diagnosis: а – *OD*: non-drug mydriasis, leukocoria; б – massive tumor immediately behind the lens with partial hemophthalmos; в – *OS*: optic nerve disc (indicated by the red arrow) and macular area (indicated by the white arrow) without pathology; г – tumor size 4рd (1рd = 1.5 mm) on the extreme periphery of the fundus at 12 o'clock

По результатам проведенного ультразвукового исследования (УЗИ) глаз и орбит в *OD* определяются патологические ткани, выполняющие субтотально стекловидное тело размерами 20 × 15 × 17 мм, неправильной формы, повышенной эхогенности за счет множественных гиперэхогенных включений; сетчатка отслоена, гемофтальм (рис. 2). В *OS* – на сетчатке очаговые образования убедительно не определяются.

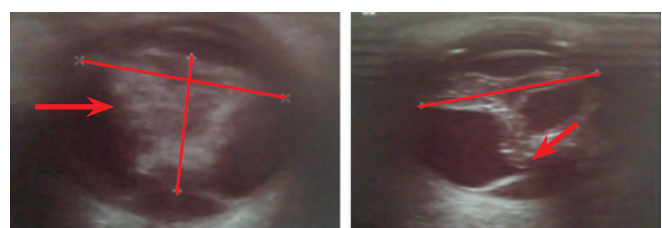


Рис. 2. УЗИ *OD* в двух взаимно перпендикулярных плоскостях: в центральных отделах глаза опухолевые ткани повышенной эхогенности (указаны стрелкой)

Fig. 2. Ultrasound of *OD* in two mutually perpendicular planes: in the central parts of the eye, tumor tissues of increased echogenicity (indicated by an arrow)

По данным инициальной МРТ орбит и головного мозга с внутривенным контрастированием (ВК) выявлено опухолевое поражение обоих глаз: в *OD* – глаз увеличен в объеме, в задних отделах визуализируется опухолевый компонент размерами 1,5 × 1,3 × 1,7 см, сетчатка тотально отслоена с субретиальным высокобелковым жидкостным содержимым (кровь), гемофтальм. ЗН до хиазмы утолщен и деформирован, хиазма смещена, МР-сигнал от хиазмы и начальных отделов зрительных трактов изменен – опухолевая инвазия (рис. 3), отмечается прилегание патологических тканей к ножке гипофиза. В *OS* – единственный очаг в верхних отделах

до 0,2 см. При ВК отмечается интенсивное накопление контрастного препарата опухолевыми тканями справа, очаг в OS достоверно не контрастируется.

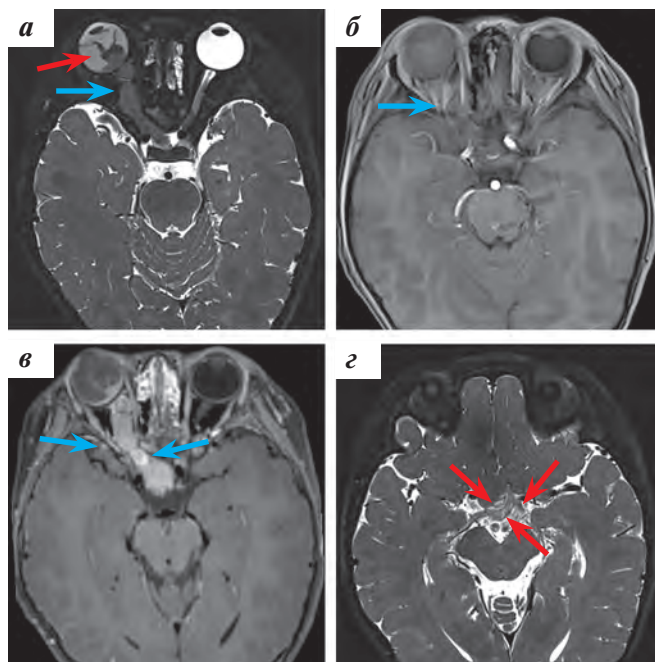


Рис. 3. МРТ с ВК орбит и головного мозга в аксиальной плоскости: а – T2 space: под отслоенной сетчаткой визуализируется опухоль в заднем сегменте глаза (красная стрелка) с распространением в ЗН до хиазмы (синяя стрелка); б, в – T1-взвешенное изображение до ВК, T1 space после ВК в аксиальной плоскости: отмечается интенсивное накопление контрастного препарата опухолевыми тканями (синие стрелки); г – T2 space: МР-сигнал от хиазмальной области и начальных отделов зрительных трактов изменен (красные стрелки)

Fig. 3. MRI with intravenous contrast (IC) orbits and brain in the axial plane: а – T2 space: a tumor in the posterior segment of the eye is visualized under the detached retina (red arrow) with a spread in the optic nerve to chiasm (blue arrow); б, в – T1-weighted image before IC, T1 space after IC in the axial plane: there is an intense accumulation of contrast agent by tumor tissues (blue arrows); г – T2 space: the MR signal from the chiasm and the initial parts of the visual tracts is changed (red arrows)

По данным МРТ спинного мозга с контрастным усилением, УЗИ регионарных лимфатических узлов, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерной томографии органов грудной клетки, цитологического исследования костного мозга и ликвора – без метастатического поражения.

На основании комплексной диагностики пациенту выставлен клинический диагноз: «Бинокулярная РБ: OD с экстрабульбарным и интракраниальным распространением опухоли по ЗН с поражением правых отделов хиазмы с переходом на зрительные тракты с обеих сторон. Вторичная глаукома. Группа Е. Стадия сТ4аNoM1вН1. OS – группа В. Стадия сТ1вNoM1вН1».

Схематически распространённость опухолевого процесса представлена на рис. 4.

Пациент обсужден на мультидисциплинарном консилиуме и в связи с крайне неблагоприятным витальным прогнозом по жизненным показаниям на I-м этапе решено начать лекарственное лечение. Ребенку проведено 4 курса системной ХТ препаратами: циклофосфамид в дозе 400 мг/м² в 1–5-й дни; этопозид в дозе 100 мг/м² в 1–5-й дни; карбоплатин в дозе 500 мг/м² в 5-й день,

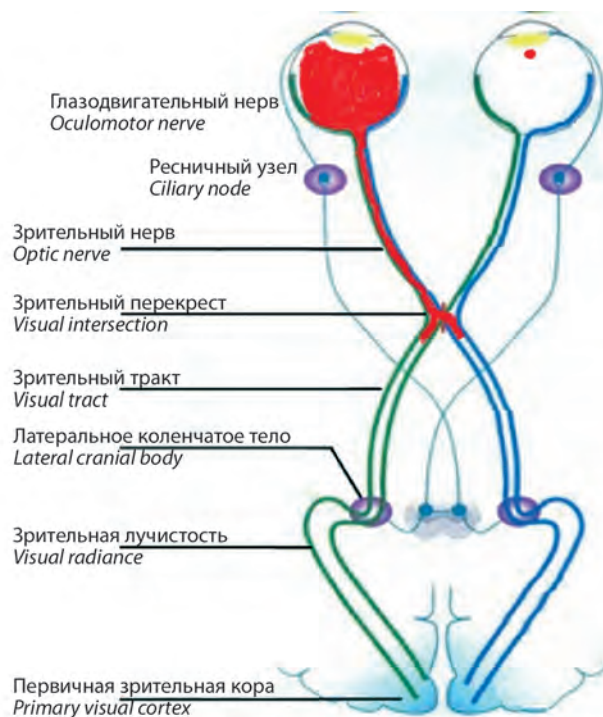


Рис. 4. Красным цветом выделено интра-, экстрабульбарное и интракраниальное распространение РБ с поражением правого ЗН, хиазмы и начальных отделов зрительных трактов

Fig. 4. Intra-, extrabulbar and intracranial spread of RB with lesions of the right optic nerve, chiasm and the initial parts of the visual tracts are highlighted in red

а также 4 курса интратекальной ХТ препаратами метотрексат и преднизолон в дозе 12 мг и 10 мг соответственно в связи с распространением опухоли по ЗН с переходом на хиазму и зрительные тракты.

По данным контрольной МРТ основания черепа и головного мозга с контрастным усилением после 4 курсов системной и интратекальной ХТ отмечается сокращение размеров опухоли, однако сохраняется инфильтрация ЗН и хиазмы справа.

Решением мультидисциплинарного консилиума онкологов, офтальмологов и нейрохирургов на следующем этапе лечения предложена операция в объеме костно-пластической (височно-орбито-зигоматической) птериональной краниотомии справа с прехиазмальной резекцией правого ЗН и энуклеацией правого глаза с эндопротезированием анофтальмической орбиты.

Протокол операции:

I этап. Костно-пластическая (височно-орбито-зигоматическая) птериональная краниотомия справа с прехиазмальной резекцией ЗН (рис. 5). Положение пациента на операционном столе на спине, голова повернута налево на 60°, фиксирована в скобе Mayfield. Операционное поле трижды обработано раствором кожного антисептика, обклеено стерильными пленками. Выполнен полукружный разрез в правой лобно-височной области. Кровотечение из субдермальных сосудов остановлено при помощи биполярной коагуляции, кожные клипсы на края раны. Кожный лоскут отведен в сторону, фиксирован пружинным крючком. Надкостница рассечена, отсепарирована. Апоневроз височной мышцы рассечен, височная мышца отсепарирована от костей черепа,

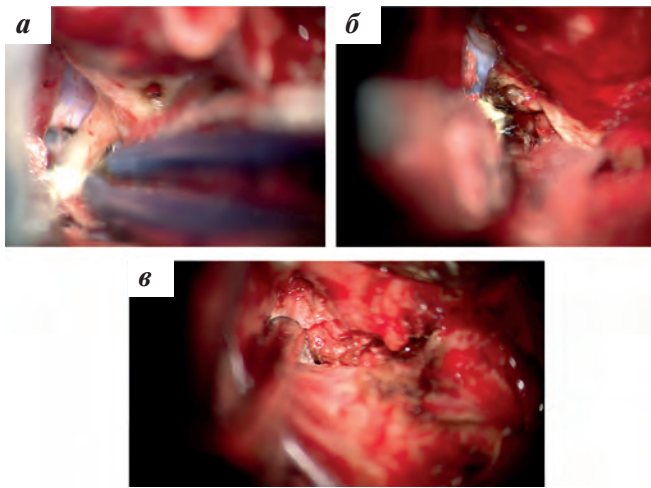


Рис. 5. I этап операции: а – этап прехиазмальной диссекции ЗН; б – прехиазмальная диссекция культи резецированного ЗН; в – вскрытие ТМО интраканальной части ЗН, выведение культи ЗН в орбиту

Fig. 5. Stage I of the operation: а – stage of prechiasmatic dissection of the optic nerve; б – prechiasmatic dissection of the stump of the resected optic nerve; в – opening of the dura mater of the intracanal part of the optic nerve, removal of the optic nerve stump into orbit

отведена в сторону, фиксирована. Выполнена костно-пластическая трепанация в правой лобно-височной области. Далее при помощи костных кусачек удалена часть верхней, латеральной и задней стенки орбиты до канала ЗН. Визуализирована Сильвиева щель, базальная поверхность правой лобной доли и полюс правой височной доли головного мозга. Твердая мозговая оболочка (ТМО) рассечена С-образно, края отведены в стороны, фиксированы. Препарирована Сильвиева щель. Установлен ретрактор, визуализирован правый ЗН. При помощи биполярной коагуляции выполнена прехиазмальная резекция правого ЗН (см. рис. 5а, б), ЗН вывихнут в полость орбиты (см. рис. 5в). Гемостаз. Выполнена пластика ТМО лоскутом жировой клетчатки, ТМО защита герметично. ТМО армирована гемостатической марлей. Костный фрагмент уложен на место, фиксирован узловыми швами. Послойное зашивание мягких тканей. Установлен субгалеальный дренаж, выведен через контрапертуру. Асептическая обработка. Асептическая повязка.

II этап. Операция: энуклеация правого глаза (рис. 6) с эндопротезированием анофтальмической орбиты. Послеоперационный период протекал без осложнений. В послеоперационном периоде ребенок получал антибактериальную и симптоматическую терапию. Швы удалены на 10-е сутки.

По данным гистологического заключения, кроме внутриглазного опухолевого узла (см. рис. 6в) отмечен рост недифференцированной РБ (пригодны к идентификации все клетки опухоли) в ЗН с признаками лечебного патоморфоза III степени. Пригодно к идентификации 5 % опухолевых клеток, расположенных отдельными группами в стекловидном теле. Выявлена опухолевая инвазия хориоидеи и склеры с очагами некроза и кальцинатами без экстрасклерального распространения. Ретроламинарный рост опухоли отмечается на всем протяжении ЗН до края резекции (рис. 7).

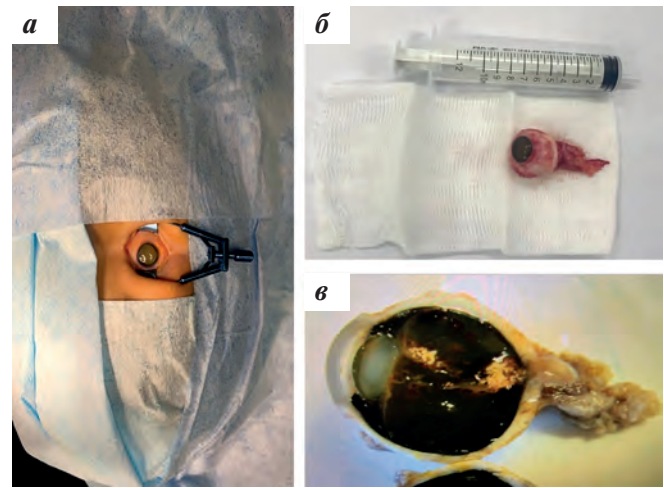


Рис. 6. II этап операции: а – OD, пораженный опухолью; б – удалены единым блоком OD размерами 2,2 × 2 × 2 см с фрагментом ЗН длиной 25 мм; в – гистологический макропрепарат OD на разрезе: плотный серый опухолевый узел размерами 1,8 × 1,6 × 1,4 на сетчатке

Fig. 6. Stage II of the operation: а – OD affected by a tumor; б – removed by a single block of OD measuring 2.2 × 2 × 2 cm with a fragment of the optic nerve 25 mm long; в – histological macro-preparation OD on the incision: dense gray tumor node measuring 1.8 × 1.6 × 1.4 on the retina

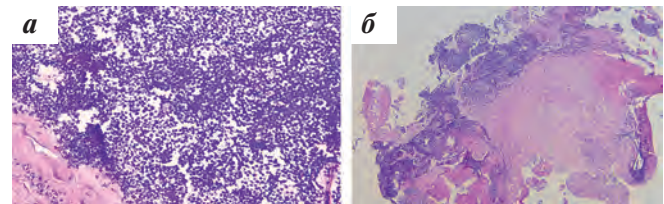


Рис. 7. РБ – биопсийный материал: а – очаг роста остаточной РБ, × 200; б – по краю нерва разрастание мелко-круглоклеточной опухоли (РБ), × 50. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 7. RB – biopsy material: а – the growth site of residual RB, × 200; б – the proliferation of a small-round cell tumor (RB) along the edge of the nerve, × 50. Stained with hematoxylin and eosin

Далее проведен 5-й курс адьювантной ХТ по прежней схеме с последующей ВДХТ препаратами: циклофосфан в дозе 1500 мг/м² в 1–5-й дни, этопозид в дозе 350 мг/м² в 1–5-й дни, карбоплатин в дозе 250 мг/м² в 5-й день с ауто-ТГСК. Лечение перенес с осложнением в виде эпизода тонико-клонических судорог. После ауто-ТГСК кроветворная функция восстановилась к 14-му дню на фоне стандартной сопроводительной терапии. В раннем посттрансплантационном периоде отмечались нейтропенический энтероколит, фебрильная нейтропения и орофарингеальный мукозит как осложнения, связанные с аплазией миелопоэза.

После нормализации показателей периферической крови ребенку проведена брахитерапия (БТ) (рис. 8) на единственный видящий глаз (на вершину опухоли – 144 Гр, на склеру – 720 Гр) в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России.

На этапе консолидации проведено краниоспинальное облучение (разовая очаговая доза (РОД) – 1,8 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 23,4 Гр) и ЛТ на область правой орбиты, хиазмы и на ножку гипофиза

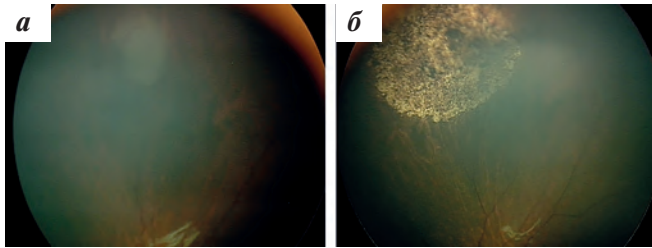


Рис. 8. OS: а – опухоль на крайней периферии глазного дна перед БТ; б – атрофический очаг через 1,5 мес после БТ без признаков активной опухоли

Fig. 8. OS: a – tumor on the extreme periphery of the fundus before brachytherapy; б – atrophic focus 1.5 months after brachytherapy without signs of an active tumor

(РОД – 1,8 Гр, СОД – 54,0 Гр). Распределение изодоз в режиме dose colour watch представлено на рис. 9.

На расположенной ниже блок-схеме (рис. 10) представлен план лечения пациента.

По завершении программного лечения (май 2021 г.) контрольное комплексное обследование проведено через 1 мес после окончания ЛТ. Признаки продолженного роста и метастазирования отсутствовали. МРТ не выявила патологического накопления контрастного препарата правыми и левыми отделами хиазмы, зрительными трактами, левым ЗН. МРТ и спинномозговая пункция выполнялись ежемесячно с 06.2021 по 09.2021.

При обследовании в октябре 2021 г. по данным МРТ с ВК орбит, головного и спинного мозга в правой орбите определяются сферической формы протез и округлой

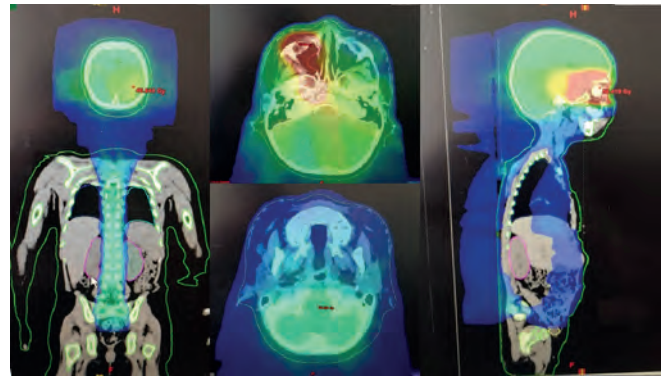


Рис. 9. Распределение изодоз в режиме dose colour watch при кранио-спинальном 3D-CRT конформном облучении бинокулярной РБ с 6 полей (с учетом локальной ЛТ с модуляцией интенсивности области правой орбиты по ходу ЗН, хиазмы и на ножку гипофиза)

Fig. 9. Distribution of isodoses in the dose color watch mode during craniospinal 3D-CRT conformal irradiation of binocular RB with 6 fields (taking into account local radiation therapy with intensity modulation of the right orbit region along the course of the optic nerve, chiasm and pituitary pedicle)

формы имплант (рис. 11а). Правые отделы хиазмы деформированы. Зрительные тракты при настоящем исследовании умеренно асимметричны. После ВК патологического накопления контрастного препарата правыми и левыми отделами хиазмы, зрительными трактами, левым ЗН убедительно не выявлено. В OS – без патологических изменений. Визуализируются множественные участки лептоменингеального метастазирования с инфильтрацией серого вещества (рис. 11б).

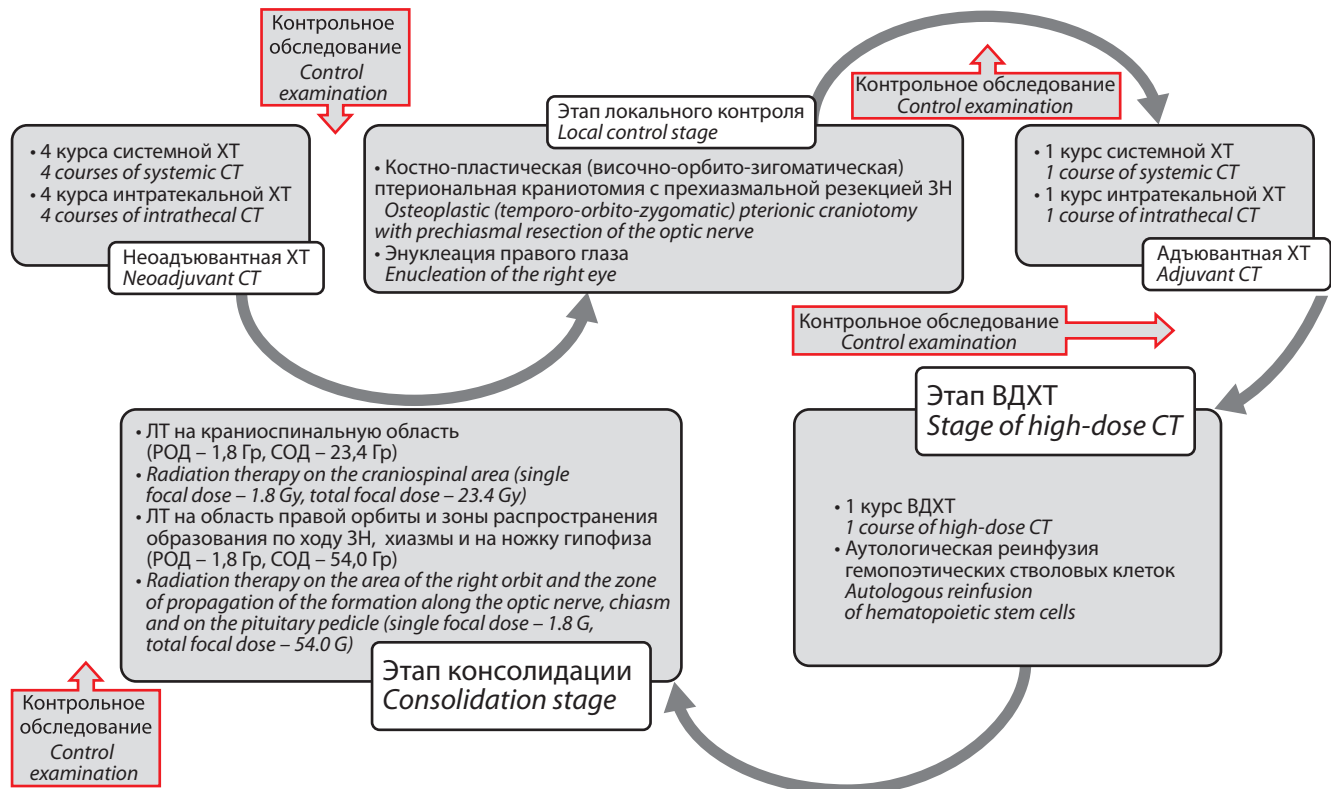


Рис. 10. Блок-схема, демонстрирующая тактику лечения пациента с экстраокулярной РБ с поражением зрительных трактов

Fig. 10. A flowchart demonstrating the tactics of treating a patient with extraocular RB with damage to the visual tracts

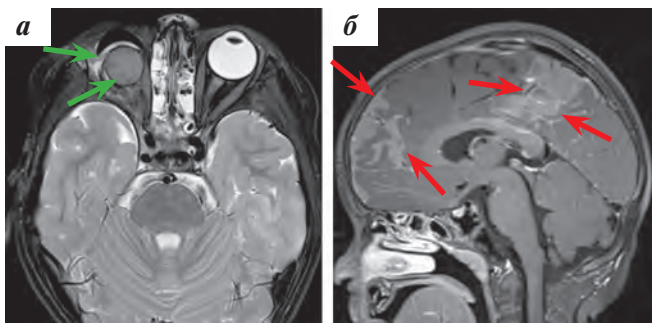


Рис. 11. МРТ с ВК орбит, головного мозга, спинного мозга: а – T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости с подавлением сигнала от жировой ткани, в правой орбите определяются имплант и протез (указаны стрелками); б – T1-взвешенное изображение после ВК в аксиальной и сагиттальной плоскостях: интенсивное накопление контрастного вещества оболочками головного мозга (указано стрелками)

Fig. 11. MRI with IC of orbits, brain, spinal cord: а – T2-weighted image in the axial plane with suppression of the signal from adipose tissue, the implant and prosthesis are determined in the right orbit (indicated by arrows); б – T1-weighted image after IC in the axial and sagittal planes: intensive accumulation contrast agent by the membranes of the brain (indicated by arrows)

По результатам МРТ с ВК спинного мозга было отмечено неравномерное распределение накопления контрастного вещества по оболочкам спинного мозга и изменение МР-сигнала от шейного отдела спинного мозга, что может служить косвенными признаками метастатических изменений.

По данным УЗИ лимфатических узлов шеи и органов брюшной полости, компьютерной томографии органов грудной клетки, цитологического исследования костного мозга метастатического поражения не выявлено. Однако при цитологическом исследовании ликвора обнаружены опухолевые клетки (рис. 12).

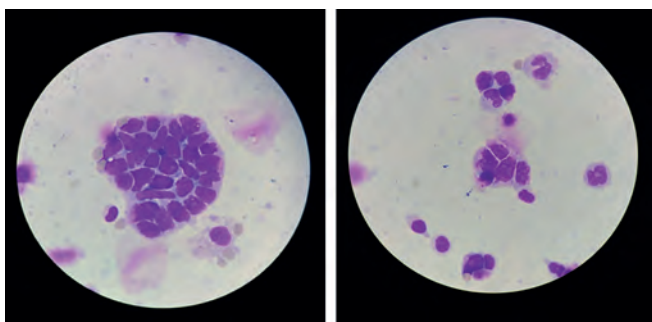


Рис. 12. Цитологическое исследование спинномозговой жидкости после МР-подтверждения лептоменингеального метастазирования головного и спинного мозга: обнаружены опухолевые клетки негематопоэтической природы, расположенные как разрозненно, так и в виде скопления

Fig. 12. Cytological examination of cerebrospinal fluid after MR-confirmation of leptomeningeal metastasis of the brain and spinal cord: tumor cells of non-hematopoietic nature were found, located both separately and in clusters

На серии реконструированных томосцинтиграмм головного мозга с ^{99m}Tc -пертехнетатом в аксиальной (рис. 13а) и фронтальной (рис. 13б) проекциях определяется неравномерное повышенное распределение радиофармпрепарата (РФП) в правой лобно-височной области (красные стрелки), соответствующее поражение оболочек головного мозга. Менее интенсивное нако-

пление радиоиндикатора отмечается в левой височной (синие стрелки) и затылочной областях, не позволяющее исключить аналогичных изменений. На планарных сцинтиграммах с ^{99m}Tc -фосфотехом в передней (рис. 13ж) и задней (рис. 13з) проекциях явных очагов повышенного накопления РФП не выявлено. Определяется диффузное незначительно повышенное распределение остеотропного РФП в области костей свода черепа справа (синяя стрелка). На момент исследования явных признаков очагового поражения скелета не выявлено. На планарной сцинтиграмме мягких тканей с ^{99m}Tc -технетрилом в передней проекции (рис. 13и) определяется повышенное накопление туморотропного РФП в проекции лобной кости (красная стрелка). Для уточнения локализации очага проведено дообследование в объеме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) головы. На серии реконструированных и совмещенных аксиальных томограмм определяется патологическая гипераккумуляция РФП в левой лобной доле (рис. 13в), (красная стрелка, $\text{SUV}_{\text{lbm}}-1,5$) и в правой теменной доле вблизи срединной линии (рис. 13д), (красная стрелка, $\text{SUV}_{\text{lbm}}-0,6$). На аксиальных КТ-срезах (рис. 13г, е) отмечаются зоны невыраженного уплотнения до 34 мм (белые стрелки). Дополнительно (рис. 13в, д) отмечается неравномерное повышенное распределение РФП в оболочках головного мозга обоих полушарий (синие стрелки). В других исследованных отделах без явных патологических изменений. Результаты исследования свидетельствуют о наличии активной патологической ткани в указанных отделах головного мозга (метастатическое поражение), а также о поражении оболочек головного мозга.

Дополнительно было принято решение о необходимости позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (рис. 14).

Заключение

РБ – одно из онкологических заболеваний у детей, при котором курабельность достигает 100 %, но при условии доступности необходимой своевременной диагностики и безотлагательного высокотехнологичного лечения. К сожалению, и наш клинический случай подтверждает постулат о крайне неблагоприятном прогнозе заболевания при первичном и вторичном распространении опухоли в головном и спинном мозге. Исследования 2018–2021 гг. не показали эффективных результатов лечения при метастатическом поражении головного и спинного мозга у больных РБ, все пациенты в итоге погибли, средняя продолжительность жизни составила от 1 до 6 мес [19–21].

Такие наблюдения заставляют еще раз задуматься о своевременной диспансеризации, знаниях врачами критических симптомов РБ при первичной диагностике, уменьшении диагностических интервалов в непрофильных клиниках, онкологической настороженности среди педиатров и офтальмологов. Ни один ребенок не должен умирать от курабельного онкологического заболевания!

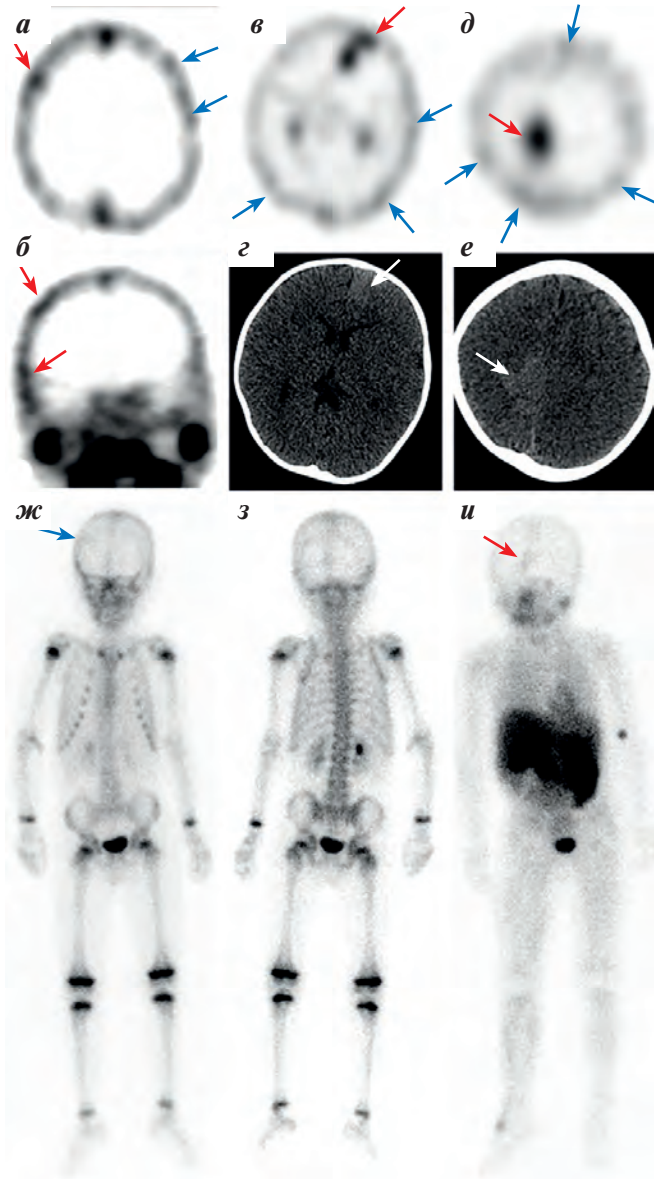


Рис. 13. Томосцинтиграммы головного мозга, костей скелета и мягких тканей с опухолетропным РФП технетрил (описание дано в тексте статьи)

Fig. 13. Tomoscintigrams of the brain, skeletal bones and soft tissues with the tumorotropic radiopharmaceutical technetrit (description given in the text of the article)

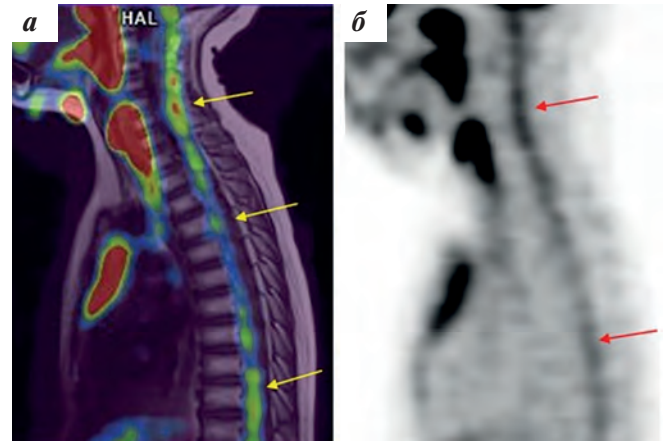


Рис. 14. Результаты ПЭТ/КТ с неравномерным повышенным накоплением ¹⁸F-ФДГ в спинном мозге (указано стрелками)

Fig. 14. Results of PET/CT with unevenly increased accumulation of ¹⁸F-FDG in the spinal cord (indicated by arrows)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ishaq H., Patel B.C. Retinoblastoma. [Updated 2021 Nov 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545276/>.
- Fabian I.D., Stacey A.W., Foster A., Kivelä T.T., Munier F.L., Keren-Froim N., Gomel N., Cassoux N., Sagoo M.S., Reddy M.A., Harby L.A., Zondervan M., Bascaran C., Abdallah E., Abdullahi S.U., Boubacar S.A., Ademola-Popoola D.S., Adio A., Aghaji A.E., Portabella S.A., Bio A.I.A., Ali A.M., Alia D.B., All-Eriksson C., Almeida A.A., Alsaawi K.M., Antonino R., Astbury N.J., Atsiaya R., Balaguer J., Balwierz W., Barranco H., Popovic M.B., Benmiloud S., Guebessi N.B., Berete R.C., Biddulph S.J., Biewald E.M., Blum S., Bobrova N., Boehme M., Bornfeld N., Bouda G.C., Bouguila H., Boumedane A., Brichard B.G., Capra M.L., Castela G., Català-Mora J., Chantada G.L., Chernodirnska V.S., Chiwang F.S., Cieslik K., Comsa C., Llano M.G.C., Csóka M., Da Gama I.V., Davidson A., De Potter P., Desjardins L., Dragomir M.D., Du Bruyn M., Kettani A.E., Elbahi A.M., Elgalaly D., Elhaddad A.M., Elhassan M.M.A., Elzembely M.M., Essuman V.A., Evina T.G.A., Fasina O., Fernández-Teijeiro A., Gandiwa M., Aldana D.G., Geel J.A., Gizachew Z., Gregersen P.A., Guedenon K.M., Hadjistilianou T., Hassan S., Hederova S., Hessissen L., Hordofa D.F., Hummlen M., Husakova K., Ida R., Ilic V.R., Jenkinson H., Kabesha T.B.A., Kabore R.L., Kalinaki A., Kapelushnik N., Kardava T., Kemilev P.K., Kepak T., Khotenashvili Z., Klett A., Palet J.E.K.K., Krivaitiene D., Kruger M., Kyara A., Lachmann E.S., Latinović S., Lecuona K., Lukamba R.M., Lumbroso L., Lysytsia L., Maka E., Makan M., Manda C., Begue N.M., Matende I.O., Matua M., Mayet I., Mbumba F.B., Mengesha A.A., Midena E., Mndeme F.G., Mohamedani A.A., Moll A.C., Moreira C., Msina M.S., Msukwa G., Muma K.I., Murgoi G., Musa K.O., Mustak H., Muyen O.M.,

- Naidu G., Naumenko L., Roth P.A.N., Neroev V., Nikitovic M., Nkanga E.D., Nkumbe H., Nyaywa M., Obono-Obiang G., Oguego N.C., Olechowski A., Oscar A.H., Osei-Bonsu P., Painter S.L., Painsil V., Paiva L., Pappan R., Parrozzani R., Parulekar M., Pawinska-Wasikowska K., Perić S., Philbert R., Pochop P., Polyakov V.G., Pompe M.T., Pons J.J., Raobela L., Renner L.A., Reynders D., Ribadu D., Riheja M.M., Ritter-Sovinz P., Saakyan S., Said A.M., Pacheco S.S.R., Scanlan T.A., Schoeman J., Seregard S., Sherief S.T., Cheikh S.S., Silva S., Sorochynska T., Ssali G., Stathopoulos C., Kranjc B.S., Stones D.K., Svojr K., Sylla F., Tamamyang G., Tandili A., Tateshi B., Theophile T., Traoré F., Tyau-Tyau H., Umar A.B., Urbak S.F., Ushakova T.L., Valeina S., van Hoefen Wijsard M., Veleva-Krasteva N.V., Viksnins M., Wackernagel W., Waddell K., Wade P.D., Nigeria A.H.W., Wime A.D., Dod C.W., Yanga J.M., Yarovaya V.A., Yarovoy A.A., Zein E., Sharabi S., Zhilyaeva K., Ziko O.A., Bowman R. Travel burden and clinical presentation of retinoblastoma: analysis of 1024 patients from 43 African countries and 518 patients from 40 European countries. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(10):1435–43. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316613.
3. Ancona-Lezama D., Dalvin L.A., Shields C.L. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(11):2356–65. doi: 10.4103/ijo.IJO_721_20.
 4. Янченко Т.В., Громакина Е.В. Эпидемиологические аспекты ретинобластомы. *Медицина в Кузбассе.* 2015;14(2):4–9. [Yanchenko T.V., Gromakina E.V. Epidemiological aspects of retinoblastoma. *Meditina v Kuzbasse. = Medicine in Kuzbass.* 2015;14(2):4–9. (In Russ.)].
 5. Yanik Ö., Gündüz K., Yavuz K., Taçyıldız N., Ünal E. Chemotherapy in Retinoblastoma: Current Approaches. *Turk J Ophthalmol.* 2015;45(6):259–67. doi: 10.4274/tjo.06888.
 6. 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.
 7. Chantada G.L., Fandiño A.C., Gutter M.R., Raslawski E.C., Dominguez J.L., Manzitti J., de Dávila M.T., Zubizarreta P., Scopinaro M. Results of a prospective study for the treatment of unilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(1):60–6. doi: 10.1002/pbc.22503.
 8. Chantada G.L., Qaddoumi I., Canturk S., Khetan V., Ma Z., Kimani K., Yeniad B., Sultan I., Sitorus R.S., Tacyildiz N., Abramson D.H. Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(3):341–8. doi: 10.1002/pbc.22843.
 9. Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2011;22(2):41–8. [Ushakova T.L. Contemporary approaches to the treatment of retinoblastoma. *Bulletin of the Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Cancer Scientific Center" = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.* 2011;22(2):41–8. (In Russ.)].
 10. Dunkel I.J., Khakoo Y., Kernan N.A., Gershon T., Gilheeny S., Lyden D.C., Wolden S.L., Orjuela M., Gardner S.L., Abramson D.H. Intensive Multimodality Therapy for Patients With Stage 4a Metastatic Retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:55–9. doi: 10.1002/pbc.22504.
 11. Leal-Leal C.A., Rivera-Luna R., Flores-Rojo M., Juárez-Echenique J.C., Ordaz J.C., Amador-Zarco J. Survival in extra-orbital metastatic retinoblastoma: treatment results. *Clin Transl Oncol.* 2006;8(1):39–44. doi: 10.1007/s12094-006-0093-x.
 12. Gündüz K., Müftüoğlu O., Günalp I., Unal E., Taçyıldız N. Metastatic retinoblastoma clinical features, treatment, and prognosis. *Ophthalmology.* 2006;113(9):1558–66. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.03.039.
 13. Clarissa A., Sutandi N., Fath A.A. Stem-Cell Therapy Following High-Dose Chemotherapy in Advanced Retinoblastoma: A Systematic Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2021;10(4):397–407. doi: 10.1097/APO.0000000000000372.
 14. Dunkel I.J., Chan H.S., Jubran R., Chantada G.L., Goldman S., Chintagumpala M., Khakoo Y., Abramson D.H. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(1):149–52. doi: 10.1002/pbc.22491.
 15. 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;52:218–22. doi: 10.1002/pbc.21735.
 16. 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.)].
 17. Ушакова Т.Л., Тузова Е.А., Шутова А.Д., Горовцова О.В., Гаспарян Т.Г., Бекяшев 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. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-2-50-60. [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. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii. = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021;8(2):50–60. (In Russ.)].
 18. Rodriguez A., Zugbi S., Requejo F., Deu A., Sampor C., Sgroi M., Bosaleh A., Fandiño A., Schaiquevich P., Chantada G. Combined high-dose intra-arterial and intrathecal chemotherapy for the treatment of a case of extraocular retinoblastoma. *Pediatric Blood Cancer.* 2018;65(12):e27385. doi: 10.1002/pbc.27385.
 19. Hu H., Zhang W., Wang Y., Huang D. Characterization, treatment and prognosis of retinoblastoma with central nervous system metastasis. *BMC Ophthalmol.* 2018;18:107. doi: 10.1186/s12886-018-0772-8.
 20. Dunkel I.J., Krailo M.D., Chantada G.L., Banerjee A., Abouelnaga S., Buchsbaum J. Intensive multi-modality therapy for extra-ocular retinoblastoma (RB): A Children's Oncology Group (COG) trial (ARET0321). *J Clin Oncol.* 2017;35(15):10506. doi: 10.1200/JCO.2017.35.
 21. Zhao J., Feng Z., Gallie B.L. Natural History of Untreated Retinoblastoma. *Cancers.* 2021;13:3646. doi: 10.3390/cancers13153646.

Статья поступила в редакцию: 10.03.2022. Принята в печать: 24.03.2022.

Article was received by the editorial staff: 10.03.2022. Accepted for publication: 24.03.2022.