

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© СААКЯН С.В., ЦЫГАНКОВ А.Ю., 2017

УДК 617.735-006.487-036.1-092

Саакян С.В.^{1,2}, Цыганков А.Ю.^{1,2}

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИФFUЗНОЙ ИНФИЛЬТРАТИВНОЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

¹ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ;

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, РФ

Цель – обобщение актуальной информации об основных симптомах диффузной инфильтративной ретинобластомы и их сопоставление с традиционной локализацией ретинобластомы, а также обсуждение генетической парадигмы заболевания, которое чаще всего характеризуется как спорадическое, несмотря на наличие сведений о возможной наследственной этиологии. Литературный поиск проведен в источниках на русском, английском, немецком и испанском языках, при этом обнаружено всего 77 случаев. Приведены основные клинические и гендерные особенности диффузной инфильтративной ретинобластомы. В случае диффузной инфильтративной ретинобластомы необходимо проведение молекулярно-генетического анализа и мультидисциплинарный подход при лечении пациентов. Представлен клинический случай диффузной инфильтративной ретинобластомы у мальчика в возрасте 6 лет.

Ключевые слова: диффузная инфильтративная ретинобластома; ретинобластома; внутриглазная опухоль; сетчатка.

Для цитирования: Саакян С.В., Цыганков А.Ю. Клинико-генетические особенности диффузной инфильтративной ретинобластомы: обзор литературы и клинический случай. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017; 12(2): 107-112. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-2-107-112>.

Для корреспонденции: Цыганков Александр Юрьевич, ассистент кафедры глазных болезней ФДПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, младший научный сотрудник МНИИ ГБ им. Гельмгольца. E-mail: alextsygankov1986@yandex.ru

Saakyan S.V.^{1,2}, Tsygankov A.Iu.^{1,2}

THE CLINICAL AND GENETIC ASPECTS OF DIFFUSE INFILTRATING RETINOBLASTOMA: A LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE PRESENTATION

¹The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, 105062, Russian Federation;

²A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Russian Ministry of Health, Moscow, 127473, Russian Federation

Purpose. The objective of the present study was to provide a short review and summarize the available information concerning the main symptoms of diffuse infiltrating retinoblastoma encountered in the ophthalmological practice and compare them with the manifestations of typical retinoblastoma. The secondary objective was to discuss the genetic paradigm of diffuse infiltrating retinoblastoma that is frequently interpreted as a sporadic condition despite the evidence suggesting its genetic predisposition and inheritable etiology that have become increasingly widely recognized during the last years. A literature search for the information about diffuse infiltrating retinoblastoma in the Russian, English, German, and Spanish scientific journals made it possible to reveal a total of 77 patients described in the available literature. In addition, the main specific clinical and gender-related features of diffuse infiltrating retinoblastoma were identified. The results of initial working diagnostics and referral diagnoses are presented with special reference to the importance of the molecular-genetic analysis and the multidisciplinary approach to the treatment and examination of the patients and their relatives. It is concluded that the adequate medical follow-up care needs to be provided in order to diagnose the possible associated cancers. A clinical case of diffuse infiltrative retinoblastoma in a 6-year old male patient is presented.

Keywords: diffuse infiltrative retinoblastoma; retinoblastoma; intraocular tumor; retina.

For citation: Saakyan S.V., Tsygankov A.Iu. The clinical and genetic aspects of diffuse infiltrating retinoblastoma: a literature review and clinical case presentation. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian Pediatric Ophthalmology)* 2017; 12(2): 107-112. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-2-107-112>.

For correspondence: Tsygankov Alexandr Yur'evich, assistant for the Department of Eye Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Russian Ministry of Health, Moscow, 127473, and junior research

worker. The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, 105062, Russian Federation. E-mail: alextsygankov1986@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received 08 January 2017

Accepted 16 January 2017

Введение. Ретинобластома – наиболее распространенная первичная внутриглазная злокачественная опухоль у детей. Ежегодно в мире выявляется около 7000–8000 новых случаев ретинобластомы [1]. Благодаря развитию новых технологий диагностики и лечения ретинобластомы, в развитых странах смертность от этого заболевания составляет около 5%, в то время как в странах Африки она все еще доходит до 70% [1]. В ряде случаев для сохранения жизни ребенка прибегают к энуклеации пораженного глаза. Органосохраняющие методы при небольших опухолях включают локальное (крио- и фотокоагуляция) и системное (химио- и лучевая терапия) лечение [2]. В последние годы стал доступен метод суперселективной интраартериальной химиотерапии, позволяющий расширить показания для органосохранного лечения ретинобластомы, а также интравитреальное введение цитостатических препаратов.

Около 60% ретинобластом развиваются в одном глазу и относятся к спорадическим, то есть без соматической мутации в гене белка ретинобластомы (*RBI*). Остальные 40% опухолей являются билатеральными и связаны с мутациями в гене *RBI*. В 30% случаях спонтанная герминальная мутация может приводить к дефекту гена *RBI*, в то время как в 10% случаев дефект данного гена наследуется пациентом от родителей [2]. С.Л. Shields и соавт. описывают аутомно-доминантный генетический паттерн с неполной пенетрантностью [2]. В связи с этим клинических проявлений заболевания у носителей ненаследственных мутантных аллелей *RBI* может не быть.

Диффузная инфильтративная ретинобластома (ДИР) – редкий подтип ретинобластомы, впервые описанный N. Ashton в 1958 году. Данный подтип опухоли составляет около 2% от всех ретинобластом и характеризуется диффузным характером роста, инфильтрацией сетчатки и стекловидного тела опухолевыми массами [3]. Отсевы в передний сегмент глаза могут быть распознаны как псевдогипопион, клеточная опалесценция в передней камере, гетерохромия радужки или кровоизлияние. Симптомы ДИР могут имитировать воспалительные заболевания, что резко затрудняет диагностику опухолевой патологии.

Цель настоящего обзора – обобщение актуальной информации об основных симптомах диффузной инфильтративной ретинобластомы и их сопоставление с традиционной локализацией ретинобластомы, описание собственного клинического наблюдения, а также обсуждение генетической

парадигмы заболевания, которое чаще всего характеризуется как спорадическое.

Обзор. Поиск литературы, посвященной ДИР, проводили в PubMed и elibrary по всему доступному архиву публикаций. Поисковый термин – “диффузная инфильтративная ретинобластома”. Учитывали статьи на русском, английском [3–28], немецком [29–30] и испанском [31] языках. Для анализа использовали только оригинальные публикации. С целью обобщения полученной информации составлены 4 таблицы, гендерные отличия оценивали с помощью критерия χ^2 .

Всего в 24 статьях с описанием клинического случая и в 6 – серии случаев [3, 4, 8, 20, 21, 29] представлено 77 случаев (75 пациентов) ДИР. В каждом случае описана общая информация о пациенте, основные симптомы, клинические признаки опухоли и первоначальный диагноз. В 4-х статьях имеется описание генетического исследования [10, 16, 17, 30].

Статистический анализ показал значительно большее число мальчиков по сравнению с девочками (46 случаев против 28; 62% против 38; $p < 0,05$), у которых была выявлена ДИР. Средний возраст пациентов на момент диагноза составил 5,7 лет, диапазон – от 1 до 19 лет. Отрицательный семейный анамнез отмечали в 96% случаев, и в 92% опухоль располагалась монолатерально. В 6 случаях выявлена билатеральная ретинобластома, из них 2 опухоли характеризовали как билатеральные ДИР (табл. 1). Четкое определение ДИР на сегодняшний день отсутствует, однако существует представление о плоской инфильтрации по сетчатке с небольшим объемом опухолевой ткани. Часто определяют диффузное распространение опухолевых клеток в стекловидное тело, радужку, трабекулярный аппарат и переднюю камеру [3].

Симптомы заболевания отмечены только в 29 случаях из 77. Наиболее частые симптомы на момент первичного осмотра пациента включали снижение остроты зрения (48%), покраснение глаза (45%), боль (35%) и лейкокорию (24%) (табл. 2).

К наиболее частым клиническим проявлениям относили наличие отсевов в стекловидном теле (79%), псевдогипопион (48%) и увеличение внутриглазного давления (ВГД) более 21 мм рт. ст. (43%, табл. 3).

Сопутствующая офтальмологическая патология описана в 67 случаях из 77. У более чем половины пациентов отмечали ошибочные начальные диагнозы, включавшие увеит (27%), токсокароз (6%), эндофтальмит (6%) и травма (4%) (табл. 4).

Т а б л и ц а 1

Характеристики пациентов, описанных в литературе	
Характеристика пациентов	Количество пациентов
Пол (n = 74):	
мальчики	46 (62)
девочки	28 (38)
Характер поражения (n = 74):	
монологический	68 (92)
билатеральный	6 (8)*
Глаз (n = 60):	
правый	34 (57)
левый	26 (43)
Семейный анамнез по ретинобластоме (n = 75):	
положительный	3 (4)
отрицательный	72 (96)
Статус гена RB1 (n = 4):	
RB1-положительный	3 (75)
RB1-отрицательный	1 (25)

Примечание. * – у 2-х пациентов описана билатеральная ДИР; в скобках указан процент.

У одного пациента описаны два ошибочных начальных диагноза (увеит и эндофтальмит). Данные о дифференциальном диагнозе доступны в 63 случаях из 77.

Отрицательный семейный анамнез при ДИР отмечали в 96% случаев. Молекулярно-генетический анализ проведен в 4 случаях, при этом в 3 из них выявлена мутация в гене RB1. Первый клинический случай, представленный К. Khanfi и соавт. в 2008 году [10], описывает 19-летнюю женщину с отрицательным семейным анамнезом, которой провели энуклеацию по поводу ретинобластомы в двухлетнем возрасте. 18 лет спустя на втором глазу развилась ДИР. Второй клинический случай, описанный М.В. Crosby и соавт. в 2009 г. [17], посвящен 9-летней девочке с монологическим ДИР и отрицательным семейным анамнезом. В 2014 г. К. J. Schedler и соавт. описали случай монологической ретинобластомы у 8-летней девочки с положительным семейным анамнезом ретинобластомы у двух сибсов [16].

Т а б л и ц а 2

Характеристика клинических симптомов при первичном осмотре (n = 29)

Симптом	Количество пациентов
Снижение остроты зрения	14 (48)
Покраснение глаза	13 (45)
Боль	10 (35)
Лейкокория	7 (24)
Изменение цвета радужки	4 (14)
Раздражение глаза	4 (14)
Плавающие помутнения	1 (3)

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 в скобках указан процент.

Т а б л и ц а 3

Характеристика сопутствующей офтальмологической патологии (n = 67)

Симптом	Количество пациентов
Отсевы в стекловидное тело	53 (79)
Псевдогипопион	32 (48)
Повышение ВГД	29 (43)
Субретинальный экссудат	24 (36)
Неоваскуляризация радужки	23 (34)
Инъекция конъюнктивы	16 (27)
Катаракта	13 (19)
Гетерохромия радужки	11 (16)
Отслойка сетчатки	6 (9)

После анализа доступных в литературе данных выделены следующие особенности ДИР по сравнению с традиционной формой опухоли:

1) средний возраст презентации составляет 5,7 лет по сравнению с 15-ю месяцами при традиционной ретинобластоме [32];

2) отмечается превалирование числа мальчиков над девочками [33];

3) билатеральное поражение при ДИР развивается в 8% случаев и сочетается (в 4-х случаях из 6) с традиционной ретинобластомой, для которой характерно билатеральное поражение в 20–30% случаев [34, 35];

4) положительный семейный анамнез при ДИР отмечается в 4% случаях, в то время как для традиционной ретинобластомы этот показатель выше и составляет 10–15% [34];

5) клинические признаки ДИР могут имитировать внутриглазное воспаление и включают покраснение глаза, снижение остроты зрения и болевой синдром. Наиболее характерная сопутствующая офтальмологическая патология – отсевы в стекловидное тело, псевдогипопион и повышение ВГД более 21 мм рт. ст. К типичным клиническим признакам традиционной ретинобластомы относят лейкокорию и косоглазие;

6) опухоль характеризуется диффузной инфильтративной экспансией опухолевых клеток в сетчатку и отсутствием опухолевых интратрети-

Т а б л и ц а 4

Начальные диагнозы у пациентов с ДИР (n = 63)

Симптом	Количество пациентов
Ретинобластома	28 (44)
Увеит	17 (27)
Токсокароз	4 (6)
Эндофтальмит	4 (6)
Травма	3 (5)
Ретинит Коатса	1 (2)
Другие	7 (11)

нальных масс по сравнению с солидным образованием сетчатки при традиционной ретинобластоме;

7) скорость роста опухоли при ДИР ниже, чем при традиционной ретинобластоме [4].

Причина особенного характера роста ДИР остается неясной. В литературе описаны несколько механизмов, включающих различные иммунные ответы на опухолевые антигены [6], мутации гетеротопических клеток-предшественников в передней камере глаза [30] или мутации опухолевых адгезивных молекул, приводящие к специфическому характеру роста [16].

ДИР может имитировать более распространенные заболевания, такие как увеит или травматические повреждения, что в свою очередь приводит к ошибочному диагнозу. В 56% исследованных случаях отмечали ошибку в первоначальном диагнозе. Клинические находки по данным ультрасонографии или МРТ не всегда помогают установить правильный диагноз. В подобных случаях необходим парацентез передней камеры глаза, несмотря на ограниченное количество случаев с визуализацией клеток в ней.

У 3-х детей с ДИР были отмечены мутации в гене RB1. K.J. Schedler и соавт. [16] сообщают о семье с тремя детьми с ретинобластомой, у одного из них выявлена диффузная инфильтративная форма опухоли. Молекулярно-генетический анализ семьи показал, что у всех детей и отца без признаков опухоли определяется одна и та же онкогенная мутация в гене RB1. Подобные находки могут свидетельствовать о роли генетической предрасположенности в развитии ДИР. Наследственная ретинобластома ассоциирована с внеглазными новообразованиями, такими как опухоли шишковидной железы и первичные нейроэктодермальные опухоли. Показан кумулятивный риск развития новых злокачественных новообразований у пациентов в возрасте 50 лет после установления диагноза «ретинобластома» – у 36% пациентов с наследственной и у 5,7% – с ненаследственной формой опухоли. Частота развития других злокачественных опухолей у пациентов с наследственной формой ретинобластомы возрастает в 3 раза при использовании наружного облучения как метода лечения ретинобластомы [36]. При выявлении мутации в гене RB1 сибсы наследуют мутантный ген в 50% случаев, однако в связи с неполной пенетрантностью опухоль развивается только в 40% случаев. В случае ДИР необходимо проведение молекулярно-генетического анализа и мультидисциплинарный подход при лечении пациентов.

Клинический случай

Мальчик в возрасте 6 лет, с отрицательным семейным анамнезом, поступил в стационар отдела офтальмоонкологии и радиологии Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца с диаг-

нозом «монокулярная форма ретинобластомы» рТЗНОМ0 на OD, состояние после 1 курса 2 блоков неoadьювантной полихимиотерапии (НПХТ) в другом медицинском учреждении. Впервые ретинобластома была выявлена в возрасте 4-х лет, при этом был отмечен ее диффузно-инфильтративный характер роста. На момент осмотра пациента отмечался продолженный рост опухоли в нижнем отделе глазного дна. В стекловидном теле отмечались множественные разнокалиберные опухолевые отсеы. По данным эхографии, выявлена «плюс»-ткань с уровнем проминенции 5,7 мм, диаметр образования определить не удалось, так как опухоль распространялась как под сетчаткой, так и на поверхности отслоенной сетчатки (см. рисунок на вклейке). С учетом невозможности проведения брахитерапии из-за распространенности опухоли рекомендован курс НПХТ. Ребенку проведены 3 курса НПХТ со слабоположительным эффектом (уменьшение проминенции образования и уплотнения его структуры), рекомендован курс ИАХТ. Через 8 месяцев, несмотря на 4 курса ИАХТ, отмечена резко отрицательная динамика в виде диссеминации опухоли по всему стекловидному телу, смещения иридохрусталиковой диафрагмы кпереди, повышения ВГД и болевого синдрома. Учитывая резко выраженную отрицательную динамику на фоне проводимого лечения и наличие вторичных изменений, выполнена энуклеация пораженного глаза.

Заключение

Диффузная инфильтративная ретинобластома – внутриглазная опухоль, которую необходимо дифференцировать с внутриглазными воспалительными процессами у детей. Отмечено, что средний возраст пациентов на момент установления диагноза составляет 5,7 лет и преимущественное поражение мальчиков по сравнению с девочками. Наиболее распространенные симптомы включают нарушение зрения и покраснение глаза, а сочетанные патологические состояния – отсеы в стекловидное тело и псевдогипопион. Диффузная инфильтративная ретинобластома может быть наследственной, в связи с чем необходимо проведение молекулярно-генетического анализа и мультидисциплинарный подход к лечению пациентов.

Финансирование. Финансирование исследования и публикации не осуществлялось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93: 1129–31.
2. Shields C.L., Lally S.E., Leahey A.M., Jabbour P.M., Caywood E.H., Schwendeman R., Shields J.A. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014; 25: 374–85.

3. Shields C.L., Ghassemi F., Tuncer S., Thangappan A., Shields J.A. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. *Ophthalmology*. 2008; 115: 2253–8.
4. Bhatnagar R., Vine A.K. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1991; 98: 1657–61.
5. Jijelava K.P., Grossniklaus H.E. Diffuse anterior retinoblastoma: a review. *Saudi J. Ophthalmol.* 2013; 27: 135–9.
6. Kao L.Y. Diffuse infiltrating retinoblastoma: an inherited case. *Retina*. 2000; 20: 217–9.
7. Materin M.A., Shields C.L., Shields J.A., Eagle R.C. Jr. Diffuse infiltrating retinoblastoma simulating uveitis in a 7-year-old boy. *Arch. Ophthalmol.* 2000; 118: 442–3.
8. Brisse H.J., Lumbroso L., Fréneaux P.C., Validire P., Doz F.P., Quintana E.J. 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.
9. Khetan V., Sudrik S., Singh S., Gopal L., Krishnakumar S. Diffuse anterior retinoblastoma with undetectable retinal involvement. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2011; 48e 7–9.
10. Khanfir K., Chompret A., Frau E., Bloch-Michel E., Tursz T., Le Cesne A. An unusual variant of diffuse retinoblastoma in an adult. *Acta Oncol.* 2008; 47: 973–4.
11. Kase S., Yoshida K., Suzuki S., Ohshima K., Ohno S., Ishida S. Diffuse infiltrating retinoblastoma invading subarachnoid space. *Clin. Ophthalmol.* 2011; 5: 861–3.
12. Saket R.R., Mafee M.F. Anterior-segment retinoblastoma mimicking pseudoinflammatory angle-closure glaucoma: review of the literature and the important role of imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30: 1607–9.
13. Tuncer S., Peksayar G., Kebudi R., Tugal-Tutkun I., Buyukbabani N., Darendeliler E. Multiple anterior and posterior chamber pseudocysts in a 12-year-old boy with diffuse infiltrating retinoblastoma. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2009; 46: 312–6.
14. Grossniklaus H.E., Dhaliwal R.S., Martin D.F. Diffuse anterior retinoblastoma. *Retina*. 1998; 18: 238–41.
15. All-Ericsson C., Economou M.A., Landau I., Träisk F., Seregard S. Uveitis masquerade syndromes: diffuse retinoblastoma in an older child. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2007; 85: 569–70.
16. Schedler K.J., Traine P.G., Lohmann D.R., Haritoglou C., Metz K.A., Rodrigues E.B. Hereditary diffuse infiltrating retinoblastoma. *Ophthalm. Genet.* 2014; 3: 1–3.
17. Crosby M.B., Hubbard G.B., Gallie B.L., Grossniklaus H.E. Anterior diffuse retinoblastoma: mutational analysis and immunofluorescence staining. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133: 1215–8.
18. Ghassemi F., Ghadimi H., Amoli F.A., Esfahani M.R., Tavakoli V., Fariba G. Diffuse infiltrating retinoblastoma coexisting with ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol.* 2014; 34: 137–40.
19. Mansour A.M., Greenwald M.J., O'Grady R. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 1989; 26: 152–4.
20. Nicholson D.H., Norton E.W.D. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1980; 78: 265–89.
21. Morgan G. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1971; 55: 600–6.
22. Liang J.C., Augsburger J.J., Shields J.A. Diffuse infiltrating retinoblastoma associated with persistent primary vitreous. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 1985; 22: 31–3.
23. Weizenblatt S. Differential diagnostic difficulties in atypical retinoblastoma. Report of a case. *Arch. Ophthalmol.* 1957; 58: 699–709.
24. Ginsberg J., Spaulding A.G., Asbury T. Cystic retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1975; 80: 930–4.
25. Garner A., Kanski J.J., Kinnear F. Retinoblastoma: report of a case with minimal retinal involvement but massive anterior segment spread. *Br. J. Ophthalmol.* 1987; 71: 858–63.
26. Croxatto J.O., Fernandez Meijide R., Malbran E.S. Retinoblastoma masquerading as ocular inflammation. *Ophthalmologica*. 1983; 186: 48–53.
27. Manschot W.A. Difficulties in the clinical diagnosis of retinoblastoma. *Ophthalmologica*. 1956; 132: 162–4.
28. Schofield P.B. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1960; 44: 35–41.
29. Flick H., Schwab B. Das infiltrativ wachsende Retinoblastom – eine schwierige differential diagnose. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1980; 177: 220–4.
30. Herwig M.C., Hubbard G.B., Wells J.R., Grossniklaus H.E. Diffuse anterior retinoblastoma. *Ophthalmologie*. 2011; 108: 969–72.
31. Vázquez-Montiel I.C., Juárez-Echenique J.C., Rodríguez-Jurado R. Retinoblastoma infiltrativo difuso de presentación poco frecuente. Caso clínico. *Rev. Mex. Oftalmol.* 2000; 74: 281–4.
32. Epstein J., Shields C.L., Shields J.A. Trends in the management of retinoblastoma. Evaluation of 1196 consecutive eyes during 1974–2001. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2003; 40: 196–203.
33. Pendergrass T.W., Davis S. Incidence of retinoblastoma in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 1980; 98: 1204–10.
34. Abramson D.H., Beaverson K., Sangani P., Vora R.A., Lee T.C., Hochberg H.M. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics*. 2003; 112: 1248–55.
35. Ellsworth R.M. The practical management of retinoblastoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1969; 67: 462–534.
36. Kleinerman R.A., Tucker M.A., Tarone R.E., Abramson D.H., Seddon J.M., Stovall M. et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2272–9.

REFERENCES

1. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93: 1129–31.
2. Shields C.L., Lally S.E., Leahey A.M., Jabbour P.M., Caywood E.H., Schwendeman R., Shields J.A. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014; 25: 374–85.
3. Shields C.L., Ghassemi F., Tuncer S., Thangappan A., Shields J.A. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. *Ophthalmology*. 2008; 115: 2253–8.
4. Bhatnagar R., Vine A.K. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1991; 98: 1657–61.
5. Jijelava K.P., Grossniklaus H.E. Diffuse anterior retinoblastoma: a review. *Saudi J. Ophthalmol.* 2013; 27: 135–9.
6. Kao L.Y. Diffuse infiltrating retinoblastoma: an inherited case. *Retina*. 2000; 20: 217–9.
7. Materin M.A., Shields C.L., Shields J.A., Eagle R.C. Jr. Diffuse infiltrating retinoblastoma simulating uveitis in a 7-year-old boy. *Arch. Ophthalmol.* 2000; 118: 442–3.
8. Brisse H.J., Lumbroso L., Fréneaux P.C., Validire P., Doz F.P., Quintana E.J. 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.
9. Khetan V., Sudrik S., Singh S., Gopal L., Krishnakumar S. Diffuse anterior retinoblastoma with undetectable retinal involvement. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2011; 48e 7–9.
10. Khanfir K., Chompret A., Frau E., Bloch-Michel E., Tursz T., Le Cesne A. An unusual variant of diffuse retinoblastoma in an adult. *Acta Oncol.* 2008; 47: 973–4.
11. Kase S., Yoshida K., Suzuki S., Ohshima K., Ohno S., Ishida S. Diffuse infiltrating retinoblastoma invading subarachnoid space. *Clin. Ophthalmol.* 2011; 5: 861–3.
12. Saket R.R., Mafee M.F. Anterior-segment retinoblastoma mimicking pseudoinflammatory angle-closure glaucoma: review of the literature and the important role of imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2009; 30: 1607–9.
13. Tuncer S., Peksayar G., Kebudi R., Tugal-Tutkun I., Buyukbabani N., Darendeliler E. Multiple anterior and posterior chamber pseudocysts in a 12-year-old boy with diffuse infiltrating retinoblastoma. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2009; 46: 312–6.
14. Grossniklaus H.E., Dhaliwal R.S., Martin D.F. Diffuse anterior retinoblastoma. *Retina*. 1998; 18: 238–41.
15. All-Ericsson C., Economou M.A., Landau I., Träisk F., Seregard S.

- Uveitis masquerade syndromes: diffuse retinoblastoma in an older child. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2007; 85: 569–70.
16. Schedler K.J., Traine P.G., Lohmann D.R., Haritoglou C., Metz K.A., Rodrigues E.B. Hereditary diffuse infiltrating retinoblastoma. *Ophthalm. Genet.* 2014; 3: 1–3.
 17. Crosby M.B., Hubbard G.B., Gallie B.L., Grossniklaus H.E. Anterior diffuse retinoblastoma: mutational analysis and immunofluorescence staining. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133: 1215–8.
 18. Ghassemi F., Ghadimi H., Amoli F.A., Esfahani M.R., Tavakoli V., Fariba G. Diffuse infiltrating retinoblastoma coexisting with ocular toxoplasmosis. *Int Ophthalmol.* 2014; 34: 137–40.
 19. Mansour A.M., Greenwald M.J., O'Grady R. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1989; 26: 152–4.
 20. Nicholson D.H., Norton E.W.D. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1980; 78: 265–89.
 21. Morgan G. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1971; 55: 600–6.
 22. Liang J.C., Augsburger J.J., Shields J.A. Diffuse infiltrating retinoblastoma associated with persistent primary vitreous. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1985; 22: 31–3.
 23. Weizenblatt S. Differential diagnostic difficulties in atypical retinoblastoma. Report of a case. *Arch. Ophthalmol.* 1957; 58: 699–709.
 24. Ginsberg J., Spaulding A.G., Asbury T. Cystic retinoblastoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1975; 80: 930–4.
 25. Garner A., Kanski J.J., Kinnear F. Retinoblastoma: report of a case with minimal retinal involvement but massive anterior segment spread. *Br. J. Ophthalmol.* 1987; 71: 858–63.
 26. Croxatto J.O., Fernandez Mejjide R., Malbran E.S. Retinoblastoma masquerading as ocular inflammation. *Ophthalmologica.* 1983; 186: 48–53.
 27. Manschot W.A. Difficulties in the clinical diagnosis of retinoblastoma. *Ophthalmologica.* 1956; 132: 162–4.
 28. Schofield P.B. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1960; 44: 35–41.
 29. Flick H., Schwab B. Das infiltrativ wachsende Retinoblastom – eine schwierige differential diagnose. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1980; 177: 220–4.
 30. Herwig M.C., Hubbard G.B., Wells J.R., Grossniklaus H.E. Diffuse anterior retinoblastoma. *Ophthalmologie.* 2011; 108: 969–72.
 31. Vázquez-Montiel I.C., Juárez-Echenique J.C., Rodríguez-Jurado R. Retinoblastoma infiltrativo difuso de presentación poco frecuente. Caso clínico. *Rev. Mex. Oftalmol.* 2000; 74: 281–4.
 32. Epstein J., Shields C.L., Shields J.A. Trends in the management of retinoblastoma. Evaluation of 1196 consecutive eyes during 1974–2001. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2003; 40: 196–203.
 33. Pendergrass T.W., Davis S. Incidence of retinoblastoma in the United States. *Arch. Ophthalmol.* 1980; 98: 1204–10.
 34. Abramson D.H., Beaverson K., Sangani P., Vora R.A., Lee T.C., Hochberg H.M. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatrics.* 2003; 112: 1248–55.
 35. Ellsworth R.M. The practical management of retinoblastoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1969; 67: 462–534.
 36. Kleinerman R.A., Tucker M.A., Tarone R.E., Abramson D.H., Seddon J.M., Stovall M. et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2272–9.

Поступила 08.01.17
Принята к печати 16.01.17

К ст. И. Е. Пановой и соавт.

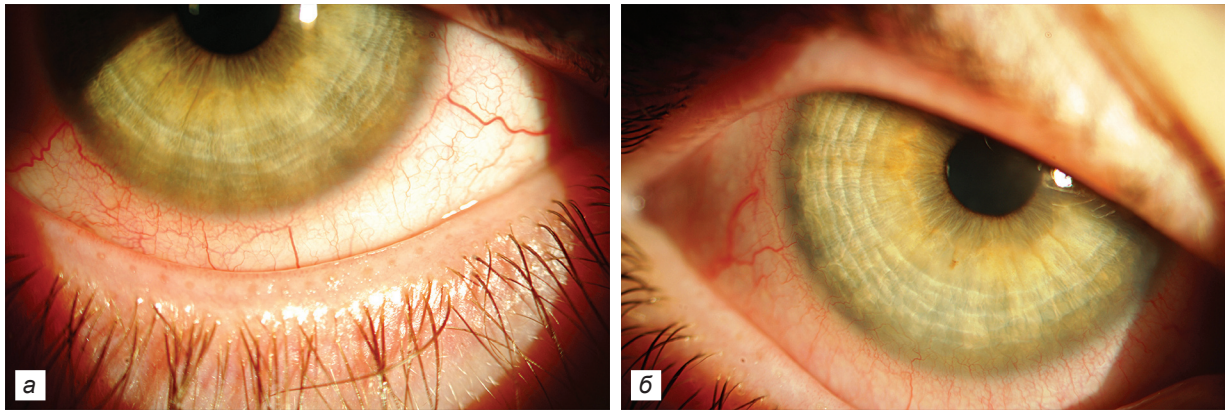
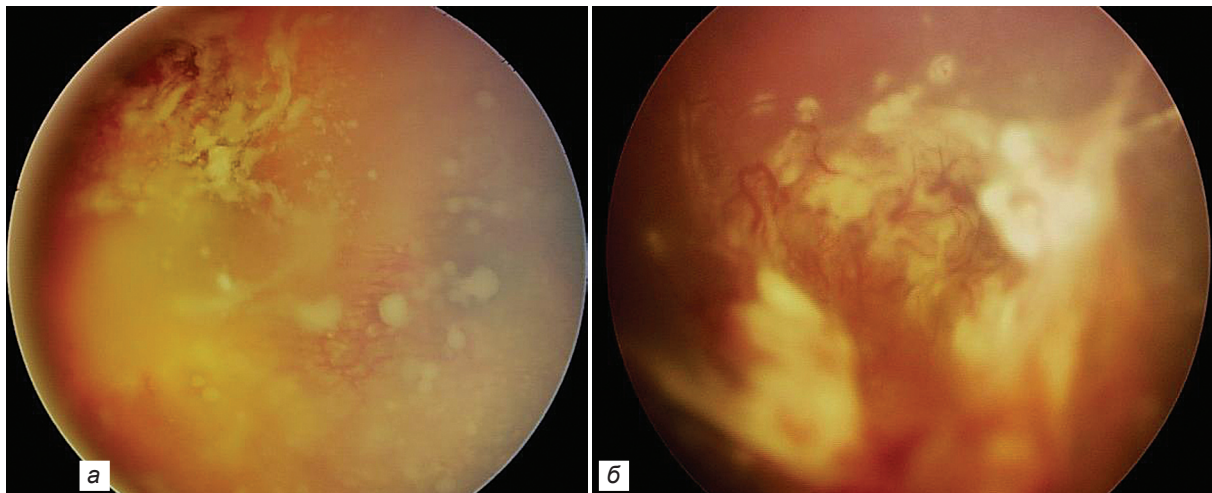


Рис. 6. Пациентка Б., возраст 7 лет. На 6-й месяц лечения.
а – правый глаз; *б* – левый глаз, объяснения см. в тексте.

К ст. С. В. Саакян и А. Ю. Цыганкова



Клиническая картина диффузной инфильтративной ретинобластомы по данным Retcam.
а – визуализация глазного дна; *б* – определяются множественные опухолевые отсевы в стекловидное тело.