

(56)

Siatkówczak – aktualne zalecenia dotyczące postępowania i klasyfikacji (część I)

Retinoblastoma update – management and classification (part I)

Arkadiusz Pogrzebielski^{1,2}, Carol L. Shields², Bożena Romanowska-Dixon¹, Jerry A. Shields²

¹ Z Katedry i Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik: dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

² Z Ocular Oncology Service, Wills Eye Hospital, Thomas Jefferson University, Philadelphia
Kierownik: prof. Jerry A. Shields

Summary:

The aim of this paper is to present updated data on diagnosis, management and classification of retinoblastoma. The authors describe the growth patterns of retinoblastoma including the diffuse infiltrating type, the features of spontaneously regressed and spontaneously arrested retinoblastoma. In addition, retinoblastoma genetics including 13 q deletion syndrome, are discussed. Finally, they present the International Intraocular Retinoblastoma Classification (IIRC) and make recommendations regarding chemotherapy after enucleation based on histopathology findings.

Słowa kluczowe:

siatkówczak, genetyka, diagnostyka, klasyfikacja.

Key words:

retinoblastoma, genetics, diagnostic approach, classification.

Wstęp

Siatkówczak jest najczęstszym nowotworem wewnątrzgałkowym u dzieci (1-3). Obraz kliniczny tego guza jest dobrze znany, a najczęstszymi jego objawami są leukokoria i zez (1,2). W typowych przypadkach stwierdza się żółtobiałe pojedyncze lub mnogie guzy z wyraźnymi naczyniami odżywczymi, niejednokrotnie z wtórnym odwarstwieniem siatkówki oraz odpryskami w płynie podsiatkówkowym i (lub) w ciele szklistym (1,2,4). Rzadko, w zaawansowanych przypadkach stwierdza się krwawienie do komory ciała szklistego (5). Jaskra neowaskularna występuje w 17% przypadków, z reguły w oczach z dużymi guzami i odwarstwieniem siatkówki (5). Siatkówczak rzadko współwystępuje z zaćmą. Jej obecność w oku, które nie było wcześniej leczone, wskazuje raczej na inne choroby niż siatkówczak.

Wyróżnia się dwa podstawowe typy wzrostu siatkówczaka: endo- i egzofityczny. Guzy endofityczne rozwijają się w kierunku ciała szklistego i często towarzyszą im odpryski w ciele szklistym. Guzy egzofityczne powodują wtórne odwarstwienie siatkówki, a ich obraz kliniczny może przypominać chorobę Coatsa. Nie wolno zapominać o trzecim typie wzrostu guza, a mianowicie o rozlanym siatkówczaku naciekającym siatkówkę (diffuse infiltrating retinoblastoma). Ten typ siatkówczaka ma z reguły charakter jednostronny, nie jest dziedziczny i występuje u nieco starszych dzieci (po 5. roku życia). Do jego objawów należą: zadrażnienie spojówkowe, obecność komórek guza w przedniej komorze, układających się w *pseudohypopyon*, duże skupiska komórek w ciele szklistym oraz źle ograniczony rozległy naciek siatkówki. Ten typ siatkówczaka może nastręczać trudności diagnostycznych, prowadząc do błędnego rozpoznania zapalenia wnętrza gałki ocznej (*endophthalmitis*).

Siatkówczak może ulec samoistnej regresji, wówczas określany jest mianem *retinocytoma*. *Retinocytoma* typowo nie daje

objawów klinicznych. Innymi określeniami używanymi w stosunku do tych guzów są: „samoistna regresja siatkówczaka” (spontaneously regressed retinoblastoma) i „samoistne zahamowanie wzrostu siatkówczaka” (spontaneously arrested retinoblastoma). Pierwszy charakteryzuje się klinicznie obecnością przezroczystych mas siatkówkowych z towarzyszącymi zwapnieniami w masie nowotworu. Guzy te z reguły otoczone są obszarem zmian nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) i zanikiem naczyń. W odróżnieniu od siatkówczaka, naczynia doprowadzające i odprowadzające w przypadku *retinocytoma* mają niemal prawidłowy kaliber. Drugi typ charakteryzuje się niewielką ilością zwapnień w obrębie guza oraz brakiem zmian RPE wokół lub obecnością jedynie dyskretnych zmian RPE. *Retinocytoma* nie wymaga leczenia, konieczna jest jednak obserwacja przez całe życie chorego, jako że ryzyko ześlizgnięcia tych guzów ocenia się na 5%. *Retinocytoma* niesie ze sobą te same implikacje genetyczne co siatkówczak.

Genetyka

Siatkówczak może mieć charakter jedno- lub obustronny i może występować sporadycznie lub rodzinnie. Gen siatkówczaka znajduje się na chromosomie 13. (13q14) (6). Zagadnienia związane z poradnictwem genetycznym siatkówczaka są okulistom stosunkowo dobrze znane. Do rozwinięcia się nowotworu konieczne jest wystąpienie dwóch mutacji, co przewidział w swojej teorii Knudson (7).

U chorych z jednostronnym siatkówczakiem mutacja genu ma zwykle charakter somatyczny i obecna jest wyłącznie w komórkach nowotworu. Szacuje się jednak, że u 10-15% chorych z jednostronnym siatkówczakiem wystąpiła obecna we wszystkich komórkach organizmu mutacja germinalna. Chorzy z rodzinnym, obustronnym lub wieloogniskowym siatkówczakiem są

nosicielami mutacji germinalnej. W tej grupie chorych istnieje zwiększone ryzyko rozwoju innych nowotworów pierwotnych, zwłaszcza mięsaka kościopochodnego, mięsaka tkanek miękkich oraz pierwotnego neuroblastycznego guza wewnątrzgałkowego (siatkówczaka trójstronnego) (8-10). Gen siatkówczaka (gen RB1) koduje białko pRB (retinoblastoma protein), które poprzez interakcje z rodziną czynników transkrypcyjnych E2F i innych białek modyfikujących wpływa na ekspresję genów wspomagających podział komórkowy i hamuje proliferację komórek (11). Mutacja germinalna genu RB1 sprawia, że ryzyko względnego (RR – relative risk) rozwoju siatkówczaka zwiększa się 40000 razy, a RR rozwoju mięsaka – 500 razy. RR rozwoju mięsaka dodatkowo zwiększa się 2000 razy po EBRT. Mutacja germinalna genu RB1 nie powoduje zwiększenia RR rozwoju białaczki (12).

Warto zwrócić uwagę, że siatkówczak może być częścią zespołu delecji długiego ramienia chromosomu 13. (13q). Zespół delecji 13q może manifestować się fenotypowo na wiele sposobów (13,14). U wielu chorych stwierdza się jedynie minimalne nieprawidłowości lub nie stwierdza się żadnych widocznych nieprawidłowości (15). Do charakterystycznych objawów zespołu należą następujące zmiany dysmorficzne: mikrocefalia, hiperteloryzm, małocze, fałd nakątny (*epicanthus*), opadnięcie powieki, wystające górne siekacze, nieprawidłowo mała żuchwa (*micrognathia*), krótka szyja z bocznymi fałdami skórnymi, duże, odstające, nisko osadzone małżowiny uszne, asymetria twarzy, jak również niedrożny odbył, nieprawidłowo rozwinięte narządy płciowe, przetoka kroczoza, hipoplazja lub brak kciuków, nieprawidłowości palucha, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego lub mentalnego (16,17). Środkowe piętro twarzoczaszki u pacjentów z zespołem delecji 13q wyróżniają duże brwi, szeroka nasada nosa, bulwiasty nos, duże usta i wąska górna warga. Analiza kariotypu dzieci z wymienionymi lub innymi objawami dysmorficznymi może pomóc we wczesnym rozpoznaniu siatkówczaka (17).

Według schematu postępowania stosowanego w ośrodku filadelfijskim dzieci oraz rodzeństwo chorego z dziedziczną postacią siatkówczaka należy badać regularnie co 2-4 tygodnie do 3. miesiąca życia. Następnie do 1. roku życia badania powinny odbywać się co 2 miesiące. W 2. roku życia badania należy przeprowadzać co 3 miesiące, w 3. – co 4 miesiące, a w 4. co 6 miesięcy. Później zaleca się badania raz w roku. Zalecenia dotyczące dzieci oraz rodzeństwa z mutacją somatyczną wskazują na konieczność badania co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata życia i co 4-6 miesięcy w ciągu kolejnych 2 lat. Dalsze badania przesiewowe u tych dzieci nie są konieczne, mimo to zaleca się kontrole raz w roku.

Niezwykle ważne jest przeprowadzenie badań genetycznych. W tym celu pobiera się świeżą tkankę guza z wyluszczonej gałki ocznej oraz próbkę krwi do badania DNA. U około 15% dzieci z mutacją germinalną jej obecność można stwierdzić za pomocą badania kariotypu lub Southern blot. W pozostałych przypadkach nie stwierdza się znacznych uszkodzeń chromosomalnych i konieczne są dalsze badania DNA, takie jak np. badania polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (restriction fragment length polymorphism – RFLP), co pozwala na identyfikację mutacji u 95% spośród tych chorych.

Pomocne może być również określenie aktywności esterazy D w osoczu. Gen tego enzymu zlokalizowany jest również

w lokusie 13q14. Aktywność esterazy D mniejsza niż 50% normy wskazuje na delecję 13q.

Inne nowotwory pierwotne u chorych z siatkówczakiem

Prawdopodobieństwo rozwoju innych nowotworów pierwotnych genetycznie powiązanych z siatkówczakiem u chorych z obustronną lub dziedziczną postacią guza wynosi około 5% w ciągu pierwszych 10 lat od rozpoznania siatkówczaka, 18% w ciągu 20 lat i 26% w ciągu 30 lat (18). Trzydziestoletnia kumulacyjna częstość ich występowania wynosi ok. 35% u chorych, którzy poddani zostali napromienieniu ze źródła zewnętrznego (external beam radiotherapy – EBRT) w porównaniu z 6% chorych, u których udało się uniknąć radioterapii (19). Najczęściej występującym wtórnym nowotworem u tych chorych jest mięsak kościopochodny (*osteosarcoma*), obejmujący często kość udową. Pozostałe to: mięsak wrzecionowatokomórkowy (*spindle cell sarcoma*), chrząstniakomięsak (*chondrosarcoma*), mięsak mięśni poprzecznie prążkowanych (*rhabdomyosarcoma*), *neuroblastoma*, glejak, białaczka, rak gruczołu łojowego, rak kolczystokomórkowy oraz czerniak złośliwy. Średni okres latencji do wystąpienia innego nowotworu pierwotnego wynosi mniej więcej 13 lat (20). U pacjentów wyleczonych z drugiego nowotworu istnieje ryzyko rozwoju trzeciego, czwartego, a nawet piątego nowotworu poza gałką oczną (20).

Neuroblastyczny nowotwór wewnątrzczaszkowy (ektopowy siatkówczak wewnątrzczaszkowy, trójstronny siatkówczak)

Istnieje zależność między dziedziczną postacią siatkówczaka a neuroblastycznymi nowotworami wewnątrzczaszkowymi. Guzy te manifestują się najczęściej w postaci szyszyniaka (*pinealoblastoma*) lub innych nowotworów okołosiodłowych (21). Z embriologicznego i histopatologicznego punktu widzenia nie różnią się one od siatkówczaka (8,9,21,22). Związek między występowaniem wewnątrzczaszkowych guzów szyszynki w linii środkowej a nad-/ okołosiodłowymi guzami neuroblastycznymi określa się mianem siatkówczaka trójstronnego (23). Uważa się, że utrata funkcji przez gen RB1 zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju tych guzów wewnątrzczaszkowych. Neuroblastyczne nowotwory wewnątrzczaszkowe stwierdza się u około 3% wszystkich dzieci z siatkówczakiem (8,9). U dzieci z obustronną lub rodzinną postacią siatkówczaka ryzyko rozwoju tych nowotworów jest większe i osiąga 5-15% (9). Z tego powodu u chorych z obustronną lub rodzinną postacią siatkówczaka przez pierwszych pięć lat życia zaleca się dwa razy w roku obrazowe badania przesiewowe mózgu (CT lub MRI). W niektórych przypadkach rozpoznanie guza wewnątrzczaszkowego może poprzedzić rozpoznanie siatkówczaka (8). Niewykluczone również, że dawniej wiele przypadków szyszyniaka rozpoznawano błędnie jako przerzuty siatkówczaka do mózgu. W odróżnieniu od innych, wtórnych nowotworów złośliwych, szyszyniak występuje z reguły przed 5. rokiem życia dziecka (9), natomiast rozwój wtórnych nowotworów następuje kilka dekad później. Szyszyniak prowadzi niestety najczęściej do zgonu. Elementem poradnictwa genetycznego powinno być informowanie o możliwości wystąpienia szyszyniaka u chorych z dziedziczną postacią siatkówczaka. Nowsze dane wskazują, że obecnie stosowane schematy chemioredukcji mogą zapobiegać rozwojowi neuroblastycznych nowo-

tworów wewnątrzczaszkowych (24). W badaniu obejmującym 100 chorych z dziedziczną postacią choroby, siatkówczaka trójstronnego nie rozpoznano u żadnego spośród pacjentów poddanych chemioredukcji, mimo że można się go było spodziewać u 5-15 chorych (6).

Badania diagnostyczne

Prawidłowe badanie dziecka z podejrzeniem siatkówczaka obejmuje zebranie szczegółowego wywiadu, badanie fizykalne, obejrzenie gałki ocznej lub w miarę możliwości badanie za pomocą lampy szczelinowej oraz obuoczne wiernikowanie pośrednie z wgłobieniem twardówki. By dokładnie określić liczbę i umiejscowienie guzów, badania te przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym. Na podstawie klasycznego wyglądu guzów doświadczony okulista może postawić rozpoznanie. USG i CT mogą wykazać obecność nowotworu i zwapnień w obrębie masy guza (6). Jednak blisko 5-10% siatkówczaków nie wykazuje zwapnień (6). MRI nie wykrywa zwapnień, może być jednak pomocne w ocenie nerwu wzrokowego, oczodołu i mózgu (6). Angiografia fluoresceinowa uwidacznia unaczynienie guza we wczesnej fazie badania z hiperfluorescencją w późnych fazach. Optyczna tomografia koherentna (OCT) jest pomocna w rozpoznaniu siatkówczaka torbielowatego (*cystic retinoblastoma*), postaci guza wykazującej słabszą odpowiedź na chemioterapię (25). OCT jest również pomocne w kontrolowaniu chorych i ocenie anatomii plamki (25).

Klasyfikacja siatkówczaka

Najbardziej popularna jest opublikowana w 1969 roku klasyfikacja Reesego-Ellswortha (26). Obecnie opracowana została nowa Międzynarodowa Klasyfikacja Siatkówczaka (International Intraocular Retinoblastoma Classification, IIRC) (27,28). Celem jej stworzenia było uproszczenie sposobu grupowania chorych i umożliwienie bardziej praktycznego podejścia do oceny wyników chemioredukcji (tab. I).

Diagnostyka różnicowa

U niemowląt i dzieci wiele chorób może klinicznie przypominać siatkówczaka (29). Mimo klasycznego wyglądu tego nowotworu po konsultacji onkologa okulistyckiego niemal u 50% dzieci ze wstępnym rozpoznaniem siatkówczaka stwierdza się inną chorobę (25). Najczęściej jest to przetwrałe hiperplastyczne ciało szkliste, choroba Coatsa lub toksokaroza oczna. Konsultacja okulisty-onkologa doświadczonego w leczeniu tych nowotworów może być bardzo pomocna w diagnostyce i zaplanowaniu odpowiedniego leczenia tej potencjalnie śmiertelnej choroby.

Ryzyko wystąpienia przerzutów siatkówczaka

Przerzuty siatkówczaka występują najczęściej w ciągu 1 roku od rozpoznania guza wewnątrzgałkowego. Największe ich ryzyko stwierdza się u dzieci, u których doszło do naciekania przez nowotwór nerwu wzrokowego poza blaszką sitową, naciekania naczyniówki (>2 mm), twardówki, oczodołu lub przedniej komory gałki ocznej (30). W oczach z naciekiem nerwu wzrokowego lub naczyniówki z reguły stwierdza się duże guzy o średnicy większej niż 15 mm oraz wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe i całkowite odwarstwienie siatkówki (31,32). Aby zapobiec rozwojowi przerzutów u dzieci z inwazyjnym siatkówczakiem, należy zastosować chemioterapię przez 4-6 miesięcy. Kryteria dotyczące konieczności zastosowania chemioterapii neoadiuwantnej wciąż jednak nie zostały ustalone (6). W ośrodku filadelfijskim zaleca się obecnie sposób postępowania, który prezentujemy w tabeli II. Odsetek przerzutów siatkówczaka zmniejszył się z 24% u dzieci, u których nie zastosowano chemioterapii prewencyjnej, do 4% u dzieci, u których zastosowano chemioterapię (30).

Celem, do którego należy dążyć w najbliższym latach, powinno być m.in. wcześniejsze rozpoznanie siatkówczaka, zanim pojawią się jego objawy – leukokoria czy zez. Wskazane byłoby badanie dna oka u małych dzieci lub chociaż badanie obecno-

A	smAll (małe guzy)	Małe guz(y) o wielkości ≤3 mm, umiejscowione ≥3 mm od dołeczka i ≥1,5 mm od tarczy n. II
B	Bigger (większe guzy)	Guz(y) o wielkości >3 mm oraz jakiegokolwiek guz niezależnie od wielkości – z towarzyszącym płynem podsiatkówkowym w odległości <3 mm od guza i bez odprysków w płynie podsiatkówkowym lub – guz umiejscowiony w plamce
C	Containing seeds (guz z towarzyszącymi odpryskami)	Guz(y) z towarzyszącymi odpryskami w płynie podsiatkówkowym lub w ciele szklistym w odległości ≤3 mm od guza
D	Diffuse (rozległa choroba)	Guz(y) z towarzyszącymi odpryskami w płynie podsiatkówkowym lub w ciele szklistym w odległości >3 mm od guza
E	Extensive (zaawansowana choroba)	Guz(y) – zajmujący(e) >50% objętości komory ciała szklistego lub – dotykające soczewki albo – naciekające do przodu od przedniej podstawy ciała szklistego – naciekające nerw wzrokowy lub oczodół z towarzyszącą rubeozą tęczęwki lub jaskrą następczą będącą przyczyną nieprzezierności ośrodków optycznych na skutek krwawienia

Tab. I. Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Siatkówczaka (International Intraocular Retinoblastoma Classification – IIRC).

Tab. I. Modified International Intraocular Retinoblastoma Classification (IIRC).

Naciekanie naczyńówki <2 mm (mikronaciek)	Nie ma konieczności stosowania dodatkowego leczenia
Naciekanie naczyńówki >2 mm (makronaciek)	Chemioterapia – 6 cykli VEC
Naciekanie twardówki	Chemioterapia – 6 cykli VEC
Komórki siatkówczaka obecne w przedniej komorze gałki ocznej	Chemioterapia – 6 cykli VEC
Naciekanie nerwu wzrokowego przed blaszką sitową	Nie ma konieczności stosowania dodatkowego leczenia
Naciekanie nerwu wzrokowego na wysokości blaszki sitowej	Przedmiot dyskusji, jednak zaleca się raczej zastosowanie chemioterapii – 6 cykli VEC
Naciekanie nerwu wzrokowego poza blaszką sitową	Chemioterapia – 6 cykli VEC
Naciekanie nerwu wzrokowego w linii cięcia chirurgicznego	Chemioterapia – 6 cykli VEC i EBRT oczodołu (40 Gy)
Naciekanie oczodołu	Chemioterapia – 12 cykli VEC i EBRT oczodołu (40 Gy)
Obecność 2 nacieków, które same w sobie nie wymagają chemioterapii (np. mikronaciek naczyńówki i naciekanie nerwu wzrokowego przed blaszką sitową)	Chemioterapia – 6 cykli VEC

Tab. II. Zalecenia dotyczące stosowania chemioterapii po enukleacji z powodu siatkówczaka w zależności od wyniku badania histopatologicznego.
Tab. II. The recommendations regarding chemotherapy use after enucleation due to retinoblastoma.

VEC – protokół chemioredukcji zawierający winkrystynę, etopozyd i karboplatynę
 EBRT – naświetlanie ze źródła zewnętrznego

ści czerwonego refleksu po poszerzeniu źrenicy u dzieci przed 6. miesiącem życia.

Jeżeli liczba ognisk jest większa niż 1, kategorię, do której należy dane oko, określamy na podstawie cech najbardziej zaawansowanego ogniska nowotworu.

PIŚMIENNICTWO:

- Shields J.A., Shields C.L.: *Management and prognosis of retinoblastoma. Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia, Saunders, 1992, 377-392.
- Shields J.A., Shields C.L.: *Retinoblastoma. Atlas of intraocular tumors*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, 207-232.
- Shields C.L., Shields J.A.: *Recent developments in the management of retinoblastoma*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1999, 36, 8-18.
- Shields J.A., Shields C.L., Parsons H.M.: *Differential diagnosis of retinoblastoma*. Retina, 1991, 11, 232-43.
- Shields C.L., Shields J.A., Shields M.B., Augsburger J.J.: *Prevalence and mechanisms of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors*. Ophthalmology, 1987, 94, 839-846.
- Shields C.L., Shields J.A.: *Diagnosis and management of retinoblastoma*. Cancer Control, 2004, 11, 317-327.
- Knudson A.G., Jr.: *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma*. Proc Natl. Acad. Sci. USA, 1971, 68, 820-823.
- De Potter P., Shields C.L., Shields J.A.: *Clinical variations of trilateral retinoblastoma: a report of 13 cases*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1994, 31, 26-31.
- Kivela T.: *Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma*. J. Clin. Oncol., 1999, 17, 1829-1837.
- Marcus D.M., Brooks S.E., Leff G. et al.: *Trilateral retinoblastoma: insights into histogenesis and management*. Surv. Ophthalmol., 1998, 43, 59-70.
- DiCiommo D., Gallie B.L., Bremner R.: *Retinoblastoma: the disease, gene and protein provide critical leads to understand cancer*. Semin. Cancer Biol., 2000, 10, 255-269.
- Phillips R.A., Gill R.M., Zacksenhaus E. et al.: *Why don't germline mutations in RB1 predispose to leukemia? Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 1992, 182, 485-491.
- Shields J.A., Shields C.L.: *Genetics of retinoblastoma. Intraocular tumors: a text and atlas*. Philadelphia, Saunders, 1992, 333-340.
- Desai V.N., Shields C.L., Shields J.A., Donoso L.A., Wagner R.S.: *Retinoblastoma associated with holoprosencephaly*. Am. J. Ophthalmol., 1990, 109, 355-356.
- Knudson A.G., Jr., Meadows A.T., Nichols W.W., Hill R.: *Chromosomal deletion and retinoblastoma*. N. Engl. J. Med., 1976, 295, 1120-1123.
- Allderdice P.W., Davis J.G., Miller O.J. et al.: *The 13q-deletion syndrome*. Am. J. Hum. Genet., 1969, 21, 499-512.

17. Seidman D.J., Shields J.A., Augsburger J.J., Nelson L.B., Lee M.L., Sciorra L.J. *Early diagnosis of retinoblastoma based on dysmorphic features and karyotype analysis*. Ophthalmology, 1987, 94, 663-666.
18. Abramson D.H., Ronner H.J., Ellsworth R.M.: *Second tumors in nonirradiated bilateral retinoblastoma*. Am. J. Ophthalmol., 1979, 87, 624-627.
19. Roarty J.D., McLean I.W., Zimmerman L.E. *Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma*. Ophthalmology, 1988, 95, 1583-1587.
20. Abramson D.H., Melson M.R., Dunkle I.J., Frank C.M.: *Third (fourth and fifth) nonocular tumors in survivors of retinoblastoma*. Ophthalmology, 2001, 108, 1868-1876.
21. Donoso L.A., Rorke L.B., Shields J.A., Augsburger J.J., Brownstein S., Lahoud S.: *S-antigen immunoreactivity in trilateral retinoblastoma*. Am. J. Ophthalmol., 1987, 103, 57-62.
22. Pesin S.R., Shields J.A.: *Seven cases of trilateral retinoblastoma*. Am. J. Ophthalmol., 1989, 107, 121-126.
23. Bader J.L., Miller R.W., Meadows A.T.: *Trilateral retinoblastoma*. Lancet, 1980, 2, 582-583.
24. Shields C.L., Meadows A.T., Shields J.A., Carvalho C., Smith A.F.: *Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma)*. Arch. Ophthalmol., 2001, 119, 1269-1272.
25. Shields C.L., Mashayekhi A., Luo C.K., Materin M.A., Shields J.A.: *Optical coherence tomography in children: analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 2004, 41, 338-344.
26. Ellsworth R.M.: *The practical management of retinoblastoma*. Trans. Am. Ophthalmol. Soc., 1969, 67, 463-534.
27. Shields C.L., Mashayekhi A., Demirci H., Meadows A.T., Shields J.A.: *Practical approach to management of retinoblastoma*. Arch. Ophthalmol., 2004, 122, 729-35.
28. Murphee A.L. *Intraocular Retinoblastoma: the Case for a New Group Classification*. Ophthalmol. Clin. N. Am., 2005, 18, 41-53.
29. Shields J.A., Parsons H.M., Shields C.L., Shah P.: *Lesions simulating retinoblastoma*. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 1991, 28, 338-340.
30. Honavar S.G., Singh A.D., Shields C.L. et al.: *Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma*. Arch. Ophthalmol., 2002, 120, 923-931.
31. Shields C.L., Shields J.A., Baez K., Cater J.R., De Potter P.: *Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors*. Cancer, 1994, 73, 692-698.
32. Shields C.L., Shields J.A., Baez K.A., Cater J., De Potter P.V.: *Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors*. Br. J. Ophthalmol., 1993, 77, 544-548.

Pracę przygotowano w ramach współpracy Katedry i Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej CM UJ w Krakowie z Oncology Service, Wills Eye Hospital, Thomas Jefferson University w Fialdelfii, USA przy wsparciu Małopolskiej Fundacji Ratowania Wzroku w Krakowie (AP, BRD) oraz Mellon Charitable Giving from the Martha W. Rogers Charitable Trust, Philadelphia, PA (CLS), the Macula Foundation, New York, NY (CLS) i the Eye Tumor Research Foundation, Philadelphia, PA (CLS).

Praca wpłynęła do Redakcji 10.04.2006 r. (843).
Zakwalifikowano do druku 24.04.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Arkadiusz Pogrzebielski
Katedra i Klinika Okulistyki i Onkologii
Okulistycznej CM UJ
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków

Zapraszamy na naszą stronę internetową

www.okulistyka.com.pl