

Хирургические вопросы в детской гематологии-онкологии. Диагностика ретинобластомы

Б.С. Першин, О.А. Багинская

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

Контакты: Борис Сергеевич Першин pershin1984@gmail.com

Ретинобластома является наиболее распространенным заболеванием среди детских злокачественных заболеваний глаз. Возможность успешного лечения напрямую зависит от раннего начала лечения и степени распространенности опухоли. В настоящее время крайне важным фактором раннего выявления опухоли является своевременная и правильная диагностика недуга. В данном обзоре представлены методы инструментальной и лабораторной диагностики ретинобластомы.

Ключевые слова: детская офтальмология, ретинобластома, инструментальная диагностика, лабораторная диагностика

Surgical aspects in pediatric hematology/oncology. Diagnosis of retinoblastoma

B.S. Pershin, O.A. Baginskaya

Federal Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow

Retinoblastoma is the most common disease among pediatric ocular malignancies. The possibility of its successful treatment directly depends on the early initiation of treatment and on the extent of a tumor. The timely and accurate diagnosis of the illness is now an imperative factor for the early detection of the tumor. This review presents methods for the instrumental and laboratory diagnosis of retinoblastoma.

Key words: pediatric ophthalmology, retinoblastoma, instrumental diagnosis, laboratory diagnosis

Ретинобластома имеет наибольшее распространение среди детских злокачественных опухолей глазного яблока [8]. Частота ее выявления увеличивается с течением времени и по статистике за последние 10 лет составляет 1 случай на 10 000–20 000 живых новорожденных [2, 44]. Если еще в первой половине XX века ретинобластома зачастую являлась причиной смерти детей [4], то к концу предыдущего столетия, с появлением химиотерапии и лучевых методов лечения, выживаемость при данном заболевании повысилась до 95 % [12, 15, 64]. Тем не менее и по сей день данная опухоль часто становится причиной инвалидности и необратимой слепоты [16].

Возможность проведения органосохраняющего лечения и зрительный прогноз напрямую зависят от стадии ретинобластомы на момент начала лечения [13]. Наибольшее значение имеют такие факторы, как распространение опухоли за пределы глазного яблока по зрительному нерву, транссклерально или появление отдаленных метастазов. Также на развитие клинической картины ретинобластомы влияет ее интраокулярное распространение: прораствание опухоли в хориоидею или переход патологического процесса в переднюю камеру глаза. Отсутствие витреальных и субретинальных отсевов, отслойки сетчатки и повышения внутриглазного давления значительно повышает шансы сохранения глаза и зрения [14, 18, 34].

Для своевременного выявления ретинобластомы офтальмологи используют ретинальные камеры, ультразвуковые исследования (УЗИ), магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную (КТ) томографию, флуоресцентную ангиографию и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Лабораторные методы, такие как иммунологическая диагностика, генетический анализ, цитологическое и гистологическое исследование, могут позволить точнее верифицировать опухоль и спрогнозировать ее течение.

Офтальмоскопия. Самым известным офтальмоскопическим признаком ретинобластомы является лейкокория, которую из-за свечения зрачка также называют симптомом «кошачьего глаза». Это явление связано с отражением света от поверхности опухоли и появляется тогда, когда ретинобластома занимает значительную часть витреальной полости или находится в проекции зрачка [1]. По данным многих авторов, первичные очаги ретинобластомы локализуются в нижних отделах периферии сетчатки и представляют собой светлые проминирующие фокусы [8].

В зависимости от направления роста по отношению к сетчатке ретинобластомы делятся на экзофитную, эндофитную, смешанную и диффузно-инфильтративную формы [7, 21].

Для начальной стадии экзофитной ретинобластомы характерно развитие проминирующего образова-

ния с ровными очертаниями, над которым проходит сосудистый рисунок сетчатой оболочки — показатель того, что образование находится под сетчаткой. При дальнейшем прогрессе экзофитной формы опухоли всегда развивается отслойка сетчатки, маскирующая клиническую картину ретинобластомы. При данном типе роста опухоли многие авторы описывают появление субретинальных отсевов [44].

При эндофитной форме ретинобластомы новообразование растет в сторону витреальной полости, и поэтому при офтальмоскопии обнаруживается бугристая опухоль с дольчатой структурой и собственными сосудами, скрывающая под собой сосудистый рисунок сетчатки. При эндофитном росте ретинобластома распространяется в стекловидное тело, что при ее развитии проявляется витреальными отсевами [44].

При смешанной форме ретинобластомы опухоль распространяется как в сторону витреальной полости, так и в сторону пигментного эпителия сетчатки, и поэтому для нее характерны признаки как экзофитного, так и эндофитного роста [8].

Диффузно-инфильтративный тип роста встречается наиболее редко — в 1,5 % случаев. Характерными особенностями являются диффузная инфильтрация сетчатки без четких опухолевых масс, что чаще встречается у пациентов старшего возраста. Характерен более медленный рост по сравнению со всеми остальными типами [21, 66].

При развитой опухоли диагностика ретинобластомы бывает затруднена из-за того, что ее вторичные изменения маскируют истинную клиническую картину. Развивающаяся при экзофитном росте высокая отслойка сетчатки осложняет офтальмоскопию, делая более трудным выявление ретинобластомы. Тем не менее в литературе описаны зоны кальцификатов с творожистым некрозом — патогномичный признак для этой опухоли [42, 68].

Кровоизлияния, происходящие из опухолевых сосудов, при эндофитной форме ретинобластомы могут приводить к развитию гемофтальма. Попадание сывороточных белков и форменных элементов крови в витреальную полость нарушает ее метаболизм, делая стекловидное тело менее прозрачным. Помутнения стекловидного тела способны не только скрыть появление витреальных отсевов, но и сильно исказить клиническую картину [46].

Воспалительные заболевания глаза зачастую маскируют клиническую картину ретинобластомы. Опухолевый объем с большим количеством отсевов может имитировать хориоретинит. Распространение элементов опухоли в переднюю камеру может быть похожим на развитие гипопиона при иридоциклите с отложением псевдопреципитатов на роговице. Тем не менее при офтальмоскопии с большим увеличением можно определить наличие клеточных конгломератов в передней камере и на эндотелии роговицы [69].

Экссудативный геморрагический ретинит Коатса имеет схожую с ретинобластомой офтальмоскопическую картину, являясь причиной гипердиагностики последней. Большое количество экссудата отслаивает сетчатку, обуславливая свечение зрачка, схожее с лейкокорией при ретинобластоме, вызывая трудности в дифференциальной диагностике. Особенностью, характерной для болезни Коатса, является наличие большого количества телеангиоэктазий, аневризм и артериовенозных шунтов сетчатки [29]. Описанные выше особенности ретинальной сосудистой архитектоники при болезни Коатса позволяют эффективно использовать флуоресцентную ангиографию глазного дна при проведении дифференциальной диагностики с ретинобластомой [63].

УЗИ входит в стандарты мероприятий, обязательных для диагностики ретинобластомы [33, 60]. Особенности ультразвукового изображения, характерными для данной опухоли, являются гомогенные гипоэхогенные образования, что свойственно маленьким новообразованиям, или гетероэхогенные — признак, характеризующий большие опухоли с кальцификатами, которые проявляются как высокорекфлексивные очаги с характерным видом акустических теней [36]. Гистологически кальцификаты выявляются в 95 % ретинобластом [31], и представляют собой важный критерий в дифференциальной диагностике интраокулярных образований [33], особенно у детей в возрасте до 3 лет [66]. Ультразвук высокочувствителен к кальцификатам и позволяет визуализировать их в 92–95 % случаев [31, 36, 55]. Современные ультразвуковые приборы с высокочастотными датчиками позволяют оценить размер опухоли, количество очагов и характер ее роста [33, 41, 66].

Кроме того, режим цветового доплеровского картирования дает возможность оценить степень васкуляризации — важнейший критерий активности опухолевого процесса и эффективности проводимой терапии [45, 56].

УЗИ позволяет оценить состояние зрительного нерва от его диска до 2/3 его расстояния в орбите [26], а использование трехмерного режима делает возможной диагностику его опухолевой инвазии [28]. Тем не менее кальцификаты затрудняют визуализацию зрительного нерва методом УЗИ, если находятся в ее проекции [36].

Ультразвуковая биомикроскопия дает возможность детально визуализировать структуры переднего отрезка глазного яблока [50–53], что в ряде случаев может быть решающим фактором при выборе тактики лечения ретинобластомы [70].

Ультразвуковая диагностика является безболезненным и эффективным методом оценки вовлеченности структур глаза в опухолевый процесс [48].

МРТ позволяет детально оценить распространение опухоли за пределы глазного яблока, исключить три-

латеральную форму и наиболее точно осуществить стадирование ретинобластомы [20, 25, 32, 39, 54, 61, 71].

Согласно Европейскому протоколу визуализации ретинобластомы, МРТ головного мозга следует проводить всем пациентам с впервые выявленной ретинобластомой [22, 41, 61]. Преимуществами МРТ являются отсутствие ионизирующего излучения, высокая разрешающая способность и контрастность мягких тканей на изображении, что позволяет с высокой достоверностью оценить распространенность опухолевого процесса. Диагностическая ценность МРТ-исследования возрастает при использовании контрастного усиления ввиду того, что опухоль накапливает и удерживает контраст сильнее, чем здоровые ткани глаза. Так, накопление контраста и утолщение сосудистой оболочки в области ее соединения с опухолью с высокой достоверностью дают возможность предположить хориоидальную инвазию. Появление тонкого гипointесивного слоя, прилежащего к усиленной линии хориоидеи, указывает на интрасклеральное распространение. Для преламинарной инвазии в зрительный нерв характерно утолщение его диска или прерывистость линии усиления хориоретинального комплекса, а для ретроламинарной инвазии — усиление дистальной части зрительного нерва кзади от вымышленной линии, соединяющей края решетчатой пластинки склеры [33].

Использование МРТ для определения наличия кальцификатов не является общепринятым. Хотя, по данным литературы, эта методика все чаще находит свое применение [17, 31, 38, 61].

КТ обладает наибольшей специфичностью при обнаружении кальцификатов (81–96 % и более) [19], в то время как изображение интраокулярных структур затруднительно при использовании данного метода [17, 24], что снижает его диагностические возможности [35, 47]. С целью лучшей визуализации мягкотканного компонента при КТ может быть использовано контрастное усиление, однако на томограммах вводимое вещество может закрывать подлежащие кальцинаты. Кроме того, по данным литературы, наличие радиационного облучения при проведении КТ может повысить риск развития вторичных опухолей у детей с герминальной мутацией *RB1*, что ограничивает ее применение [39, 54, 61, 71].

Флуоресцентная ангиография — это информативный метод исследования заднего отрезка глазного яблока, основанный на наблюдении за прохождением флуоресцеина по сосудам глаза, что позволяет визуализировать перфузию крови в сетчатке и хориоидеи [3], а также дает возможность определить истинные размеры опухоли и оценить ее кровоснабжение [27].

Флуоресцентная ангиография при ретинобластоме имеет определенные особенности. Среди них — быстрое заполнение сосудов, питающих опухоль, наблюдаемое в артериальную фазу. Это связано с тем, что кровь

попадает в приводящие опухолевые сосуды раньше, чем в артерии сетчатки. Второй особенностью ретинобластомы, выявляемой при ангиографии, является быстрое прокрашивание опухоли в раннюю венозную фазу исследования. Это связано с быстрым просачиванием флуоресцеина из опухолевых сосудов, что объясняется слабостью их стенки и дефектами эндотелия. Третьей ангиографической особенностью ретинобластомы служит гиперфлуоресценция в позднюю фазу. Метаболизм опухоли отличается от обмена веществ здоровой ткани, и поэтому клетки ретинобластомы накапливают флуоресцеин, который можно визуализировать даже через час после введения в вену [63].

Визуализация перфузии крови в заднем отрезке глаза при помощи красителя делает возможным точное определение даже незначительных дефектов гематофтальмического барьера, проявляющихся просачиванием флуоресцеина [3]. Благодаря описываемому методу могут быть диагностированы начальные формы ретинобластомы, не видимые при офтальмоскопии [63]. Флуоресцентная ангиография делает доступной дифференциальную диагностику ретинобластомы, которую, в силу особенностей клинической картины, бывает сложно отличить от центральной серозной хориоретинопатии, макулярного отека, ретинита Коатса, кавернозной гемангиомы и многих других заболеваний заднего отрезка глазного яблока [40].

ОКТ является современным и высокоинформативным исследованием глазного яблока, используемым для диагностики ретинобластомы [63]. Этот метод основан на измерении времени задержки отраженного светового луча. Поскольку гиалоидная мембрана стекловидного тела, внутренняя пограничная мембрана сетчатки, все слои нейроретины, пигментный эпителий, мембрана Бруха и хориоидея имеют разную отражательную способность, прибор отмечает задержку при отражении луча от каждой структуры витреоретинального интерфейса. Современный спектральный оптический когерентный томограф, производящий до 26 000 линейных сканов за одну секунду, способен предоставить изображение, сравнимое по точности с гистологическим [23, 58].

ОКТ дает возможность точно определить высоту проминенции опухоли по элевации среза. Измерение диаметра основания, степени гомогенности и гиперрефлексивности структуры опухоли, выявляемые при сканировании, позволяет не только диагностировать ретинобластому, но и вести тщательный и достоверный мониторинг этого заболевания во время его лечения [9].

Благодаря своей высокой чувствительности к структурным изменениям сетчатки, ОКТ-исследование незаменимо для диагностики и мониторинга ретинобластомы на начальных стадиях ее развития. В 2009 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного на экспериментальной модели, созданной у лаборатор-

ных мышей, по данным которого авторами было сделано предположение, что первичный очаг ретинобластомы локализуется на уровне внутреннего ядерного слоя сетчатки [59]. Таким образом, ОКТ дает возможность выявить сверхмалый очаг ретинобластомы, не видимый при офтальмоскопии.

При помощи ОКТ можно определить тип роста опухоли на ее начальной стадии. Для эндофитно растущей ретинобластомы характерна элевация в сторону стекловидного тела, гомогенность структуры на уровне внутренних слоев сетчатки, гиперрефлективность тканей и ровный хориоидальный профиль. Для экзофитного роста характерно наличие гомогенного, умеренно рефлексирующего овального узла на уровне наружных слоев сетчатки и отслойка нейроэпителия в сопредельных зонах. Последний признак также является показателем активности процесса, что имеет большую ценность для мониторинга опухоли во время лечения [5].

ОКТ дает возможность оценить заинтересованность хориоидеи в описываемом патологическом процессе. По данным литературы, при поражении сосудистой оболочки риск метастазирования увеличивается на 40 % [62].

ОКТ также является очень важным методом исследования при диагностике и мониторинге развитых форм ретинобластомы. Патогномичным для этого заболевания признаком является наличие творожистого некроза с кальцификацией. ОКТ очень чувствительна к данному симптому, что проявляется «эффектом тени», связанным с критическим повышением плотности ткани, не позволяющим прибору сканировать нижележащие слои. ОКТ также способна оценить вовлеченность диска зрительного нерва и хориоидеи в патологический процесс, что является очень важным параметром в выборе дальнейшей тактики лечения [73].

Показателем успешности лечения ретинобластомы в большинстве случаев является рубцевание заинтересованной зоны сетчатки и хориоидеи. ОКТ-исследование является эффективным методом, применяемым в мониторинге формирования хориоретинального рубца [67].

Лабораторная диагностика — очень важная часть диагностических мероприятий, направленных на верификацию ретинобластомы. К ней относятся иммунодиагностика, молекулярно-генетическая диагностика, цитологическое и гистологическое исследования. Актуальность лабораторных диагностических методов возрастает в тех случаях, когда вторичные изменения опухоли маскируют клиническую картину ретинобластомы и эффективность инструментальных методов ее верификации снижается [10].

Одной из методик **иммунодиагностики** ретинобластомы является РО-тест. Данное исследование основано на иммунологической идентификации циркулирующих в кровеносном русле молекул, участвующих в поддержании роста опухоли, которые адсорбируются на

эритроцитах с помощью антигенного онкомаркера [8]. Это исследование позволяет установить наличие опухолевого процесса и помочь в прогнозировании его развития [6].

В иммунодиагностике ретинобластомы также активно используется определение уровня цитокинов в плазме крови. Биохимический атипизм клеток ретинобластомы влечет за собой дисбаланс цитокиновой сети под действием онкотического влияния опухолевых белков. Это приводит к апоптозу эритроцитов и тканевой гипоксии, что является пусковым фактором для гиперпродукции эритропоэтина. Повышение уровня сывороточного эритропоэтина дает возможность провести дифференциальную диагностику с неопухолевыми процессами, что может иметь большую значимость в трудных диагностических случаях при изменении клинической картины из-за вторичных патологических процессов в глазном яблоке, развивающихся при ретинобластоме [11].

Очень перспективным для раннего выявления ретинобластомы направлением является **молекулярно-генетическая диагностика**. Ген *RB1* является антионкогеном — геном-супрессором опухолевого роста. Его инактивация в обоих аллелях (т.е. двойная мутация) приводит к неконтролируемому росту клеток. При развитии односторонней наследственной спорадической ретинобластомы первая мутация — герминальная, а значит, происходит в клетках всего организма, а 2-я — соматическая и возникает только в клетках сетчатки. При односторонней ненаследственной спорадической ретинобластоме, обе мутации соматические, т.е. наблюдаются только в клетках сетчатки. Двусторонняя ретинобластома всегда наследственная, и при данной форме заболевания — обе мутации герминальные, т.е. распространяются на все клетки организма. Выявление мутаций в гене *RB1* позволяет предвидеть развитие опухоли и провести эффективное органосохраняющее лечение на ранних стадиях, что дает возможность сохранить не только глазное яблоко как орган, но и достаточно высокую остроту зрения [30].

Цитологическое исследование при ретинобластоме является очень важным диагностическим методом. Исследование материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии, дает возможность точного установления диагноза, выявления степеней клеточного атипизма и распада опухоли, а цитологическое исследование спинномозговой жидкости необходимо при распространении опухоли по зрительному нерву.

Гистологическое исследование — одно из наиболее важных в диагностике ретинобластомы, оно позволяет не только идентифицировать опухоль, но и исключить ее продолженный рост по зрительному нерву, что имеет принципиальное значение для дальнейшей тактики лечения. Исследуемый материал получают при энуклеации глазного яблока или экзентерации орбиты. Ин-

формативность этого исследования находится в непосредственной зависимости от техники самой операции и от соблюдения правил работы с препаратом до его доставки в патоморфологическую лабораторию. Гистологическое исследование должно проводиться в соответствии с международным протоколом исследования материала при ретинобластоме (на основе AJCC/UICC TNM, 7th edition, 2013 г.). Данный диагностический метод требует более подробного описания и поэтому будет освещен отдельно в последующих публикациях.

Заключение

Ретинобластома является сложнодиагностируемым заболеванием. Несмотря на то что ее начальные формы имеют узнаваемые офтальмоскопические признаки, выявление первичного очага до его выраженного внутриглазного распространения может быть затруднено особенностями локализации опухоли. Вторичные изменения, такие как гемофтальм, отслойка сетчатки и увеит, часто наблюдаемые при развитой интраокулярной ретинобластоме, способны маскировать ее клиническую картину. Однако, принимая во внимание то, что ретинобластома является агрессивной злокачественной опухолью, — ее выраженное развитие угрожает не только необратимой потерей зрения, но и являет угрозу жизни пациента. Учитывая вышесказанное, залогом успешности органосохраняющего лечения и сохранения зрительных функций является ранняя диагностика ретинобластомы.

Использование современного офтальмологического оборудования позволяет диагностировать ретинобластому даже в самых затруднительных случаях. Офтальмоскопия глазного дна с фоторегистрацией дает возможность выявить опухолевый очаг и вести его мониторинг в процессе лечения ретинобластомы. УЗИ позволяет обнаружить опухолевые очаги, не доступные для офтальмоскопии, и диагностировать ретинобластому при сопутствующих увеальных и геморрагических осложнениях, а также при отслойке сетчатой оболочки. Флуоресцентная ангиография дает возможность определения истинных размеров опухоли, позволяет дифференцировать ее от других хориоретинальных заболеваний. ОКТ позволяет выявить очаг ретинобластомы раньше, чем он становится виден офтальмоскопически, и помогает определить тип роста опухоли. Сочетание данных, полученных при офтальмоскопии, УЗИ, флуоресцентной ангиографии и ОКТ, дает возможность точного определения интраокулярного распространения опухоли, позволяет по косвенным признакам су-

дить об активности опухолевого процесса и риске его метастазирования.

Экстрабульбарное распространение ретинобластомы, такое как прорастание в орбиту и метастатическое поражение головного мозга, легких, а также костей черепа, позвоночника и конечностей, осложняет течение заболевания и требует комплексного междисциплинарного подхода к его лечению [8]. Для определения орбитального прорастания ретинобластомы используются УЗИ орбиты и МРТ. Последняя очень эффективна для диагностики внутричерепного и легочного распространения опухоли. Для диагностики метастатического поражения костей наиболее информативным методом исследования является КТ. К дополнительным методам исследования относится остеосцинтиграфия — радионуклидное исследование скелета с помощью введенных внутривенно меченых изотопов фосфора, позволяющее точно выявить очаговые поражения костной ткани.

Лабораторные методы исследования являются необходимым звеном в диагностике ретинобластомы. Иммунологические методы, такие как РО-тест и определение уровня эритропоэтина в крови, позволяют провести дифференциальную диагностику с неопухолевыми заболеваниями и дают возможность судить об активности опухолевого процесса. Гистологическое и цитологическое исследования позволяют достоверно подтвердить диагноз ретинобластомы и определить степень клеточного атипизма. В то же время генетическое консультирование способствует выявлению мутации гена-супрессора опухолевого роста *RB1* и определению предрасположенности к развитию ретинобластомы. В связи с этим каждому пациенту с подозрением на данное заболевание должна быть проведена молекулярно-генетическая диагностика, позволяющая исключить неопухолевые процессы, а также дифференцировать монолатеральную и билатеральную формы заболевания.

Таким образом, для диагностики ретинобластомы необходим междисциплинарный подход, состоящий из тщательного сбора семейного анамнеза и консультации генетика, что может позволить с высокой достоверностью выявить предрасположенность к развитию данного заболевания до появления его клинических признаков, подробного офтальмологического исследования, детальной пространственной визуализации и лабораторной диагностики. Только комбинируя описанные выше методы исследования, можно диагностировать и вести мониторинг ретинобластомы для обеспечения эффективности ее лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. Руководство по детской офтальмологии. М.: Медицина, 1987. 440 с.
2. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. Под ред. А.Ф. Бровкиной. М.: Медицина, 2002. С. 315–328.
3. Дитмар С., Холцы Ф.Г. Флюоресцентная ангиография в офтальмологии. Атлас. ГЭОТАР-Медиа, 2011. 224 с.
4. Дыбов С. Ретинобластома. София: Медицина и Физкультура, 1975. 126 с.
5. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б. и др. Первый опыт применения оптической когерентной томографии в диагностике первичной и остаточной ретинобластомы. Вестн офтальмол 2012;2:8–12.
6. Саакян С.В., Бровкина А.Ф. Значение РО-теста в процессе динамического наблюдения при ретинобластоме. В кн.: Актуальные проблемы офтальмологии. Благовещенск, 1997. С. 174–175.
7. Саакян С.В. Ранняя диагностика и лечение ретинобластомы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 259 с.
8. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2005. 200 с.
9. Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б. Начальная ретинобластома: ранняя диагностика и комбинированное органосохраняющее лечение. Вестн офтальмол 2012;2:55–60.
10. Скрыбина О.А. Иммунодиагностика и иммунокоррекция Т-активных ретинобластом у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1990.
11. Румянцев А.Г., Моршакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропэтин: биологические свойства, возрастная регуляция гемопоэза, клиническое применение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 400 с.
12. Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы. Вестн РОНЦ 2011;22(2):41–8.
13. Abramson D.H., Gobin Y.P., Marr V.P. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmology* 2012;119(8):1720–1; author reply 1721.
14. Abramson D.H., Marr V.P., Dunkel I.J. et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results. *Br J Ophthalmol* 2012;96(4):499–502.
15. Abramson D.H. Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2683–91.
16. Abramson D.H. Retinoblastoma: saving life with vision. *Annu Rev Med* 2014;65:171–84.
17. Apushkin M.A., Shapiro M.J., Mafee M.F. Retinoblastoma and simulating lesions: role of imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:49–67.
18. Baez K.A., Ulbig M.W., Cater J. et al. Iris neovascularization, increased intraocular pressure and vitreous hemorrhage as risk factors for invasion of the optic nerve and choroid in children with retinoblastoma. *Ophthalmologie* 1994;91(6):796–800.
19. Beets-Tan R.G., Hendriks M.J., Ramos L.M., Tan K.E. Retinoblastoma: CT and MRI. *Neuroradiology* 1994;36:59–62.
20. Brisse H.J., Guesmi M., Aerts I. et al. Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal-size optic nerve: a retrospective study of 150 patients with histological comparison. *Pediatr Radiol* 2007;37:649–56.
21. Brisse H.J., Lumbroso L., Freneaux P.C. et al. Sonographic, CT, and MR imaging findings in diffuse infiltrative retinoblastoma: report of two cases with histologic comparison. *Am J Neuroradiol* 2001;22:499–504.
22. Brisse H.J. Retinoblastoma imaging. *Ophthalmology* 2010;117:1051.
23. Burkholder B.M., Leung T.G., Ostheimer T.A. et al. Spectral domain optical coherence tomography findings in acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2014;4(1):2.
24. Cathy W. DiBernardo, Ellen F. Greenberg. *Ophthalmic ultrasound*. Second edition, 2007.
25. Chung E.M., Specht C.S., Schroeder J.W. From the archives of the AFIP: Pediatric orbit tumors and tumorlike lesions: neuroepithelial lesions of the ocular globe and optic nerve. *Radiographics* 2007;27:1159–86.
26. De Graaf P., Barkhof F., Moll A.C. et al. Retinoblastoma: MR imaging parameters in detection of tumor extent. *Radiology* 2005;235:197–207.
27. Federman J.L., Shields J.A., Tomer T.L. Fluorescein angiography of intraocular tumors. In: Yannuzzi L.A., Gitter K.A., Schatz H., eds. *The Macula*. Baltimore: Williams and Wilkins Co, 1979.
28. Finger P.T., Khoobehi A., Ponce-Contreras M.R. et al. Three dimensional ultrasound of retinoblastoma: initial experience. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1136–8.
29. Förl B., Schmack I., Grossniklaus H.E., Rohrschneider K. Coats' disease. Important differential diagnosis for retinoblastoma. *Ophthalmologie* 2008;105(8):761–4.
30. François J. Genetics of retinoblastoma. *Mod Probl Ophthalmol* 1977;18:165–72.
31. Galluzzi P., Hadjistilianou T., Cerase A. et al. Is CT still useful in the study protocol of retinoblastoma? *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1760–5.
32. Gizewski E.R., Wanke I., Jurklics C. et al. T1 Gd-enhanced compared with CISS sequences in retinoblastoma: superiority of T1 sequences in evaluation of tumour extension. *Neuroradiology* 2005;47:56–61.
33. Görlicke S., Paolo R., Philippe G. et al. Summary General discussion Future perspectives on behalf of the European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). *Pediatr Radiol* 2012;42:229.
34. Gupta A., Khetan V. Presentations of anterior chamber seeds in children with retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012;49 (4):256.
35. John-Mikolajewski V., Messmer E., Sauerwein W., Freundlieb O. Orbital computed tomography. Does it help in diagnosing the infiltration of choroid, sclera and/or optic nerve in retinoblastoma? *Ophthalmic Paediatr Genet* 1987;8:101–4.
36. Kaste S.C., Jenkins J.J. III, Pratt C.B. et al. Retinoblastoma: sonographic findings with pathologic correlation in pediatric patients. *Am J Roentgenol* 2000;175:495–501.
37. Kashyap S., Sethi S., Meel R. et al. A histopathologic analysis of eyes primarily enucleated for advanced intraocular retinoblastoma from a developing country. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(2):190–3.
38. Kaufman L.M., Mafee M.F., Song C.D. Retinoblastoma and simulating lesions. Role of CT, MR imaging and use of Gd-DTPA contrast enhancement. *Radiol Clin North Am* 1998;36:1101–7.
39. Kleinerman R.A., Tucker M.A., Tarone R.E. et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2272–9.
40. Lam H.D., Samuel M.A., Rao N.A., Murphree A.L. Retinoblastoma presenting as Coats' disease. *Eye (Lond)* 2008;22(9):1196–7.
41. Lemke A.J., Kazi I., Mergner U. et al. Retinoblastoma – MR appearance using a surface coil in comparison with histopathological results. *Eur Radiol* 2007;17:49–60.
42. Levy J., Frenkel S., Baras M. et al. Calcification in retinoblastoma: histopathologic findings and statistical analysis of 302 cases. *Br J Ophthalmol* 2011;95(8):1145–50.
43. Liu J.C., Givi B., Wölden S. et al. Secondary skull base malignancies in survivors of retinoblastoma: the memorial sloan kettering cancer center experience. *Skull Base* 2011;21(2):103–8.
44. Lueder G.T., Judisch G.F. Endophytic vs exophytic unilateral retinoblastoma: is there any real difference. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991;28(4):240.
45. Marback E.F., Arias V.E., Paranhos A. et al. Tumour angiogenesis as a prognostic factor for disease dissemination in

- retinoblastoma. Br J Ophthalmol 2003;87:1224–8.
46. Mihara F, Gupta K.L., Joslyn J.N., Haik B.G. Intraocular hemorrhage and mimicking lesions: role of gradient-echo and contrast-enhanced MRI. Clin Imaging 1993;17(3):171–5.
47. Olivecrona H., Agerberg P.A., Huaman A. CT diagnosis of retinoblastoma with histopathologic correlations. Eur Radiol 1994;4:307–13.
48. Pavlin C.J., Easterbrook M., Hurwitz J.J. et al. Ultrasound biomicroscopy in the assessment of anterior scleral disease. Am J Ophthalmol 1993;116(5):628–35.
49. Pavlin C.J., Harasiewicz K., Foster F.S. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment structures in normal and glaucomatous eyes. Am J Ophthalmol 1992;113(4):381–9.
50. Pavlin C.J., Harasiewicz K., Sherar M.D., Foster F.S. Clinical use of ultrasound biomicroscopy. Ophthalmology 1991;98(3):287–95.
51. Pavlin C.J., Foster F.S. Ultrasound biomicroscopy. High-frequency ultrasound imaging of the eye at microscopic resolution. Radiol Clin North Am 1998;36(6):1047–58.
52. Pavlin C.J., Sherar M.D., Foster F.S. Subsurface ultrasound microscopic imaging of the intact eye. Ophthalmology 1990;97(2):244–50.
53. Pavlin C.J., McWhae J.A., McGowan H.D., Foster F.S. Ultrasound biomicroscopy of anterior segment tumors. Ophthalmology 1992;99(8):1220–8.
54. Provenzale J.M., Gururangan S., Klintworth G. Trilateral retinoblastoma: clinical and radiologic progression. Am J Roentgenol 2004;183(2):505–11.
55. Roth D.B., Scott I.U., Murray T.G. et al. Echography of retinoblastoma: histopathologic correlation and serial evaluation after globe-conserving radiotherapy or chemotherapy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2001;38:136–43.
56. Rossler J., Dietrich T., Pavlakovic H. et al. Higher vessel densities in retinoblastoma with local invasive growth and metastasis. Am J Pathol 2004;164:391–4.
57. Rootman D.B., Gonzalez E., Mallipatna A. et al. Hand-held high-resolution spectral domain optical coherence tomography in retinoblastoma: clinical and morphologic considerations. Br J Ophthalmol 2013;97(1):59–65.
58. Ruggeri M., Wehbe H., Jiao S. et al. *In vivo* three-dimensional high-resolution imaging of rodent retina with spectral-domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(4):1808–14.
59. Ruggeri M., Tschepenkis G., Jiao S. et al. Retinal tumor imaging and volume quantification in mouse model using spectral-domain optical coherence tomography. Opt Express 2009;17(5):4074–83.
60. Sagerman H. et al. (eds.) Diagnosis and Management of Retinoblastoma, Radiotherapy of Intraocular and Orbital Tumors®. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2003. Pp. 95–118.
61. Schueler A.O., Hosten N., Bechrakis N.E. et al. High resolution magnetic resonance imaging of retinoblastoma. Br J Ophthalmol 2003;87:330–5.
62. Shields C.L., Materin M.A., Shields J.A. Review of optical coherence tomography for intraocular tumors. Curr Opin Ophthalmol 2005;16(3):141–54.
63. Shields J.A., Sanborn G.E., Augsburger J.J. et al. Fluorescein angiography of retinoblastoma. Retina 1982;2(4):206–14.
64. Shields C.L., Shields J.A. Diagnosis and management of retinoblastoma. Cancer Control 2004;11(5):317–27.
65. Shields J.A., Sanborn G.E., Augsburger J.J. et al. Fluorescein angiography of retinoblastoma. Trans Am Ophthalmol Soc 1982;80:98–112.
66. Soni H.C., Patel S.B., Goswami K.G., Gohil Y. Pictorial Essay: USG of Retinoblastoma. Ind J Radiol Imag 2006;16(4):657–68.
67. Sony P., Garg S.P. Optical coherence tomography in children with retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2005;42(3):134; author reply 134–5.
68. Summers C.G. Calcification of scleral-wrapped orbital implant in patients with retinoblastoma. Pediatr Radiol 1993;23(1):34–6.
69. Sundar J.K., Krishnakumar S., Biswas J. Retinoblastoma presenting as panophthalmitis: clinicopathological study of a case. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2002;39(3):178–80.
70. Vasquez L.M., Giuliani G.P., Halliday W. et al. Ultrasound biomicroscopy in the management of retinoblastoma. Eye 2011;25:141–7.
71. Wong F.L., Boice J.D. Jr, Abramson D.H. et al. Fraumenidose and sarcoma risk. JAMA 1997;278(15):1262–7.
72. Yan J., Zhang H., Li Y. Establishment of the relationship between tumor size and range of histological involvement to evaluate the rationality of current retinoblastoma management. PLoS One 2013;8(11):e80484.
73. Yousef Y.A., Shroff M., Halliday W. et al. Detection of optic nerve disease in retinoblastoma by use of spectral domain optical coherence tomography. J AAPOS 2012;16(5):481–3.