

## Рідкісні нейрогенні (ретинальні) пухлини у дорослих: морфологічні особливості та проблеми діагностики

**М. В. Литвиненко**<sup>1</sup>, канд. мед. наук; **В. В. Алексєєва**<sup>2,3</sup>, асистент; **В. В. Гаргін**<sup>2,3</sup>, д-р мед. наук, професор; **Н. В. Нескоромна**<sup>1</sup>, канд. мед. наук; **О. Л. Кошельник**<sup>1</sup>, канд. мед. наук;  
**О. В. Артьомов**<sup>4</sup>, канд. мед. наук;

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет  
Одеса (Україна)

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет

<sup>3</sup> Харківський міжнародний медичний університет  
Харків (Україна)

<sup>4</sup> ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»  
Одеса (Україна)

### Ключові слова:

внутрішньоочні пухлини,  
гістопатологія, імуногістохімія

**Актуальність.** Гістологічна діагностика нейрогенних пухлин досі залишається серйозною проблемою. Про це свідчить хоча б той факт, що при кожному перевиданні класифікації ВООЗ уточнюються та з'являються нові найменування нейрогенних пухлин.

**Мета дослідження** – провести аналіз гістоморфологічних та імуногістохімічних особливостей рідкісних варіантів внутрішньоочних нейрогенних (ретинальних) пухлин у дорослих.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження були 6 внутрішньоочних пухлин серед дорослих, у морфологічній картині яких виявлені елементи нейрогенного диференціювання.

**Результати.** У наведеній добірці рідкісних внутрішньоочних нейрогенних пухлин у дорослих були виділені: новоутворення, близькі за імуногістохімічним профілем до клітинних епендимом, які за гістологічними патернами відповідні ретинобластомі; пухлини з імуногістохімічними маркерами нейроепітеліального диференціювання, але без класичної гістологічної картини диктіоми; новоутворення, з гістологічними патернами, близькими до попередніх пухлин, але які мають імуногістохімічні маркери гліального типу.

**Висновок.** Очевидно, що при розподілі цих пухлин на гістогенетичні групи необхідно враховувати не тільки гістологічну будову та імуногістохімічний профіль, але також локалізацію та віковий оптимум.

**Вступ.** Гістологічна діагностика нейрогенних пухлин дотепер залишається серйозною проблемою, у зв'язку з чим у кожній новій класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з'являються нові найменування. Основою для таких змін, як відзначають їх автори, є особливості клінічного перебігу, вікова мода, а також особливості локалізації та генотипу. Під час таких переглядів проводиться уточнення, об'єднання, а іноді й ліквідація деяких нозологічних одиниць [1]. Такі класифікаційні проблеми також актуальні для нейрогенних внутрішньоочних пухлин. Серед них найвідомішими є ретинобластоми та диктіоми, які виникають у ранньому дитинстві (в основному, до 5-7 років). Також для диктіоми основною локалізацією є передній відрізок ока (до зубчатої лінії). Тому пухлини з гістологічними патернами, характерними для вищевказаних новоутворень, у осіб похилого віку, а також поза типовою локалізацією, викликають діагностичні труднощі. Окрім того, згідно з сучасними вимогами, при класифікації нейрогенних пухлин необхідно враховувати різницю у віці та їх локалізації [2].

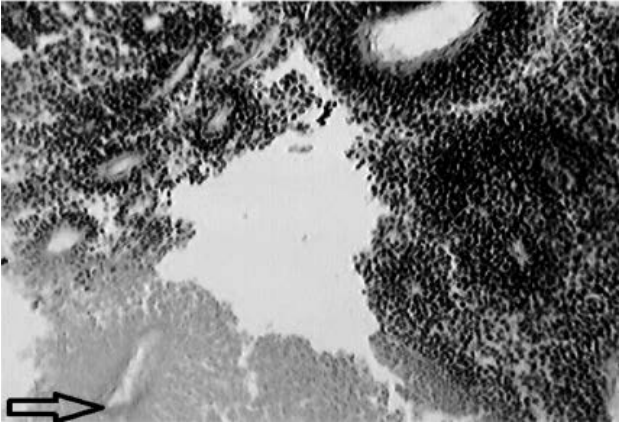
**Мета дослідження** – провести аналіз гістоморфологічних та імуногістохімічних особливостей рідкісних варіантів внутрішньоочних нейрогенних (ретинальних) пухлин у дорослих.

### Матеріал і методи дослідження

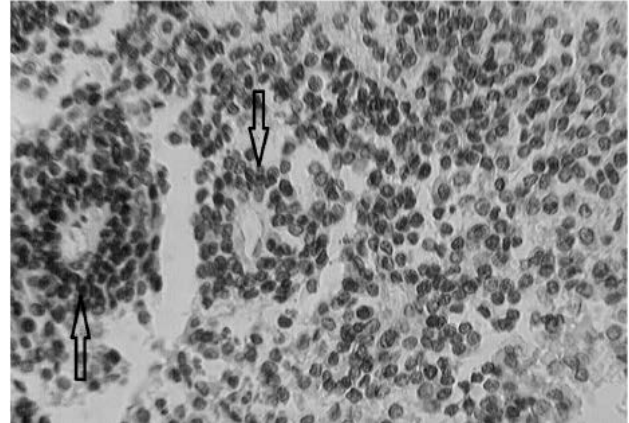
Об'єктом дослідження були 6 рідких внутрішньоочних пухлин з ознаками нейрогенного диференціювання, які були обрані з усього масиву клінічного матеріалу, який піддавався патогістологічному дослідженню за період з 2017 по 2020 рр. Підставою для відбору була наявність гістологічних патернів, характерних для нейрогенних (ретинальних) новоутворень та незвичайний для подібних пухлин вік. Матеріал оброблявся за стандартною гістологічною методикою. Гістологічні зрізи фарбувались гематоксилін-еозином, потім парафінові блоки направлялись для імуногістохімічного (ІГХ) дослідження. Вибір ІГХ маркерів відбувався згідно алгоритму дослідження нейрогенних пухлин головного мозку.

### Результати

Рідкісні варіанти внутрішньоочних нейрогенних пухлин ми поділили відповідно до характеру нижченаведених гістологічних патернів. Перший тип можна назвати ретинобластомним варіантом нейрогенної пухлини. В нашій вибірці такі пухлини були виявлені



**Рис. 1.** Пацієнт 59 років, історія хвороби № 659181. Фітопрепарат № 2528-9/19: характерні для недиференційованої ретинобластоми патерни з периваскулярними псевдорозетками. Зона коагуляційного некрозу у нижній частині рисунку ліворуч (стрілка): Г-Е, 100 X.



**Рис. 2.** Пацієнт 59 років. Гістопрепарат №2528-29/19: поодинокі нечіткі сформовані розетки типу Гомер-Райта (стрілки) на фоні переваги недиференційованих клітинних елементів: Г-Е, 400 X.

у 3-х пацієнтів віком від 59 до 62 років. Хоча клінічно всі новоутворення були визначені як увеальні меланоми, вже при макроскопічному розгляді звертала увагу відсутність пігменту та компактного вузла, притаманних цим пухлинам. Натомість виявлялась рихла пухлинна тканина, а також мілкі пластівцевоподібні пухлинні комплекси, не пов'язані з основним вузлом, що характерніше для ретинобластоми. На представлених мікрофотографіях (рис. 1, 2) видно характерні гістоморфологічні патерни: лімфоцитоподібні круглоклітинні елементи, які формують периваскулярні псевдорозетки, зони коагуляційного некрозу з ледве помітною тенденцією до накопичення солей кальцію та поодинокі істинні розетки.

Попри збіг ряду гістоморфологічних патернів, нехарактерний вік, а також відсутність чітко сформованих патогномонічних для ретинобластоми розеток Флекснера-Вінтерштейнера, залишаються відповідні сумніви відносно повної ідентифікації цих пухлин з класичними варіантами ретинобластом. Дійсно, в літературі є поодинокі описи ретинобластоми у дорослих. [3-5].

Слід зазначити, що у всіх наших спостереженнях переважала вузлова форма неопластичного росту, яка захоплювала переважно передньо- та задньоекваторіальну зони. До того ж некрози були пов'язані з епіхоріоїдальним ростом, тоді як при перевазі хоріоїдального вузла, некрози, як правило, були небагаточисленними, що також характерне і для ретинобластоми. Наявність некрозів не тільки визначає схожість гістоморфологічної картини цих пухлин і ретинобластом, а й опосередковано свідчить про близькість їх гістогенетичних джерел. Окремо є підстави вважати, що, як і для ретинобластоми, джерелом росту цих пухлин є тапеторетинальна зона. Пігментний епітелій сітківки та фоторецептори, які належать до цієї зони не мають особистої стромально-судинної території. Тому, поки пухлинний ріст не отримує неоваскуляризації зі сторони хоріоїдеї,

**Таблиця 1.** Імуногістохімічний профіль ретинальної пухлини

Імуногістохімічні маркери	Результати
GFAP - Glial fibrillary acidic protein	+++
Vimentin- type III intermediate filament	++
S-100 protein	++
Ki-67 - proliferative index	2 %
EMA -Epithelial membrane antigen	+

неопластична паренхіма буде піддаватись некрозам, що і демонструють дані пухлини. Імуногістохімічне дослідження однієї із ретинобластомоподібних пухлин виявило наступний спектр маркерів (табл. 1).

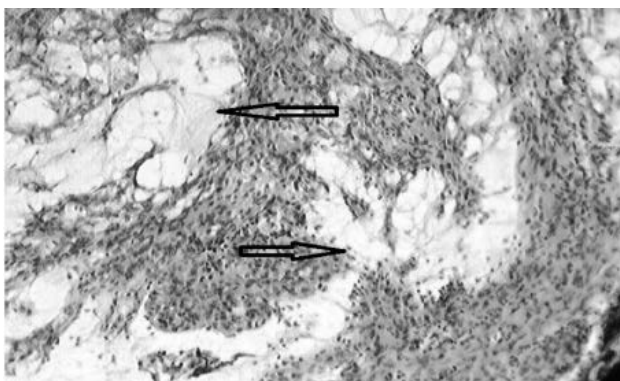
Інші проаналізовані маркери дали негативний результат: CytokeratinMNF-116, Neurofilaments, Sinaptophysin, CD-45, CD-56, CD-99, HMB-45. За аналогією з алгоритмом оцінки імуногістохімії для пухлин центральної нервової системи (ЦНС), пухлина початково була класифікована як клітинна епендиміома градації G2, з якою цю пухлину об'єднує позитивна реакція на гліальний маркер FGAP та відсутність реакції на такі маркери нейронального диференціювання, як нейрон-специфічна енолаза, нейрофіламенти нейронів і синаптофізин.

Звичайно, збіг імуногістохімічного профілю з клітинною епендиміою не є підставою для буквального перенесення цього діагнозу на внутрішньоочні пухлини, тим більше, в останній класифікації ВООЗ, сама клітинна епендиміома піддалась перегляду як неоднорідна нозологічна одиниця. Крім того, виходячи із локалізації та гістологічної картини, доцільно проводити порівняння не з пухлинами ЦНС, а з ретинобластомою. Згідно літературних даних, для ретинобластоми характерна позитивна відповідь на ПГХ-маркери нейрональ-

ного диференціювання: нейрофіламенти, синаптофізин, нейрон-специфічна енолаза, які в цьому випадку не прореагували. Разом з тим, за даними літератури, деякі ретинобластоми можуть проявляти ознаки гліобластного диференціювання, виявляючи такі ж маркери гліального диференціювання як клітини Мюллера [6, с. 302]. Таким чином, враховуючи розбіжність вікового фактора, частковий збіг ПГХ-профілю та близькість гістоморфологічних патернів, ці новоутворення можна віднести до особливого варіанту ретинальних пухлин, близьких до ретинобластоми. Порівняльний молекулярно-генетичний аналіз дозволить зрозуміти ступінь ідентичності цих пухлин.

Серед новоутворень, спорадично верифікованих як «медулоепітеліом», далеко за межами характерної для цих пухлин вікової моди, ми хочемо звернути увагу на варіанти, які відрізняються гістологічними патернами, а також деякими ПГХ нюансами. Досліджені нами дві внутрішньоочні пухлини у зоні неоптичної частини сітківки, з переважним розповсюдженням у циліарне тіло, при відсутності типових патернів диктіоми, виявляли патерни, характерні для нейроепітеліальних новоутворень. Так, ПГХ дослідження показало позитивну відповідь на нейрон-специфічну енолазу при слабкій відповіді на FGAP. Тим не менш, у гістологічній структурі можна помітити чітку тенденцію до формування сітчастої нейрогліальної субстанції, характерної для пухлин гліального типу (вказано стрілками на рис. 3).

Формування ніжної фібрилярної структури, яка нагадує церебральний нейропіль, було виявлено ще в одній нейрогенній пухлині ретинального генезу, не пов'язаній з нейроепітелієм циліарної зони. В літературі можна знайти поодинокі описи гістологічно подібних ретинальних пухлин під назвою астроцитома. Більша частина з них належить до періоду, коли ПГХ дослідження ще не використовувались в патоморфологічній практиці.



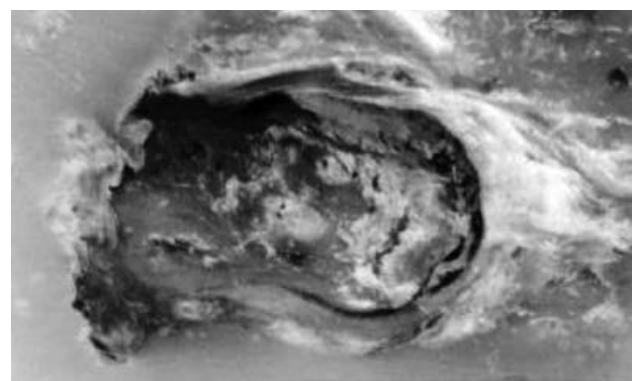
**Рис. 3.** Пацієнт 61 рік, історія хвороби № 659131. Гісто-препарат № 2391-92/19: мікроскопічний вигляд пухлини неоптичної зони сітківки з розповсюдженням у циліарне тіло. Вогнища ніжної фібрилярної структури (стрілки); Г-Е, 100х.

У зв'язку з цим, представляємо одне унікальне спостереження ретинальної пухлини у жінки 64 років. Тривалість захворювання встановити важко, тому що процес відбувався в атрофічному оці, яке було закрито протезом типу «коронка». Зі слів пацієнтки, око було сліпим з дитинства. Лише після того, як розвився виразний екзофтальм, під видаленою коронкою виявили виражені запальні зміни, а на комп'ютерній томографії виявлено пухлинний вузол в орбіті діаметром до 3 см, який був спаяний з кістковими структурами. У зв'язку з картиною злоякісного новоутворення орбіти була зроблена часткова екзентерація. При вивченні операційного матеріалу в атрофічному деформованому оці, розміром до 1,2 см в найбільшому діаметрі, виявлена рихла білувато-сіра тканина, яка заповнювала значний об'єм ока (рис.4).

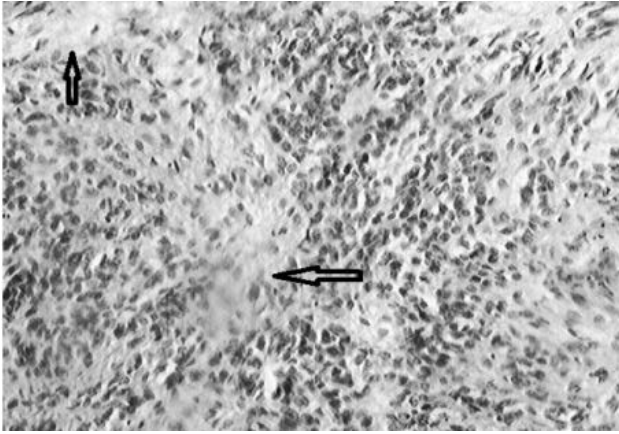
В орбіті, незалежно від ока, був присутній пухлинний вузол жовтувато-сірого кольору, розмірами 2,5x2,0 см, який був щільно зв'язаний з надкісницею та навколишніми м'якими тканинами орбіти. При гістологічному дослідженні в порожнині ока та орбітальному вузлі виявлений ідентичний пухлинний процес, типову гістологічну картину якого відображає рисунок 5.

ПГХ дослідження дозволило кваліфікувати цю пухлину як гліобластому 2-го ступеню злоякісності, відповідно до алгоритму досліджень пухлин ЦНС. Однак, за своїми гістологічними патернами процес більш подібний до новоутворень, які описані в офтальмологічній літературі як внутрішньоочна астроцитома. Цей випадок у гістологічних деталях збігається з пухлиною, яка кваліфікована К. Шилдс зі співавторами [7] як астроцитома сітківки (ПГХ верифікація у той період ще не проводилась). Цікаво відмітити, що гістологічну картину цього випадку приводить В. В. Вит в якості вкрай рідкісного прикладу внутрішньоочної пухлини [8, с. 132].

Внутрішньоочні астроцитомі нерідко трактують як доброякісні новоутворення за аналогією з церебраль-



**Рис. 4.** Пацієнтка 64 роки, історія хвороби № 648527. Макроскопічна картина: білувато-сірі пухлинні маси, які локалізовані переважно у задній частині деформованого атрофічного очного яблука. Передній відділ ока (ліворуч) зруйнований внаслідок запального процесу під коронкою, на фоні прихованого розвитку екзофтальму.



**Рис. 5.** Пацієнтка 64 роки. Гістопрепарат № 1936-37/19: мікроскопічний вигляд пухлини, стрілками показані вогнища формування ніжноволокнистої субстанції, яка нагадує нейроглию: Г-Е, 200х.

ними астроцитомами. Звісно, у зв'язку з ранньою діагностикою та енукеацією, інвазія в зовнішні оболонки ока, як правило, відсутня, тому клінічні наслідки можуть бути сприятливими. Однак наведений тут випадок дозволяє засумніватися в правомірності такого висновку. У наведеному випадку, коли пухлинний процес отримав безконтрольний розвиток через наявність коронки, утворився масивний екстрабульбарний вузол, зв'язаний зі стінкою орбіти. Це вимагало проведення інвалідизуючої операції – ексцентерації, яка натепер є рідкісною навіть при внутрішньоочних меланомах. Все вищенаведене не дозволяє назвати цю пухлину доброякісною. Діагноз «гліобластома», який базується на ІГХ маркерах, тобто незріла пухлина гліального характеру, більш адекватно відображає характер цієї неоплазми, аніж діагноз «астроцитома». При цьому, слід погодитись, що гістологічна картина не розкриває біологічний потенціал цієї пухлини. Дійсно, клітинний склад пухлини, представлений відносно мономорфними округлими і веретеноподібними клітинними елементами без фігур мітозів, які чергуються з ділянками гліальної стромы (на рис.4 ці ділянки позначені стрілками).

#### Обговорення

Наведені нами випадки нейрогліальних пухлин потребують додаткового переосмислення після прийняття у 2016 році та модифікації у 2021 році класифікації пухлин нервової системи. [9]. Додаткові методи дослідження, традиційні та розроблені останніми роками, можуть істотно полегшити діагностичні завдання. [10-13]. Особливої цінності ці дані набувають з огляду на складні трансформації меланоцитів, епітелію, та нервової тканини орбітальної області. [14-16]. У наведеній нами підбірці рідких нейрогліальних пухлин у дорослих можна виділити три типи новоутворень: ретинальні пухлини гістологічно схожі з ретинобластою, але які мають деякі особливості ІГХ характеру; пухлини неоптичної частини сітківки з ІГХ маркерами, прита-

манними для пухлин з маркерами, характерними для пухлин нейроепітеліального типу, однак, які не мають гістологічних патернів медулоепітеліоми-диктіоми; ретинальні пухлини з гістологічними патернами близькими до новоутворень астрогліального генезу, які локалізуються у задньому відділі ока та позитивно реагують на гліальні маркери.

Дослідження показує, що спектр внутрішньоочних нейрогенних (ретинальних) пухлин у дорослих неоднорідний, а їх рідкісність ускладнює напрацювання діагностичних критеріїв. Необхідно щоб у кожному випадку діагноз рідкісної внутрішньоочної нейрогліальної пухлини ставився з урахуванням ІГХ профілю. Ця вимога фактично обнуляє діагнози, виставлені без урахування ІГХ даних. Звісно, такі описи корисні у контексті їх ретроспективного вивчення, але до остаточних висновків ще далеко. Зараз ми знаходимось лише на етапі початкової систематизації, коли змушені використовувати при ІГХ дослідженні алгоритм для церебральних пухлин. Однак навіть наведені нами небагаточисленні спостереження показують, що аналогії тут дуже умовні.

#### Висновок

Гістоморфологічний та ІГХ аналіз рідкісних внутрішньоочних пухлин ретинального генезу у дорослих дозволив провести умовний їх поділ на три близькі гістогенетичні групи. При цьому діагностика ґрунтується на порівнянні гістологічних та ІГХ патернів цих пухлин з нейрогенними новоутвореннями головного мозку. Разом з тим, очевидно, що при розподілі цих пухлин на гістогенетичні групи необхідно враховувати не тільки гістологічну будову та ІГХ профіль, але також локалізацію та віковий оптимум.

#### Література

1. **Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Bernd AJ, et al.** The 2007 WHO Classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2):97–109.
2. **Gupta A, Dwivedi T.** A simplified overview of World Health Organization classification update of central nervous system tumors 2016. *J Neurosci Rural Pract.* Oct-Dec. 2017; 8(4):629-641.
3. **Biswasm J, Manim B, Shaunmugen M.** Retinoblastoma in adults: report of three cases and review of the literature. *Survey Ophthalmol.* 2000; 44: 409-14.
4. **Mackley RA.** Retinoblastoma in a 52-year old man. *Arch. Ophthalmol.* 1963; 69: 225-33.
5. **Takahahi T, Namura S, Inoue M, Isayama Y, Sashikata T.** Retinoblastoma in a 26-year old adult. *Ophthalmol.* 1983; 90: 179-83.
6. **Вит ВВ.** Патология глаза, его придатков и орбиты: монография в 2 т. Т.2. Одесса: Астропринт, 2019. 912 с.
7. **Shields JA, Eagle RC, Shields CL.** Retinal astrocytoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2004; 102: 139-148.
8. **Вит ВВ.** Опухолевая патология органа зрения: монография: в 2 т. Т.2. Одесса: Астропринт, 2009. 616 с.

9. **Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al.** The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-1251.
10. **Schabadasch A.** Intramurale nervengeflechte des darmrohrs. *Z Zellforsch.* 1930;10(2):320-85.
11. **Gargin V., Radutny R., Titova G., Bibik D., Kirichenko A., Bazhenov O.** Application of the computer vision system for evaluation of pathomorphological images. 40th International Conference on Electronics and Nanotechnology, ELNANO 2020. Proceedings; 2020: 469-473,
12. **Garancher A, Lin CY, Morabito M, et al.** NRL and CRX Define Photoreceptor Identity and Reveal Subgroup-Specific Dependencies in Medulloblastoma. *Cancer Cell.* 2018;33(3):435-449.
13. **Stenzinger A, Alber M, Allgäuer M, et al.** Artificial intelligence and pathology: From principles to practice and future applications in histomorphology and molecular profiling. *Semin Cancer Biol.* 2022;84:129-143.
14. **Sulym H, Lyndin M, Sulym L, et al.** Detection of melanin in the rat skin. *Pol Merkur Lekarski.* 2022;50(295):21-24.
15. **Lytvynenko M, Shkolnikov V, Bocharova T, Sychova L, Gargin V.** Peculiarities of proliferative activity of cervical squamous cancer in HIV infection. *Georgian Med News.* 2017;(270):10-15.
16. **Goto H, Yamakawa N, Komatsu H.** Histopathology and immunohistochemistry of choroidal melanocytoma demonstrated by local resection: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2021;23:101147. Published 2021 Jun 19.

**Відомості про авторів та розкриття інформації**

**Автор листування:** Артёмов Олександр Валентинович – [art\\_onkol@ukr.net](mailto:art_onkol@ukr.net)

**Відмова від відповідальності.** Автори заявляють, що висловлені у статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

**Конфлікт інтересів.** Автори засвідчують про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

**Джерела підтримки:** відсутні.

Надійшла 14.04.2022