

Клинический взгляд на патоморфологические факторы риска после инициальной энуклеации глаза при ретинобластоме.

Обзор литературы

И.Ю. Трушкова¹, Т.Л. Ушакова^{1,2}, Е.А. Мороз^{1,3}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБОУ ДПО РМАНПО 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

Контактные данные: Ирина Юрьевна Трушкова irina_irina98@bk.ru

Ретинобластома (РБ) — самая частая злокачественная опухоль глазного яблока, встречающаяся в педиатрической практике. В настоящее время в развитых странах общая выживаемость приближается к 100 % с высоким показателем сохранения глаза — до 90 %, но такой метод лечения, как энуклеация остается актуальным и сегодня. Изучение прогностических морфологических факторов в удаленных после энуклеации глаз уже несколько 10-летий является предметом изучения в целях оптимизации адъювантной терапии, с одной стороны, для интенсификации лечения для профилактики рецидива РБ, с другой — для отказа от химиотерапии во избежание «перелечивания» пациента.

В нашей статье представлен анализ опыта специалистов разных стран в определении морфологических факторов риска, оказывающих влияние на назначение адъювантной химиотерапии после первичной энуклеации.

Ключевые слова: ретинобластома, патоморфологические факторы риска, адъювантная терапия после инициальной энуклеации

Для цитирования: Трушкова И.Ю., Ушакова Т.Л., Мороз Е.А. Клинический взгляд на патоморфологические факторы риска после инициальной энуклеации глаза при ретинобластоме. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):90–5.

Информация об авторах

И.Ю. Трушкова: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: irina_irina98@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5828-8041>

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9619-2136>, SPIN-код: 2065-8779

Е.А. Мороз: к.м.н., врач-патологоанатом, старший научный сотрудник клинко-диагностического центра отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: moroz-kate@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>

Вклад авторов

И.Ю. Трушкова: сбор и анализ научной литературы, разработка дизайна статьи, формирование статьи и ее написание

Т.Л. Ушакова: научное и клиническое руководство, формирование статьи и ее написание, научное и литературное редактирование статьи

Е.А. Мороз: научное руководство, научное и литературное редактирование статьи, подготовка иллюстративного материала с комментариями

Clinical view on pathomorphological risk factors after initial enucleation of the eye for retinoblastoma.

Literature review

I. Yu. Trushkova¹, T. L. Ushakova^{1,2}, E. A. Moroz^{1,3}

¹N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 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

Retinoblastoma (RB) is the most common malignant tumor of the eye found in pediatric practice. Currently, in developed countries, the overall survival rate is approaching 100 % with a high rate of eye preservation up to 90 %, but such a treatment method as enucleation remains relevant today. The study of prognostic morphological factors in eyes removed after enucleation has been the subject of study for several decades in order to optimize adjuvant therapy. On the one hand, to intensify treatment to prevent relapse of RB, on the other hand, to refuse chemotherapy to avoid “overtreatment” of the patient.

Our article presents an analysis of the experience of different countries in determining morphological risk factors that influence the appointment of adjuvant chemotherapy after primary enucleation.

Key words: retinoblastoma, pathological risk factors, adjuvant therapy after initial enucleation

For citation: Trushkova I. Yu., Ushakova T. L., Moroz E. A. Clinical view on pathomorphological risk factors after initial enucleation of the eye for retinoblastoma. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):90–5.

Information about the authors

I.Yu. Trushkova: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irina_irina98@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5828-8041>

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Children's Oncology Department of Surgical Treatment Methods of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov 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/0000-0002-9619-2136>, SPIN-code: 2065-8779

E.A. Moroz: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist, Senior Researcher of the Clinical Diagnostic Center Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Professor Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy of the Institute of Human Biology and Pathology at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: moroz-kate@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>

Authors' contributions

I.Yu. Trushkova: collection and analysis of scientific literature, article design development, formation of the article and its writing

T.L. Ushakova: scientific and clinical guidance, formation of the article and its writing, scientific and literary editing of the article

E.A. Moroz: scientific guidance, scientific and literary editing of the article, preparation of illustrative material with comments

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

Основное направление лечения пациентов с ретинобластомой (РБ) в мире направлено на сохранение не только жизни, но и глаза и зрения. В развитых странах показатель выживаемости приближается к 100 %. Энуклеация остается методом выбора для лечения распространенных внутриглазных РБ. До сегодняшнего дня не существует единых рекомендаций по назначению и объему адъювантной терапии пациентам с РБ [1, 2]. Выживаемость и лечение таких больных после инициальной энуклеации улучшились благодаря выявлению морфологических факторов высокого риска, в зарубежной литературе смысловой акцент данного термина связан с назначением адъювантной терапии. Факторы высокого риска оцениваются и идентифицируются после энуклеации для прогнозирования метастазов. Прогностические факторы, такие как массивная инвазия хориоидеи, ретроламинарная инвазия и вовлечение резецированного конца зрительного нерва (ЗН), вовлечение радужной оболочки и цилиарного тела (ЦТ), передней камеры (п/к), поражение склеры и экстрасклеральное распространение опухоли связаны с более высоким риском орбитального рецидива и прогнозируют регионарное и отдаленное метастазирование [3]. Из имеющегося выбора исследовательских работ в данный обзор мы включили наиболее значимые, на наш взгляд. В первую очередь это были оригинальные исследования с когортой пациентов более 30 человек.

Цель настоящего обзора — изучить панель патоморфологических факторов риска у пациентов с РБ после инициальной энуклеации глаза и проанализировать современные подходы к адъювантной терапии.

Риск-адаптированная терапия пациентов с ретинобластомой, по данным российской исследовательской группы

Создание программы лечения РБ с учетом гистологических факторов риска стало одной из задач исследования 2001–2008 гг. (НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). Инициальной энуклеации подверглись 43 пациента с односторонней РБ [2, 4, 5].

К основным факторам, влияющим на назначение адъювантной химиотерапии (ХТ), были отнесены:

- ретроламинарная инвазия ЗН;
- опухолевые клетки в крае резекции ЗН;
- микроскопическая склеральная и/или экстрасклеральная инфильтрация;
- массивная инвазия хориоидеи;
- опухолевая инфильтрация ЦТ и/или радужки.

Кроме ХТ рекомендовалось проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область орбиты в случаях ретроламинарной инвазии ЗН, инвазии опухолью линии резекции ЗН и экстрасклерального распространения опухоли.

В соответствии с выявленными патоморфологическими критериями были сформированы 3 группы риска согласно внутреннему протоколу лечения детей с односторонней РБ после инициальной энуклеации и разработан лечебный подход к каждой из них.

Группа стандартного риска включала отсутствие инвазии или минимальную инвазию хориоидеи (на исследуемом образце до 3 групп по 12 опухолевых клеток в каждой с разрушением мембраны Бруха без контакта со склерой (минимальная поверхностная инвазия) или одна из групп контактирует со склерой (минимальная глубокая инвазия)), преламинарную инвазию ЗН или ее отсутствие. При выявлении данных морфологических критериев лечение пациентам не назначалось, осуществлялся только динамический контроль.

Группа среднего риска выставлялась при выявлении хотя бы одного из перечисленных признаков, а именно: опухоль в п/к глаза, опухолевая инфильтрация радужки, ЦТ, массивная инвазия хориоидеи (во многих исследуемых образцах отмечаются распространенные поля поражения с вовлечением всех слоев хориоидеи до контакта опухоли со склерой), интра- и ретроламинарное распространение опухоли по ЗН.

Лечение включало 4 курса интенсивной ХТ с добавлением ДЛТ при ретроламинарной инвазии ЗН.

Группа высокого риска включала следующие признаки (хотя бы один из перечисленных): наличие опухолевых клеток по линии резекции ЗН и/или выход опухоли за пределы склеры.

В схему лечения кроме 4 курсов индукционной ХТ и ДЛТ на заключительном этапе добавлялась высокодозная ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Аферез проводился после 1-го или 2-го курсов индукционной ХТ.

Результатом данной работы стала 100 % выживаемость пациентов в группе стандартного риска ($n = 17$) со средним сроком наблюдения 45 мес. Следует отметить, что в группе среднего риска, состоящей из 18 пациентов, 5-летняя безрецидивная и бессобытийная (БСВ) выживаемость составили 89 % и 80 % соответственно. Два ребенка погибли по причине обнаружения рецидива заболевания в центральной нервной системе (ЦНС), у них была зарегистрирована ретроламинарная инвазия ЗН, после чего им проводили ДЛТ. Кроме этого, 1 пациент погиб от вторичной злокачественной опухоли — острого лимфобластного лейкоза, который был диагностирован через 6 мес после окончания программного лечения РБ (ХТ без показаний к ДЛТ). В группе высокого риска 5-летняя БСВ составила 71 %, а плато по выживаемости было достигнуто после 7 мес наблюдения. Из этой группы пациентов умерли двое с наличием в гистологическом исследовании опухолевых клеток в крае резекции ЗН от метастазирования в ЦНС.

Руководство по патологии ретинобластомы, мульти-центровое международное исследование

Из многочисленных публикаций иностранных коллег в первую очередь мы решили отметить статью-руководство по патологии на основе исследования энуклеированных глаз и оценки прогностических факторов риска РБ, которая была опубликована в 2009 г. [6]. Работа основана на данных 58 клиник из 24 стран (на 4 континентах). Были проведены серии (интернет-встречи) для обсуждения рекомендаций по адекватной фиксации энуклеированных глаз, пораженных РБ, и определения морфологических факторов риска и их характеристик. Особое внимание было уделено определению группы риска при инвазии хориоидеи, а именно такому фактору, как массивность инвазии, когда максимальный диаметр инвазивного очага опухоли достигает 3 мм и более. Истинная инвазия состоит из плотных опухолевых очагов, которые имеют обширное распространение и в них обычно отсутствует некроз, если только опухоль не достигает очень больших размеров. Также было принято решение относительно инвазии ЗН — принято разделение на преламинарную, ламинарную и ретроламинарную инвазии ЗН. Для достоверной оценки поражения ЗН рекомендовано оценивать размер опухоли от уровня пограничной мембраны ЗН, выхода крупных центральных сосудов или, если ни одна из этих структур не сохранилась, с уровня мембраны Бруха до самого глубокого места инвазии. Третьей и заключительной частью консенсуса стало соглашение о предлагаемом руководстве по обработке энуклеированных глаз, пораженных РБ, для получения наилучших гистологических результатов и молекулярного тестирования.

Были предложены методы безопасного извлечения опухоли без обширного обсеменения структур глаза.

Анкетирование международных исследовательских групп для определения панели гистологических признаков и других факторов, влияющих на тактику лечения

Следующей значимой работой, на наш взгляд, является работа S. Kaliki et al., 2022 г. [7]. Статья основана на анкетировании международных исследовательских групп, занимающихся лечением РБ у детей. Опрос состоял в определении панели гистологических признаков и некоторых дополнительных факторов, влияющих на назначение адъювантной терапии после энуклеации глаза. Большинство респондентов признают основное влияние на метастазирование следующих факторов: ретроламинарная инвазия ЗН, экстрасклеральное распространение опухоли и массивная инвазия сосудистой оболочки. Более 50 % опрошенных считают, что к факторам риска относятся инфильтрация склеры, ЦТ, трабекулярной сети и радужной оболочки. Половина респондентов назвала таковыми обсеменение п/к глаза и ламинарной пластинки ЗН. Неблагоприятным фактором риска 41 % считают сочетание преламинарной и ламинарной инфильтрации ЗН с минимальной инвазией хориоидеи, 19 % назвали минимальную инвазию хориоидеи и 7 % — преламинарную инфильтрацию ЗН. Сочетание массивной перипапиллярной инвазии хориоидеи и ретроламинарной инфильтрации ЗН следует рассматривать как очень высокий риск для метастазирования — признали 15 % опрошенных.

Какие гистологические признаки являются факторами худшего прогноза при радикально выполненной энуклеации глаза?

На основании большого клинического материала, представленного данными 310 пациентов с односторонней РБ, P. Chévez-Barríos et al. [8] проведен анализ результатов лечения на основании стратификации групп риска. Основными патоморфологическими факторами, влияющими на назначение адъювантной ХТ, были следующие: ретроламинарное поражение ЗН, массивная инвазия хориоидеи, сочетание массивной перипапиллярной инвазии хориоидеи с ретроламинарной инвазией ЗН и сочетание минимальной инвазии хориоидеи с пре- или интраламинарной инвазией ЗН. Все пациенты с наличием данных факторов получали стандартную ХТ по схеме VEC.

По результатам лечения у пациентов группы стандартного риска (без адъювантной терапии) общая выживаемость (ОВ) составила 100 % ($n = 216$). Для 94 больных с признаками высокого риска, нуждающихся в полихимиотерапии, 2- и 5-летняя БСВ и ОВ составили 96 % и 97 % соответственно. У 15 больных с сочетающейся очаговой (менее 3 мм) инвазией хориоидеи и преламинарной/ламинарной инвазией ЗН не наблюдалось никаких событий. У 1 пациента было изолированное массивное поражение хориоидеи (27 мм), что реализовалось в метастатический

системный рецидив. У 3 детей выявлено поражение ЗН позади решетчатой пластинки с сопутствующей перипапиллярной массивной инвазией хориоидеи. Смерть пациентов из этой группы отмечена в 2 случаях в связи с метастазированием в ЦНС. Из 15 больных с поражением ЗН позади решетчатой пластинки с сочетающейся инвазией хориоидеи размером 3 мм и более у 3 пациентов развился экстраокулярный рецидив, несмотря на проводимую адъювантную ХТ.

Таким образом, авторы пришли к выводу, что сочетание обширного поражения сосудистой оболочки и поражение ЗН позади решетчатой пластинки дает худший прогноз, поскольку все эти 3 больных умерли. У данной группы пациентов должна быть более интенсивная ХТ.

Отсевы ретинобластомы в передней камере энуклеированного глаза и их влияние на прогноз

Японские коллеги – V. Kummamuri et al. [9], кроме общепринятых в последние годы морфологических факторов, влияющих на метастазирование, выделили группу пациентов, у которых в пораженных глазах были выявлены опухолевые отсеивы в п/к глаза. В данном исследовании проанализировано влияние обсеменения п/к глаза на выживаемость. К истинному опухолевому обсеменению п/к авторы отнесли следующие признаки: скопления опухолевых клеток на эндотелии роговицы, опухолевые клетки на поверхности радужной оболочки, опухолевую инфильтрацию стромы радужки и отдельные опухолевые клетки в п/к. Инвазия угла п/к, эктропион сосудистой оболочки и неоваскуляризация радужной оболочки не рассматривались как обсеменение п/к. Условно патоморфологические признаки в удаленных глазах были разделены на 4 группы (рис. 1), группа стандартного риска была самой многочисленной и составила 99 препаратов глаз. Две группы по 18 глаз были с изолированным опухолевым обсеменением п/к и опухолевым обсеменением п/к в сочетании с признаками высокого риска без экстрабульбарного роста. Группа с выявленными признаками высокого риска без экстрабульбарного роста и обсеменения п/к состояла из 77 препаратов глаз.

В группе пациентов только с изолированным обсеменением п/к глаза 16 из 18 детей были вылечены без адъювантной ХТ, средний срок наблюдения составил около 4 лет. Два пациента выбыли из группы наблюдения в связи с ранним назначением ХТ. Локальных рецидивов и метастазов в этой группе детей не было. Таким образом, авторы пришли к мнению, что изолированное опухолевое обсеменение п/к не является фактором для назначения адъювантной ХТ.

Заключение

Проведенный нами анализ отечественных и зарубежных исследовательских работ по выявлению морфологических факторов риска для метастазирования у пациентов с РБ после инициальной энуклеации глаза позволил сделать следующие выводы:



Рис. 1. Группы исследованных глаз с признаками стандартного и высокого риска с и без обсеменения п/к глаза

Fig. 1. Groups of eyes studied with standard and high-risk features with and without anterior chamber seeding

1. Наличие минимальной инвазии хориоидеи без и в сочетании с пре- и/или ламинарной инвазией ЗН не требует проведения адъювантной ХТ.

2. Изолированное обсеменение п/к глаза может рассматриваться как фактор низкого риска для метастазирования и не требует назначения адъювантной ХТ.

3. На сегодняшний день, без сомнений, необходимостью назначения адъювантной терапии является выявление следующих патоморфологических факторов: массивная инвазия сосудистой оболочки, ретроламинарная инвазия ЗН вплоть до линии резекции и микроэкстрасклеральное распространение.

4. При ретроламинарной инвазии ЗН в сочетании с массивной инвазией хориоидеи следует обсуждать назначение более интенсивных режимов ХТ и/или ДЛТ (рис. 2–4).

5. Сочетание массивной инвазии хориоидеи с ретроламинарным ростом опухоли, опухолевые клетки в крае резекции ЗН (рис. 5) и микроэкстрасклеральный рост опухоли следует считать факторами ультравысокого риска для рецидива и метастазирования.

6. Остаются вопросы о признании или исключении инфильтрации радужки и ЦТ (рис. 6) из факторов высокого риска для метастазирования. В нашем исследовании наличие перечисленных факторов [2, 4, 5] было отнесено к среднему риску, что сопровождалось назначением адъювантной ХТ.

Случаи с наличием факторов высокого риска требуют системной адъювантной ХТ, которая улучшает выживаемость детей с риском метастатического заболевания. Таким образом, морфологические факторы риска могут предоставить клиницистам важную основу для определения плана лечения.

Основные результаты статьи были освещены на круглом столе «Вопросы патоморфологии в диагностике и планировании лечения пациентов с РБ» в рамках II Школы по диагностике и лечению детей с РБ в Москве 20 октября 2023 г.

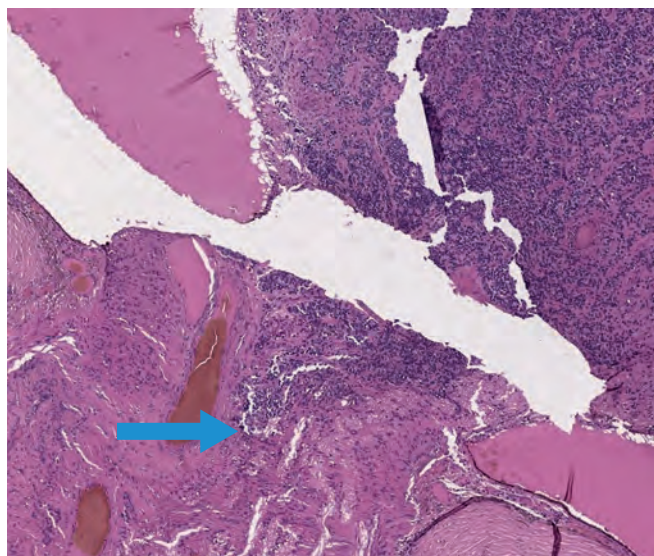


Рис. 2. Распространение комплексов РБ по ЗН (постламинарное распространение указано стрелкой). Гистологический препарат среза глазного яблока. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

Fig. 2. Spread of retinoblastoma complexes along the optic nerve (postlaminar spread is indicated by the arrow). Histological preparation of a section of the eyeball. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 20$

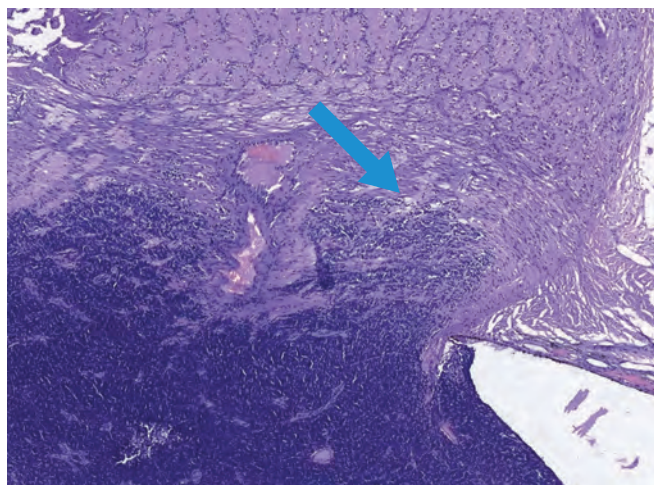


Рис. 3. Распространение комплексов РБ по ЗН (постламинарное распространение указано стрелкой). Гистологический препарат среза глазного яблока. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

Fig. 3. Spread of retinoblastoma complexes along the optic nerve (postlaminar spread is indicated by the arrow). Histological preparation of a section of the eyeball. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 20$

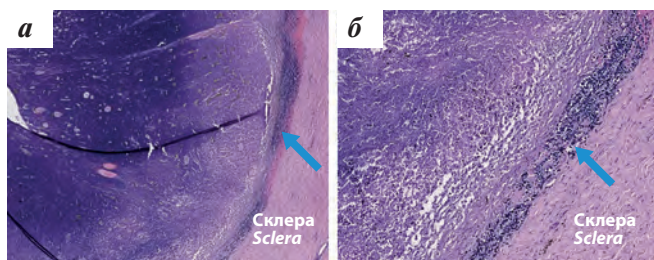


Рис. 4. Распространение комплексов РБ на склеру (указано стрелкой). Гистологический препарат среза глазного яблока. Окраска гематоксилином и эозином: а – $\times 10$; б – $\times 30$

Fig. 4. Spread of retinoblastoma complexes to the sclera (indicated by the arrow). Histological preparation of a section of the eyeball. Stained with hematoxylin and eosin: a – $\times 10$; б – $\times 30$

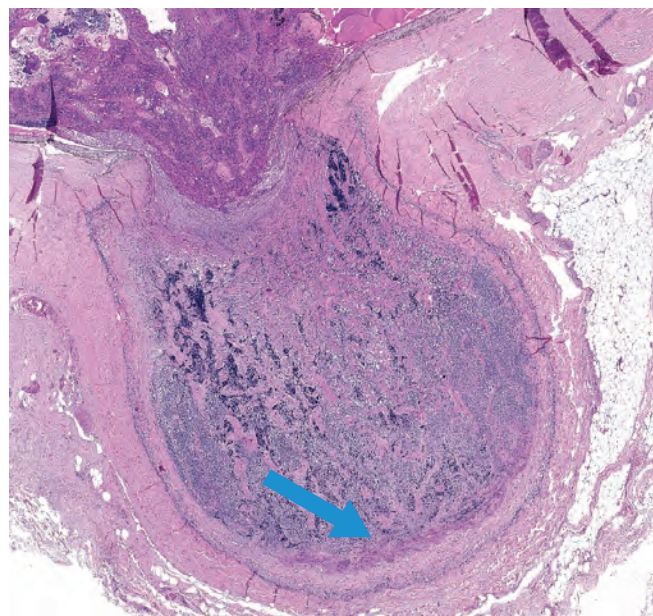


Рис. 5. Распространение комплексов РБ по ЗН с наличием комплексов опухоли в крае резекции (указано стрелкой). Гистологический препарат среза глазного яблока. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

Fig. 5. Spread of retinoblastoma complexes along the optic nerve with the presence of tumor complexes at the resection margin (indicated by the arrow). Histological preparation of a section of the eyeball. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 10$

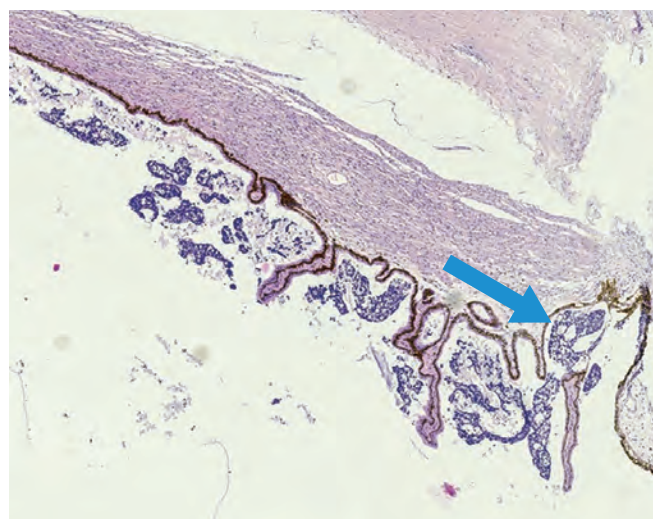


Рис. 6. Распространение комплексов РБ на ЦТ (указано стрелкой). Гистологический препарат среза глазного яблока. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

Fig. 6. Extension of retinoblastoma complexes to the ciliary body (indicated by the arrow). Histological preparation of a section of the eyeball. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 20$

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dittner-Moormann S., Reschke M., Abbink F.C.H. Adjuvant therapy of histopathological risk factors of retinoblastoma in Europe: A survey by the European Retinoblastoma Group (EURbG). *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68:e28963. doi: 10.1002/psc.28963.
2. 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. *Onkookhirurgiya = Oncosurgery*. 2011;3(4):4–8. (In Russ.)].
3. Singh L., Kashyap S. Update on pathology of retinoblastoma. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(12):2011–6. doi: 10.18240/ijo.2018.12.22.
4. Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2011;22(3):41–8. [Ushakova T.L. Modern 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(3):41–8. (In Russ.)].
5. Ушакова Т.Л. Риск-адаптированная терапия ретинобластомы у детей. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. С. 195. [Ushakova T.L. Risk-adapted therapy for retinoblastoma in children. Thesis of ... Dr. of Sci. (Med.). М., 2012. P. 195. (In Russ.)].
6. Sastre X., Chantada G.L., Doz F., Wilson M.W., de Davila M.T., Rodríguez-Galindo C., Chintagumpala M., Chévez-Barrios P.; International Retinoblastoma Staging Working Group. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(8):1199–202. doi: 10.5858/133.8.1199.
7. Kaliki S., Shields C.L., Cassoux N., Munier F.L., Chantada G., Grossniklaus H.E., Yoshikawa H., Fabian I.D., Berry J.L., McKenzie J.D., Kimani K., Reddy M.A., Parulekar M., Tanabe M., Furuta M., Grigorovski N., Chevez-Barrios P., Scanlan P., Eagle R.C. Jr, Rashid R., Coronado R.D., Sultana S., Staffieri S., Frenkel S., Suzuki S., Ushakova T.L., Ji X. Defining High-risk Retinoblastoma: A Multicenter Global Survey. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(1):30–6. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.4732.
8. Chévez-Barrios P., Eagle R.C. Jr, Krailo M., Piao J., Albert D.M., Gao Y., Vemuganti G., Ali M.J., Khetan V., Honavar S.G., O'Brien J., Leahey A.M., Matthay K., Meadows A., Chintagumpala M. Study of Unilateral Retinoblastoma With and Without Histopathologic High-Risk Features and the Role of Adjuvant Chemotherapy: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2883–91. doi: 10.1200/JCO.18.01808.
9. Sreelakshmi K.V., Chandra A., Krishnakumar S., Natarajan V., Khetan V. Anterior Chamber Invasion in Retinoblastoma: Not an Indication for Adjuvant Chemotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(11):4654–61. doi: 10.1167/iops.17-22111.

Статья поступила в редакцию: 20.02.2024. Принята в печать: 25.03.2025.

Article was received by the editorial staff: 20.02.2024. Accepted for publication: 25.03.2025.