

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой

Д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

### Диагностика ретинобластомы у детей

Выполнила:


Клинический ординатор

Молтянская Екатерина Игоревна

Проверил:

Кафедральный руководитель ординатора

К.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

  
С.м.  
Зуков Р.А.  
20.07.2019

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение;
2. Основные положения;
3. Клиническая картина;
4. Диагностика;
5. Список литературы.

## ВВЕДЕНИЕ

Ретинобластома (РБ) — опухоль нейроэпителиального происхождения. РБ может иметь различную степень роста, солитарные и множественные очаги в одном или обоих глазах.

*Эпидемиология.* Удельный вес РБ среди всех злокачественных опухолей у детей составляет 2,5- 4,5 %. РБ встречается с частотой 1 на 22000 - 1 на 15 000 детей во всем мире. В 80 % случаев это заболевание диагностируется в возрасте до 3-4 лет. На долю двусторонней РБ приходится от 20 до 40%. При одностороннем поражении чаще встречаются запущенные стадии заболевания. Пик заболеваемости при односторонней РБ отмечается в возрасте 24-29 мес., при двусторонней — в первые 12 мес. жизни [1].

Проблема диагностики и лечения РБ является сложным разделом современной онкологии. Проведенный анализ лечения больных с ретинобластомой показал, что страдает ранняя диагностика, в случаях подозрения на РБ не проводятся комплексные методы исследования. В результате отмечается позднее обращение больных с РБ к онкоофтальмологу или проведение неадекватных операций в глазных стационарах. Все это приводит ухудшению витального прогноза больных с ретинобластомой. Кроме того, некачественно проведенная дифференциальная диагностика в случаях «псевдоретинобластом» может привести к неоправданным энуклеациям глаза [3].

Ранее преимущественным методом лечения пациентов с РБ являлась безальтернативная энуклеация глазного яблока. Современная стратегия, включающая в себя хирургические, лекарственные и лучевые методы, направлена в первую очередь на достижение цели излечения ребёнка при сохранении глазного яблока как косметического, так и функционирующего органа [4].

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки глаза нейроэпителиального происхождения, развивается из недифференцированных эмбриональных тканей нейроэктодермы. Манифестирует в большинстве случаев до 4 лет жизни [2].

Клиническими признаками РБ являются косоглазие, лейкокория («кошачий глаз»), изменение цвета радужки. Диагноз обычно устанавливается при осмотре глазного дна с максимально расширенным зрачком. Опухоль довольно быстро прорастает в ткани глаза, распространяется по его орбите, зрительному нерву, метастазирует в центральную нервную систему и отдаленные органы. Ранняя диагностика и своевременное лечение ретинобластомы у детей обуславливают характер ее развития и течения [4]. Наследственные формы РБ встречаются у 40% больных, среди них большую часть составляют мутации *de novo*; частота семейных случаев при этой опухоли, по данным литературы, довольно высока — 10–12% [2–4]. Тип наследования носит аутосомно-доминантный характер. Пенетрантность РБ (вероятность возникновения опухоли у носителей наследственной мутации) составляет 90%. Однако в некоторых семьях пенетрантность может быть неполной и достигать 50% [2].

### *Классификация*

Новая международная классификация интраокулярной РБ предложена в Амстердаме в 2001 году для определения возможности органосохраняющего лечения с учетом современных методов лечения.

### КЛАССИФИКАЦИЯ АВС (АМСТЕРДАМ, 2001)

– Группа А. Малые интратетинальные опухоли вдали от ДЗН и центральной ямки

● все опухоли интраретинальные, максимальный размер опухоли 3 мм и менее;

● расположение опухоли не ближе чем 1,5 мм от ДЗН и 3 мм от центральной ямки;

– Группа В. Все остальные отдельные опухоли, ограниченные сетчаткой (кроме группы А)

● все остальные интраретинальные опухоли, кроме группы А;

● опухоль-ассоциированная субретинальная жидкость менее чем в 3 мм от основания опухоли, без субретинального опухолевого обсеменения;

– Группа С. Дискретная локальная опухоль с минимальным витреальным и субретинальным опухолевым обсеменением

● дискретная опухоль(и) с локальным нежным опухолевым обсеменением стекловидного тела над опухолью или субретинальным обсеменением менее, чем в 3 мм от опухоли;

● с наличием субретинальной жидкости более 3 мм и менее 6 мм от основания опухоли;

– Группа D. Диффузные субретинальные и витреальные отсевы

● массивное витреальное/субретинальное опухолевое обсеменение более чем в 3 мм от опухоли;

● крупные опухолевые массы в стекловидном теле и/или субретинально;

● с наличием субретинальной жидкости более 6 мм от основания опухоли, вплоть до тотальной отслойки сетчатки;

– Группа Е. Наличие одного и более факторов неблагоприятного прогноза для сохранения зрения и глаза

● опухоль занимает более 2/3 глазного яблока, опухоль достигает хрусталика, расположена в или у цилиарного тела, в переднем отрезке; вторичная глаукома, непрозрачные преломляющие среды в связи с кровоизлиянием (гемофтальм, гифема), орбитальный целлюлит, субатрофия глазного яблока [1].

Возможность проведения органосохраняющего лечения и зрительный прогноз напрямую зависят от стадии ретинобластомы на момент начала лечения [6].

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: проращение 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 [6].

Для пациентов, не подлежащих органосохраняющему лечению применима *международная классификация IRSS*, которая используется в случае энуклеации глаза и/или экстрабульбарного распространения опухоли, в том числе метастатического. Данная классификация определяет прогноз для жизни и необходимую программу лечения.

- Стадия 0: Пациенты получающие консервативное лечение (используется дооперационная классификация)
- Стадия I: Глаз энуклеирован, радикальное удаление опухоли подтверждено гистологически
- Стадия II: Глаз энуклеирован, микроскопически резидуальная опухоль
- Стадия III: Регионарное распространение а) Метастатическое поражение орбиты б) Метастазирование в предушные или шейные лимфатические узлы
- Стадия IV: Метастатическая болезнь а) Гематогенное метастазирование 1. Единичное поражение органа 2. Множественное поражение органов б) Распространение на ЦНС 1. Прехиазмальное поражение 2. Очаги в ЦНС 3. Лептоменингеальное распространение заболевания [1].

## *Клиническая классификация TNM*

- Tx – оценка первичной опухоли не возможна
- T0 – первичная опухоль не обнаружена
- T – первичная опухоль
- T1 – опухоль, ограниченная сетчаткой; поражение стекловидного тела отсутствует. Отслойка сетчатки не превышает 5мм:
  - T1a – наибольшая толщина опухоли до 3 мм, причем все очаги расположены не ближе 1,5 мм от диска зрительного нерва или центральной ямки
  - T1b – опухоль в пределах сетчатки, вне зависимости от ее расположения или размеров, вплоть до  $\frac{1}{2}$  от объема глазного яблока. Обсеменения стекловидного тела нет. Отслойка сетчатки не превышает 5 мм
- T2 – опухоль, распространяющаяся на соседние ткани или пространства (включая полость глазного яблока и субретинальное пространство):
  - T2a – опухоль минимально распространяется на соседние ткани и пространства (включая полость глазного яблока и субретинальное пространство). В указанных структурах отсутствуют крупные опухолевые очаги и аваскулярные зоны (опухолевые отсевы), но имеются кальцинаты. Опухоль может выполнять до  $\frac{2}{3}$  объема глазного яблока
  - T2b – опухоль значительно распространяется на соседние ткани и пространства (включая полость глазного яблока и субретинальное пространство). В указанных структурах присутствуют крупные опухолевые очаги и аваскулярные зоны (опухолевые отсевы). Возможна полная отслойка сетчатки. Опухоль может выполнять до  $\frac{2}{3}$  объема глазного яблока
  - T2c – опухоль заполняет более  $\frac{2}{3}$  глазного яблока, либо вероятность восстановления зрения отсутствует: - глаукома, обусловленная опухолью, поражение переднего отдела глаза, поражение цилиарного тела,

гифема, гемофтальм, контакт опухоли с задней капсулой хрусталика, орбитальный целлюлит (выраженный некроз опухоли)

- T3 - опухоль поражает зрительный нерв и/или его оболочки
- T4 - опухоль распространяется за пределы глазного яблока
- Критерий N (регионарные лимфатические узлы): Nx — отсутствие минимальных требований для оценки регионарных лимфоузлов; No — регионарные лимфоузлы не поражены; N1— регионарные лимфоузлы вовлечены. Критерий M (отдаленные метастазы); Mx — отсутствие минимальных требований для оценки отдаленных метастазов; Mo — отсутствие отдаленных метастазов; M1— наличие отдаленных метастазов [1].

Цитологически возможен полный спектр от низко- до высокодифференцированных клеток. Для низкодифференцированной опухоли типичны мелкие или средних размеров круглые нейробласты с большим гиперхромным ядром и небольшим объемом цитоплазмы [3, 5].

Гистологически для случаев зрелой ретинобластомы характерно обнаружение розеток Флекснера – Винтерштайнера и флореток, напоминающих цветочные букеты (flores). Розетки Флекснера – Винтерштайнера составлены из цилиндрических клеток, кругообразно расположенных вокруг светлого центра. Розетки высокоспецифичны для ретинобластомы, однако встречаются и при других внутриглазных опухолях, особенно при медуллоэпителиоме. Флоретты выглядят как нежные эозинофильные структуры, состоящие из опухолевых клеток, содержащих эозинофильные отростки, которые вследствие проникновения через фенестрированную мембрану приобретают грушевидную форму. Кроме ретинобластомы флоретты обнаруживаются и в ретиноцитомах, доброкачественных вариантах ретинобластомы. Как исход некроза опухоли возможен ее частичный или полный кальциноз.

При семейных вариантах ретинобластомы одновременно может развиваться пинеалобластома. Ретинобластома и опухоли шишковидной



железы имеют много общих эмбриональных, патогистологических и иммунологических параметров. Такой вариант ретинобластомы известен как трилатеральная ретинобластома, т. е. опухоль, поражающая и оба глаза, и шишковидную железу [5].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Часто первым симптомом, который замечают родители, является белое отражение от зрачка, называемое лейкокорией. Клинические проявления РБ зависят от размера и локализации опухоли. Небольшие одиночные опухоли могут быть случайно обнаружены офтальмологом на профилактическом осмотре.

Следует отметить основные клинические признаки РБ: лейкокория, косоглазие (при заинтересованности макулярной области), гетерохромия радужки, как проявление увеита; мидриаз с отсутствием реакции зрачка на свет выявляется более, чем у трети пациентов с РБ [1, 5].

Рубеоз радужки, как результат ишемии значительной площади сетчатки. Частота возникновения данного признака зависит от запущенности опухолевого процесса. У 17 % всех детей с ретинобластомой и у 50 %, подвергшихся впоследствии энуклеации глаза, обнаруживается неоваскуляризация радужки (рубеоз) [5]. Реже выявляются гифема, к которой приводит спонтанное кровотечение из новообразованных сосудов (кровь в передней камере глаза) и гемофтальм (кровоизлияние в стекловидное тело), которые чаще выявляются при смешанном росте РБ. Обсеменение стекловидного тела вызывает помутнение последнего.

Характерным признаком ретинобластомы является новообразование на глазном дне. Опухоль может расти как эндофитно, так и экзофитно. При эндофитном росте опухоль распространяется в виде белой массы внутрь стекловидного тела. Сосуды сетчатки на ее поверхности не просматриваются. Эндофитно растущая ретинобластома может имитировать эндофтальмит. При продолжающемся росте ретинобластома может достигать передней камеры глаза, образуя множественные узелки по краю зрачка. В последующем клетки опухоли достигают угла передней камеры и формируется гипопион [5]. Псевдогипопион, узелки опухоли на радужке также могут наблюдаться при

распространении опухолевых отсевов в переднюю камеру глаза. Буфтальм («бычий глаз») развивается при вторичной глаукоме или при смещении впереди опухолью иридохрусталиковой зоны [1].

При неправильном лечении опухоль распространяется экстрабульбарно в орбиту, околоносовые пазухи, полость носа, интракраниально, появляются регионарные и отдаленные метастазы в костном мозге, костях, ЦНС.

В 75 % наблюдений опухоль односторонняя и средний возраст пациента на момент выявления опухоли – 12 месяцев. В 25 % (по другим данным – в 50) наблюдений ретинобластома поражает оба глаза. При двусторонней локализации риск передачи гена опухоли потомству велик. Средний возраст пациентов при двусторонней локализации опухоли на момент ее манифестации составляет 23 месяца. Однако опухоль может обнаруживаться у новорожденных и крайне редко – у взрослых [3, 5].

#### *Дифференциальный диагноз*

Следует отметить, что при монокулярном поражении выявлено наибольшее число расхождений диагноза. Наиболее распространенными «заболеваниями-масками» явились увеиты различной этиологии и катаракта. В остальных случаях дифференциальный диагноз проводился с ретинитом Коатса, болезнью Норри, отслойкой сетчатки, ретинопатией недоношенных, глиомой диска зрительного нерва (ДЗН), миелиновыми волокнами, кистами сетчатки, гемофтальмом, атрофией ДЗН, колобомой хориоидеи и ДЗН, пороками развития глаз, токсокарозом, саркоидозом, медуллоэпителиомой, меланомой, метастатическим поражением глаза и др [1].

Для своевременного выявления ребенку с подозрением на ретинобластому после сбора анамнеза, общего клинического обследования, внешнего осмотра глаза, биомикроскопии с помощью щелевой лампы и непрямой офтальмоскопии необходимо выполнить дополнительные инструментальные исследования, прежде всего УЗИ, флюоресцентную ангиографию, рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) или магнитнорезонансную томографию (МРТ) [5]. Так же офтальмологи используют ретинальные камеры 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 [6].

На первом месте по простоте использования и скорости получения информации стоит *УЗИ*. Исследование позволяет достаточно быстро дифференцировать ретинобластому от неопухолевых образований. Ретинобластома имеет характерные ультразвуковые признаки. При А-сканировании определяется высокоамплитудный эхосигнал с аттенуацией солидного узла [5]. 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 высокорелективные очаги с характерным видом акустических теней. Гистологически кальцификаты выявляются в 95 % ретинобластом, и представляют собой важный критерий в дифференциальной диагностике интраокулярных образований, особенно у детей в возрасте до 3 лет. Ультразвук высокочувствителен к кальцификатам и позволяет визуализировать их в 92–95 % случаев.

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

Диффузная ретинобластома свойственна подросткам и людям зрелого возраста. Все известные в литературе случаи инфильтративной ретинобластомы односторонние, спорадические, с отрицательным семейным анамнезом. Диффузный рост опухоли в стекловидное тело и переднюю камеру глаза клинически сложно отделим от воспаления.

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 локализируются в нижних отделах периферии сетчатки и представляют собой светлые проминирующие фокусы [7].

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. Описанные выше особенности ретинальной сосудистой архитектоники при болезни Коатса позволяют эффективно использовать флуоресцентную ангиографию глазного дна при проведении дифференциальной диагностики с ретинобластомой [6].

*МРТ* позволяет детально оценить распространение опухоли за пределы глазного яблока, исключить трилатеральную форму и наиболее точно осуществить стадирование ретинобластомы.

Согласно Европейскому протоколу визуализации ретинобластомы, *МРТ* головного мозга следует проводить всем пациентам с впервые выявленной ретинобластомой [3]. 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 [7].

Использование *МРТ* для определения наличия кальцификатов не является общепринятым. Хотя, по данным литературы, эта методика все чаще находит свое применение.

*КТ* обладает наибольшей специфичностью при обнаружении кальцификатов (81–96 % и более), в то время как изображение интраокулярных структур затруднительно при использовании данного метода, что снижает его диагностические возможности [3]. С целью лучшей визуализации мягкотканного компонента при *КТ* может быть использовано контрастное усиление, однако на томограммах вводимое вещество может закрывать подлежащие кальцинаты [7].

*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 хориоидее [3], а также дает возможность определить истинные размеры опухоли и оценить ее

кровообращение [7]. Особенно информативна при множественных внутриглазных опухолях [3].

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 [7]. Визуализация перфузии крови в заднем отрезке глаза при помощи красителя делает возможным точное определение даже незначительных дефектов гематофтальмического барьера, проявляющихся просачиванием флуоресцеина [3, 7]. Благодаря описываемому методу могут быть диагностированы начальные формы ретинобластомы, не видимые при офтальмоскопии [3].

*ОКТ* является современным и высокоинформативным исследованием глазного яблока, используемым для диагностики ретинобластомы [3, 5]. Этот метод основан на измерении времени задержки отраженного светового луча. Поскольку гиаловидная 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 [7].

ОКТ дает возможность точно определить высоту проминенции опухоли по элевации среза. Благодаря своей высокой чувствительности к структурным изменениям сетчатки, ОКТ-исследование незаменимо для диагностики и мониторинга ретинобластомы на начальных стадиях ее развития.

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, 7].

*Лабораторная диагностика* – очень важная часть диагностических мероприятий, направленных на верификацию ретинобластомы. К ней относятся иммунодиагностика, молекулярно-генетическая диагностика, цитологическое и гистологическое исследования.

Очень перспективным для раннего выявления ретинобластомы направлением является *молекулярногенетическая 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 [7].



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 [5]. Это исследование позволяет установить наличие опухолевого процесса и помочь в прогнозировании его развития [6, 7].

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.

*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.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глеков И. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ретинобластомы у детей / И.В. Глеков, О.В. Горовцова, И.С. Долгополов и др. // Москва – 2014.  
<http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/9d.pdf>
2. Алиев М. Д. Детская онкология / М. Д. Алиев, В. Г. Поляков, Г. Л. Менткевич и др. // Москва, 2012. – С. 441-450.  
[http://kingmed.info/knigi/Onkologiya/book\\_3778/Detskaya\\_onkologiya\\_Natsionalnoe\\_rukovodstvo-Aliev\\_MDPolyakov\\_VG-2012-pdf](http://kingmed.info/knigi/Onkologiya/book_3778/Detskaya_onkologiya_Natsionalnoe_rukovodstvo-Aliev_MDPolyakov_VG-2012-pdf)
3. Исламов З. С. Диагностика и лечение ретинобластомы / З. С. Исламов, Р. Х. Усманов, М. С. Гильдиева // Республиканский онкологический научный центр МЗ РУз. – 2015. – Т. 1. – С. 106-110.  
[https://elibrary.ru/download/elibrary\\_23933226\\_99991433.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_23933226_99991433.pdf)
4. Янченко Т.В. Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово Результаты ранней диагностики ретинобластомы / Е. В. Громакина, А. А. Яровой, О. С. Кривовяз // Кемерово, 2015. – Т. 14, №3. – С. 57-62.  
[https://elibrary.ru/download/elibrary\\_25737892\\_56171090.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_25737892_56171090.pdf)
5. Абдуалиева Г.М. Диагностика и лечение ретинобластомы (обзор литературы) / Г.М. Абдуалиева, Э.К. Макимбетов // Вестник КРСУ, Киргизия 2013. – Т. 13, № 1.  
[https://elibrary.ru/download/elibrary\\_20798841\\_85018441.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_20798841_85018441.pdf)
6. Першин Б. С. Хирургические вопросы в детской гематологии-онкологии. Диагностика ретинобластомы / Б.С. Першин, О.А. Багинская // ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва. – 2014. – С. 66-72.  
[https://elibrary.ru/download/elibrary\\_23031462\\_14167611.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_23031462_14167611.pdf)
7. Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение) / С. В. Саакян // М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2005. – 200 с.  
[https://elibrary.ru/download/elibrary\\_23033457\\_14164456.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_23033457_14164456.pdf)