

·标准与规范探讨·

中国视网膜母细胞瘤诊断和治疗指南
(2019 年)

中华医学会眼科学分会眼底病学组 中华医学会儿科学分会眼科学组 中华医学会
眼科学分会眼整形眼眶病学组

通信作者:梁建宏,北京大学人民医院眼科 眼病与视光医学研究所 视网膜脉络膜
疾病诊治研究北京市重点实验室 北京大学医学部眼视光学院 100044, Email:
drjianhongliang@sina.com;许迅,上海交通大学附属第一人民医院眼科 上海市眼病防治
中心 上海市眼底病重点实验室 200080, Email:drxuxun@sjtu.edu.cn;范先群,上海交通
大学医学院附属第九人民医院眼科 上海市眼眶病眼肿瘤重点实验室 200011, Email:
fanxq@sjtu.edu.cn

【摘要】 视网膜母细胞瘤(RB)是严重危害婴幼儿生命及视功能最常见的眼内恶性肿瘤。为规
范 RB 的临床诊疗,中华医学会眼科学分会眼底病学组和眼整形眼眶病学组联合中华医学会儿科学分
会眼科学组,组织国内相关专家,经过反复讨论,提出我国 RB 诊疗的规范化意见,以供眼科临床医师
在临床实践中参照应用。(中华眼科杂志,2019,55:726-738)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.10.003

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是婴幼儿
最常见的眼内恶性肿瘤,严重危害患儿的生命及视
功能。为规范 RB 的临床诊疗,中华医学会眼科学
分会眼底病学组和眼整形眼眶病学组、中华医学
会儿科学分会眼科学组组织国内从事眼底病、眼
内肿瘤、眼眶肿瘤、眼病理学、眼遗传病、放射
及介入治疗、儿科化学治疗(化疗)的有关专家,
根据国内的实际情况并参考国外先进经验,经过
反复讨论,提出我国 RB 诊疗的规范化意见,以
供眼科临床医师在实践中参照应用。

一、流行病学

RB 是婴幼儿最常见的恶性肿瘤,占儿童恶性
肿瘤的 2%~4%,其患病率为 1/20 000~1/15 000^[1],
其中约 95% 发生在 5 岁以前。单侧性 RB(单眼
RB)约占 75%,发病年龄在 2~3 岁;双侧性 RB(双
眼 RB)发病更早^[1-3];三侧性 RB 是指在双眼发
病的基础上,蝶鞍或松果体出现原发肿瘤,属于
双眼 RB 的一种特殊类型。每年全球范围新发
患者约 9 000 例,我国每年新增患者约 1 100
例^[4-5]。美国和丹麦的研究结果表明,在过去的
40 年里, RB 发病率一直保持稳定^[6-7]。RB
的发病没有种族和性别倾向。低收入国家的 RB
患者生存率 <30%,高收入国家

RB 患者生存率 >95%。

环境因素可能是 RB 的重要致病因素之一,尤
其单眼 RB。可能的危险因素包括放射暴露、高
龄双亲、父母职业、试管受精、人类乳头瘤病
毒(human papilloma virus, HPV)感染等。

二、发病机制

肿瘤的发生和发展是一个复杂的过程,有很
多影响因素,常因内外环境改变导致调节细胞
增殖、黏附、分化和凋亡等重要进程的基因失
常而启动。RB 的发生和发展也受环境、基因、
表观遗传等多种因素共同影响。

RB 分为遗传型和非遗传型,遗传型占 35%~
45%,为常染色体显性遗传,非遗传型占 55%~
65%。RB 发生与肿瘤抑制基因 RB1 基因突变
关系密切,约 93% 遗传型和 87% 非遗传型 RB
患者存在 RB1 基因突变^[8]。RB1 基因位于人
类 13 号染色体长臂 1 区 4 带,包含 27 个外显子,
26 个内含子,编码为 4.7 kb mRNA,可翻译成
928 个氨基酸蛋白,即 RB 蛋白。目前国际公
认 RB1 的等位基因突变或缺失是 RB 的发病基
础。1971 年,Knudson^[1]对儿童 RB 的发病率
进行统计分析,认为此病的发生是两次基因突
变的结果,并由此提出“两次打击”学说,

即第 1 次突变发生于生殖细胞,第 2 次突变发生于体细胞。“两次打击”的实质是 RB 敏感基因(RB1)的一对等位基因均发生突变。当两个等位基因均发生突变时,体细胞的杂合子型变成纯合子状态,细胞将失去正常 RB 蛋白功能,细胞分化失去控制,从而形成肿瘤。

近年来的研究发现,部分 RB 患者的 HPV 感染呈阳性结果,这提示 HPV 感染可能与 RB 的发生有关,尤其在散发型患者中。

三、诊断

(一)症状和体征

RB 患者多因眼外观异常就诊,瞳孔区发白(白瞳症)和斜视是最主要的就诊原因,部分患者会出现眼红和眼部不适(揉眼)。较大年龄患儿会主诉视力下降、眼前黑影等症状。三侧性 RB 可出现头痛、呕吐、发热、癫痫发作。早期病变扁平或隆起于视网膜表面,呈白色或半透明状,表面光滑边界清;随着病情发展,内生型肿瘤向玻璃体腔内突起,肿瘤细胞在玻璃体内播散种植,引起玻璃体混浊。外生型肿瘤则在视网膜下形成肿块,常常引起明显的渗出性视网膜脱离。眼内较大的肿瘤会引起虹膜红变、继发性青光眼、角膜水肿、玻璃体出血等;有些坏死性 RB 会引起明显的眼周围炎性反应,呈眼眶蜂窝织炎表现。弥散生长的肿瘤常见于发病年龄较大患儿,在玻璃体腔和前房出现白色雪球样混浊,形成假性前房积脓,而眼底见不到明确的肿瘤,容易误诊为眼内炎。眼外期患者肿瘤向眼外生长,向前穿破眼球壁而突出于睑裂外;向后突破眼球壁而占据眶腔,致使眼球前突,可伴有结膜水肿、眼球突出及眼球运动障碍。转移期肿瘤可经视神经或眼球壁上神经血管的孔道向颅内或眶内扩展;或经淋巴管向附近淋巴结、软组织转移;或经血液循环向全身转移,最终导致死亡。此外,遗传性 RB 的不同时期发生其他肿瘤(第二恶性肿瘤)的风险会增加,青少年好发骨肉瘤和软组织肉瘤,中老年人好发黑色素瘤、脑肿瘤、肺癌、乳腺癌、膀胱癌等。

(二)眼科检查

包括视力、眼压、眼前节情况、眼底,检查不合者要在全身麻醉下进行。充分散大瞳孔后利用双目间接眼底镜进行眼底检查是诊断 RB 的主要手段。

(三)影像学检查

1.眼底照相检查:检查前充分散大瞳孔。儿童若不合作,最好在全身麻醉下进行检查。检查时变

换照相角度,以免遗漏检查部位。该检查能客观记录肿瘤的个数和累及范围,能发现易被间接检眼镜遗漏的小而扁平的瘤体;同时可以进行眼前节照相,客观记录前房肿瘤细胞、前房积脓或虹膜红变等病变;在比较治疗前后肿瘤的范围和活动性方面具有优势。此外,结合荧光素眼底血管造影术,能够检测肿瘤内血管状态以反映其活动性,可监测治疗效果,利于发现治疗后残留的活性和复发肿瘤,区分肿瘤活动性和非肿瘤性缺血性视网膜血管病变。

2.超声探查:典型病例可有以下发现:(1)玻璃体腔内发现 1 个或多个肿物,与眼球壁相连,晚期肿物充满玻璃体腔;(2)肿物呈实体性,光点强弱不等,分布不均,甚至有囊性区存在;(3)钙斑反射,肿瘤内强光斑之后出现声影;(4)视神经增粗;(5)眶内出现形态不规则低回声区,并与眼内光团相连接。视神经增粗意味着肿瘤通过视神经途径突破眼球壁,眶内出现异常信号说明肿瘤已出现眶内转移。

3.CT 扫描:(1)单眼或双眼玻璃体腔内占位病变。(2)病变内发现钙斑,RB 有坏死钙化倾向。CT 以 X 线为能源,对钙质的显示甚为敏感,利用高分辨 CT,80%~100% 患者可发现钙斑。(3)若肿瘤向视神经蔓延,可见视神经增粗。(4)若肿瘤经巩膜直接向眶内蔓延,表现为眼球高密度影不规则向后扩展,这是因为巩膜与肿瘤密度接近,CT 无法分别显示。

4.MRI:正常玻璃体在 T_1 WI 为低信号区,RB 软组织部分为等信号,肿瘤内钙斑无信号。在 T_2 WI 图像上肿瘤软组织部分信号增强,但仍低于正常玻璃体,钙斑区仍为无信号区。肿瘤的视神经蔓延和眶内侵犯可显示视神经增粗和眼球向后扩展,增强扫描可见肿瘤中等至明显强化。由于在 MRI 图像上骨骼显示为无信号区,视神经管内和颅内侵犯显示较为清楚。

(四)诊断与鉴别诊断

对白瞳症、斜视等眼部异常患儿要注意详细询问病史及家族史,常规散大瞳孔行双眼眼底检查。若患儿不配合,则应在全身麻醉下进行检查。根据视网膜有占位性病变以及眼部超声等检查发现病变有明显钙化现象,可以诊断 RB。

能引起白瞳症的其他眼部疾病易与 RB 混淆,常见者包括 Coats 病、永存增生性原始玻璃体、早产儿视网膜病变、眼弓蛔虫病、先天性白内障、家族

性渗出性玻璃体视网膜病变、混合错构瘤、Norrie 病、脉络膜缺损等。

(五)国际分期

RB 按严重程度进行分类是确定治疗方案和判断预后的重要依据。目前国际常用的眼内期 RB 国际分期 (international intraocular retinoblastoma classification, IIRC) 对 RB 全身化疗和局灶性治疗方法的选择以及判断预后有很大帮助,但其仅适用于眼内期 RB。IIRC 有两个不同的版本,分别是 2005 年 Linn 提出的洛杉矶儿童医院版和 2006 年 Shields 等发布的费城版。这两版分期方法的主要差别是对眼内肿瘤 C、D 和 E 期的定义不同。1968 年美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 首次提出实体恶性肿瘤的分期系统 TNM 分期。在 TNM 分期中,“T”描述肿瘤原发灶的情况,包括瘤体大小及其与周围组织的浸润关系;“N”表示区域淋巴结受累程度和范围;“M”代表肿瘤远处转移情况。TNM 分期适用于判断 RB 的整体预后。

1. 眼内期 RB 的国际分期 (洛杉矶儿童医院版)

A 期:风险很低。视网膜内散在对视功能无威胁的小肿瘤。

- 所有肿瘤局限于视网膜内,直径 ≤ 3.0 mm;
- 肿瘤距离黄斑 > 3.0 mm,距离视神经 > 1.5 mm;
- 没有玻璃体或视网膜下的种植。

B 期:风险较低。没有玻璃体或视网膜下种植的肿瘤。

- 不包括 A 期大小和位置的肿瘤;
- 视网膜下液局限于肿瘤基底部 5.0 mm 以内。

C 期:风险中等。伴有局部视网膜下或玻璃体种植以及各种大小和位置的播散性肿瘤。

- 玻璃体和视网膜下种植肿瘤细小而局限;
- 各种大小和位置的视网膜内播散性肿瘤;
- 视网膜下液局限于 1 个象限内。

D 期:高风险。出现弥散的玻璃体或视网膜下种植。

- 肿瘤眼内弥漫生长;
- 呈油脂状的广泛玻璃体种植;
- 视网膜下种植呈板状;
- 视网膜脱离范围超过 1 个象限。

E 期:极高风险。具有以下任何 1 种或多种特征。

- 不可逆转的新生血管性青光眼;
- 大量眼内出血;

- 无菌性眼眶蜂窝织炎;
- 肿瘤达到玻璃体前面;
- 肿瘤触及晶状体;
- 弥漫浸润型 RB;
- 眼球癆。

2. TNM 分期

早期版本 TNM 分期侧重对肿瘤眼外情况进行描述,对眼内期 RB 的诊疗指导意义有限。随着对 RB 认识不断深入以及治疗手段不断发展,2016 年 AJCC 发布了 TNM 分期第 8 版。第 8 版 TNM 分期在保留眼外期 RB 分期的优势同时,融入了 IIRC 内容,并且在分期内容中加入了遗传学特征。TNM 分期有望成为国际公认并广泛应用的 RB 分期方法。

在第 8 版 TNM 分期系统中,原发肿瘤按临床特点分为 cT0~cT4 期,其中 cT1 和 cT2 为早期 RB,包括局限于视网膜内肿瘤、视网膜下积液、玻璃体和视网膜下种植;cT3 为眼内晚期 RB,肿瘤可向脉络膜或前房浸润,具有新生血管性青光眼、大量玻璃体体积血和眼球癆等高危因素;自 cT4 期开始为眼外期,肿瘤累及眼眶或视神经(表 1)。

表 1 视网膜母细胞瘤第 8 版 TNM 分期中原发肿瘤(cT)分期及特征

cT 分期	特征
cTX	不确定眼内是否存在肿瘤
cT0	眼内没有发现肿瘤存在
cT1	视网膜内肿瘤,肿瘤基底部视网膜下液范围 ≤ 5.0 mm
cT1a	肿瘤直径 ≤ 3.0 mm 且距离黄斑视盘距离 > 1.5 mm
cT1b	肿瘤直径 > 3.0 mm 或距离黄斑视盘距离 < 1.5 mm
cT2	眼内肿瘤合并视网膜脱离、玻璃体种植或视网膜下种植
cT2a	肿瘤基底部视网膜下液范围 > 5.0 mm
cT2b	肿瘤合并玻璃体种植或视网膜下种植
cT3	眼内晚期肿瘤
cT3a	眼球萎缩
cT3b	肿瘤侵及睫状体平坦部、整个睫状体、晶状体、悬韧带、虹膜或前房
cT3c	眼压升高合并新生血管或牛眼
cT3d	前房出血或合并大范围玻璃体出血
cT3e	无菌性眼眶蜂窝织炎
cT4	眼外肿瘤侵及眼眶和视神经
cT4a	影像学检查显示球后视神经受累或视神经增粗或眶内组织受累
cT4b	临床检查发现明显的突眼或眶内肿瘤

区域淋巴结转移情况分为无淋巴结转移的 cN0 期和有淋巴结转移的 cN1 期(表 2)。有无远处转移分别记为 cM0 期、cM1 期和 pM1 期(表 3)。

表 2 视网膜母细胞瘤第 8 版 TNM 分期中区域性淋巴结转移情况(cN)分期及特征

cN 分期	特征
cNX	局部淋巴结未进行检查
cN0	局部淋巴结未受累
cN1	耳前、下颌下及颈部淋巴结受累

表 3 视网膜母细胞瘤第 8 版 TNM 分期中肿瘤远处转移情况(cM)分期及特征

cM 分期	特征
cM0	无任何颅内及远处转移的症状和体征
cM1	存在远处转移但无组织病理学检测结果证实
cM1a	临床及影像学检查显示肿瘤侵犯多组织器官,如骨髓、肝脏等
cM1b	影像学检查显示肿瘤侵犯中枢神经系统(不包括三侧视网膜母细胞瘤)
pM1	通过组织病理学检测证实存在远处转移
pM1a	肿瘤侵犯多组织器官,如骨髓、肝脏等
pM1b	肿瘤侵犯脑脊液或脑实质

第 8 版 TNM 分期的最大特点是引入了 H 分期,即遗传特性分期。依据患儿的基因检测结果,将其主要分为 H0 期和 H1 期,H0 期为存在正常 RB1 等位基因,H1 为双侧性 RB、三侧性 RB、有 RB 阳性家族史或检测出体细胞 RB1 基因突变(表 4)。因此,目前建议临床采用第 8 版 TNM 分期进行临床诊断和研究。

表 4 视网膜母细胞瘤第 8 版 TNM 分期中肿瘤遗传特性(H)分期及特征

H 分期	特征
HX	没有 RB1 基因突变的任何证据
H0	基因检测结果显示存在正常 RB1 等位基因
H1	双侧视网膜母细胞瘤、三侧性视网膜母细胞瘤;视网膜母细胞瘤家族史阳性;基因检测明确显示 RB1 基因突变

四、治疗

治疗技术的进步使 RB 患者能够在保生命的前提下保存眼球(保眼)和视功能。目前治疗方法包括冷冻、激光光凝、全身化疗、眼球摘除术以及通过眼内、球周和眼动脉介入途径的局部化疗等多种方式。在明确 RB 的诊断后,为帮助形成比较系统、清晰的治疗思路,建议按以下要点依次考虑。

1. 首先评估 RB 是不是眼内期;
 2. 非眼内期肿瘤的治疗;
 3. 眼内期肿瘤是选择保眼治疗还是摘除眼球;
 4. 保眼治疗在何种情况下采取联合治疗;
 5. 如何安排 RB 患者的随诊及后续治疗。
- 在临床工作中,制定 RB 的治疗方案要面临的

问题可能更为复杂,应全面综合评估患者的病情、社会经济状况、就诊条件等具体情况,必须明确任何治疗均应遵循以保生命为前提的保眼、挽救视功能的 RB 治疗原则。

(一) 眼外期 RB 和全身转移的治疗

对于 RB 患儿,在选择治疗方案前应借助全身麻醉下行眼底检查(推荐使用间接眼底镜)、眼部超声检查、眼眶和头颅 CT、MRI 检查以及脑脊液检查等,帮助排除肿瘤眼外生长和全身转移以及三侧 RB。

若发现肿瘤突破巩膜壁向眼外生长或肿瘤突破筛板侵犯视神经等,则为 RB 眼外生长(眼外期 RB),患儿行眼球摘除术后要追加全身化疗和局部放射治疗(放疗)。文献报道其 5 年的存活率为 55%~60%^[9-10]。

肿瘤已延伸至颅内者,眼球摘除术后要联合放疗和大剂量全身化疗、鞘内注射化疗(表 5)。

表 5 不同年龄视网膜母细胞瘤患者鞘内注射化疗方案

年龄(月)	甲氨蝶呤每疗程用量	地塞米松每疗程用量(mg)
<12	5.0 mg/3 ml	2
12~24	7.5 mg/4 ml	2
25~35	10.0 mg/5 ml	5
≥36	12.5 mg/5 ml	5

RB 发生全身转移常累及中枢神经系统、骨骼、肝脏等,总体预后很差,目前一般采用强化的全身化疗联合外周血造血干细胞移植方法治疗,文献报道有一定疗效^[11]。

(二) 眼内期 RB 的治疗

一旦明确眼内期 RB,即应选择是否采用保眼治疗,这也是临床医师和患者家属最为纠结的问题之一。IIRC 对于治疗方案的选择和判断预后有很大帮助。

1. 眼球摘除术

眼球摘除术治疗 RB 文献最早记载于 1809 年,至今已有 200 多年历史。虽然近半个多世纪来已发展出多种保眼治疗方法,但眼球摘除术仍是目前治疗晚期 RB 的主要手段,对于眼内期 RB 患者有高达 95% 以上的治愈率,避免了反复多次全身麻醉下检查,快捷又经济。

眼球摘除术的手术指征:

- (1) 单眼 RB 的 D 期或 E 期,保留眼球无望或无随访条件;
- (2) 双眼 RB,若 1 只眼 A 期,而另 1 只眼 E 期,

建议摘除 E 期患眼;

(3) 双眼均为 E 期,在征得家长同意后,可行双眼眼球摘除术;

(4) 眼内可疑存在活性肿瘤细胞,但由于屈光间质混浊无法进行眼底检查及分期的患眼;

(5) 影像学检查显示肿瘤可疑向视神经蔓延,但范围尚在球后视神经近端的患眼;

(6) 眼内复发性 RB,若其他保守治疗方法均已失败,或并发症影响对肿瘤的侵袭性进行评估和治疗时,应摘除眼球。

眼球摘除术中应避免挤压眼球,可临时剪开外毗,使眼球顺利娩出。剪断视神经最好在 15 mm 以上,最短不少于 10 mm。若视神经剪除过短或发现断端增粗,需在直视下找到视神经残端,补充剪除一段。是否同期植入义眼台目前临床尚存在争议。眼眶内植入义眼台及结膜囊内佩戴义眼片,对刺激眶腔继续生长和获得美容效果至关重要。眶内植入物不会影响眶内病变的影像学检查和治疗。眼球摘除时佩戴临时义眼片有积极意义,可帮助家长接受其子女摘除眼球。眼球摘除术后若有条件,可取新鲜的肿瘤组织进行基因检测。组织病理学检查若发现具有高危因素(见“六、RB 的组织病理学诊断”),眼球摘除手术后要联合全身化疗,以降低肿瘤转移的发生率。

近年来逐步开展的眼动脉化学药物治疗(intraarterial chemotherapy, IAC)和化学药物眼内注药治疗(球注化疗),可以使部分 D 期和 E 期 RB 患眼以及以往难以控制的复发 RB 患眼得到有效控制,从而明显降低眼球摘除率。

2. 保眼治疗

除上述眼球摘除术的指征外,IIIRC 中其他分期的眼内肿瘤均可尝试保眼治疗。但是,应注意盲目保眼会增加危及患儿生命的风险,在保眼治疗过程中要注意观察病情变化,一旦发现肿瘤有眼外生长的迹象,应及时调整治疗方案(见“四、治疗中的(一)眼外期 RB 和全身转移的治疗”)。保眼治疗是通过单独眼局部治疗或联合化疗、放疗等方法,直接破坏肿瘤以保留眼球的治疗。目前主要的眼局部治疗包括冷冻、激光光凝、经瞳孔温热疗法、IAC、球注化疗、局部放疗等。

(1) RB 的单独眼局部治疗

IIIRC 的 A 期肿瘤和 B 期肿瘤中瘤体较小的肿瘤可直接单独采用眼局部治疗方法。冷冻和激光光凝是两种最简便常用的方法,对分裂期和非分裂

期的肿瘤细胞均有破坏作用。一般激光光凝多用于后部肿瘤,冷冻用于周边部肿瘤。为减少并发症的出现,最好分次进行治疗,间隔 3~4 周,每次治疗强度不宜过大。

在冷冻治疗中,使用冷冻头经巩膜对肿瘤进行 2 或 3 次冻融;若肿瘤靠后部,则需要打开结膜;每次治疗不可超过 2 个象限或 4 个孤立病灶,同时注意冷冻强度不能太大,以免引起视网膜脱离、视网膜裂孔和出血等并发症。此外,冷冻不仅可以直接杀伤肿瘤,同时也可破坏眼球内的血液-视网膜屏障,有利于药物的渗透,化疗前对肿瘤行冷冻治疗可提高化疗效果。

激光光凝治疗可选用绿激光(波长 532 nm 或 536 nm)、红外激光(波长 810 nm)和远红外激光(波长 1 064 nm)。通过头戴式间接眼底镜经瞳孔直接照射肿瘤病灶,初次治疗时要沿肿瘤边缘光凝一圈。红外激光和远红外激光因穿透性更强、受肿瘤色素影响较少,所以应用更为广泛。激光烧灼肿瘤组织出现的光斑会阻碍激光对深层组织的穿透,因此治疗中激光能量开始不宜设置过高,避免即刻产生光斑,最好采用热疗模式,通过持续照射缓慢加热肿瘤组织,逐渐产生灰白色光斑反应,以达到更佳的治疗效果。在治疗中要注意激光能量不可太大,以免出现爆破现象,导致玻璃体种植、出血、视网膜裂孔等并发症。

虽然 RB 对放射线很敏感,但眼内期 RB 很少采用放疗方法,主要原因是放疗可继发第二恶性肿瘤,增加第二恶性肿瘤的发生率。对于部分特殊肿瘤,如孤立的中等大小肿瘤、肿瘤表面有局限的玻璃体种植、肿瘤复发而其他治疗方法无效等,利用放射敷贴器对肿瘤进行短程放射治疗,可以取得较好疗效。远程放射治疗一般仅用于肿瘤眼外生长累及眼眶者。

(2) RB 的联合治疗

除 IIIRC 的 A 期肿瘤和部分瘤体较小的 B 期肿瘤可以直接通过冷冻或激光光凝进行治疗外,其余分期(瘤体较大的 B 期、C 期、D 期)的肿瘤因瘤体太大,存在明显渗出性视网膜脱离、视网膜下或玻璃体种植等情况,均宜或必须采取联合治疗方法。

① 与化疗联合治疗

根据给药途径不同,治疗 RB 的化疗方式主要有 4 种,可以根据病情并结合不同种类化疗方式的特点,选择适当的联合治疗方案。临床对于复杂 RB,如瘤体较大、存在明显视网膜下和玻璃体种

植、肿瘤复发等,可采取多种化疗方式联合应用^[12]。

a. 全身化疗

自 20 世纪 90 年代始,随着新一代安全有效的化疗药物应用于临床,全身化疗在 RB 治疗中的应用越来越广泛,使 RB 的治疗方法发生重大改变。目前全身化疗方法国际普遍使用的药物为长春新碱(vincristine)、依托泊甙(etoposide)或替尼泊甙(teniposide)、卡铂(carboplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide),通过静脉给药。

IIRC 的 A 期肿瘤和部分瘤体较小的 B 期肿瘤,可以直接采用冷冻或激光光凝方法进行治疗,而 C、D、E 期以及部分 B 期肿瘤,因瘤体太大或出现明显渗出性视网膜脱离,很难通过眼局部治疗控制病情,应先行 1~3 次全身化疗,使肿瘤体积缩小、视网膜下液吸收后,再进一步通过激光光凝、经瞳孔温热疗法、冷冻、放射敷贴器进行治疗,这种疗法称为化学减容治疗(chemoreduction)。化学减容治疗使不少 RB 患眼避免了眼球摘除或放疗。化学减容治疗除了可提高患眼的眼球保存率外,还可减低眼局部治疗所需的治疗强度,也可以小创伤治疗方法替代大创伤治疗方法,减轻眼部治疗的并发症,有利于保存视功能。此外,更重要的是,全身化疗可以杀灭扩散至眼外的肿瘤细胞,提高眼外期和晚期肿瘤患者的生存率^[13-14]。

全身化疗方案要由儿科协助制定并实施。每次化疗间隔 3~4 周。常见的化疗并发症为呕吐、脱发、白血球和血红蛋白下降、血小板减少、呼吸道感染等;较严重但少见的并发症为神经系统和心功能异常,如卡铂的耳毒性、依托泊甙潜在的致急性淋巴细胞白血病风险。文献报道年龄小于 3 个月的患儿接受全身化疗,此风险会明显增大^[15]。

b. 选择性 IAC

该治疗是在全身麻醉下行股动脉穿刺,利用数字减影血管造影机,用导丝引导微导管至颈内动脉的眼动脉开口位置,进行超选择性插管,然后通过导管把化疗药物注入眼动脉,在眼部形成高浓度的药物聚集,以更有效杀灭肿瘤细胞。对于 RB 的 IAC,临床证实疗效显著的药物包括马法兰、卡铂、拓普替康。IAC 可根据具体情况选择使用 1~3 种药物。马法兰每疗程用量为每千克体质量 ≤ 0.5 mg,一般单眼使用 5 mg;卡铂每疗程用量为 20~60 mg;拓普替康每疗程用量为 0.5~1.0 mg。IAC 的间隔时间一般为 3~4 周,每次治疗前行眼底检查评估治疗效果。无论新发还是复发患者,一般均行 2~4 次

IAC 治疗。

IAC 对中晚期(C~E 期)RB 以及复发 RB 疗效较为肯定,相对于全身化疗其全身不良反应较小,可以明显提高中晚期肿瘤患眼的眼球保存率。目前对于晚期 RB 的治疗,IAC 的应用越来越广泛,可单独或联合全身化疗、眼局部治疗(激光光凝、冷冻等)使用,逐渐上升为一线治疗方法^[16-17]。

IAC 需要血管介入科医师合作完成,治疗费用昂贵。全身不良反应主要为骨髓抑制以及恶心、呕吐等胃肠道反应,对症处理后好转或自行缓解。眼部并发症主要包括玻璃体出血、脉络膜视网膜萎缩、视网膜血管阻塞、眼睑水肿等。

c. 玻璃体腔注射化疗

玻璃体腔注射可以把药物直接导入眼内,在眼内迅速形成有效药物浓度,并可减小药物对全身的影响,因此是多种眼病常用的治疗方式。但对于 RB,因玻璃体腔注射可以引起肿瘤播散,故玻璃体腔注射化疗曾被视为治疗禁区。近年来玻璃体腔注射流程的不断改进以及采取必要的防范措施,使得玻璃体腔注射化疗逐步成为治疗 RB 又一安全有效的方法。防范措施包括注药前进行前房穿刺降低眼压,防止玻璃体发生外流;注药前在注射部位的结膜下注射化疗药物,在形成的泡状隆起下进行眼内注射,防止肿瘤细胞眼外转移;术毕在注射部位行冷冻。目前玻璃体腔注射化疗的药物主要包括卡铂、马法兰(melphalan)、甲氨蝶呤等。治疗的主要指征为出现较明显的玻璃体种植,该治疗方法可明显降低患眼的眼球摘除率^[18-19]。

d. 眼球周围局部化疗

目前临床较少使用。通常是其他化疗方式的补充方法,即在结膜下、筋膜下或球旁注射卡铂、马法兰,以提高玻璃体内的药物浓度。该治疗最常见的并发症是球周组织的纤维化和粘连、球周脂肪萎缩等^[20]。

②与放疗联合治疗

放疗目前主要作为 RB 的二线治疗方法或辅助治疗方法。主要有两种治疗方式:近距离放疗和外照射放疗(external beam radiation therapy, EBRT)。

a. 近距离放疗

近距离放疗即巩膜外敷贴放疗,是 RB 局部治疗手段之一,适用于直径 <15 mm、高度 <10 mm 的 RB 肿瘤,且眼内无玻璃体种植或虽存在局限玻璃体种植但其与肿瘤表面距离 <2 mm 者,因此巩膜外敷贴放疗不宜用于治疗 D 期和 E 期的 RB^[21]。巩膜

外敷贴放疗一般不作为 RB 的一线治疗方法,而多用于其他保眼治疗失败或复发者。巩膜外敷贴放疗可以联合全身化疗或 IAC 后使用,其可治疗眼内孤立的、经化学减容治疗后体积仍较大且未能被完全控制的残余原发肿瘤,也可被选择性单独用于治疗眼内复发 RB。

与 EBRT 相比,巩膜外敷贴放疗所需治疗时间短,眼部并发症少且很少引起第二恶性肿瘤。巩膜外敷贴放疗的不良反应包括白内障、玻璃体出血、放射性视网膜病变、黄斑病变及视神经病变,少见并发症包括持久斜视和巩膜变薄。

b. EBRT

EBRT 曾是 19 世纪中期治疗 RB 的一线保眼治疗方法,其可控制大部分眼内肿瘤,从而避免摘除眼球。但是,对 EBRT 后的 RB 生存者进行随访,发现 EBRT 明显增加了 RB 基因异常者发生第二恶性肿瘤的概率,尤其 1 岁内接受 EBRT 的患者;EBRT 还可造成患者面部及眼眶发育畸形。因此,EBRT 已被化疗联合眼局部治疗方法所取代,不再作为眼内期 RB 的一线治疗方法,并被公认为是应尽可能避免使用的治疗眼内期 RB 的方法。

目前 EBRT 仍作为眼内期 RB 的二线治疗方法,应用于全身化疗或 IAC 联合激光光凝、冷冻及玻璃体腔注射化疗失败的患眼,为避免摘除眼球,仍可采用覆盖全眼球的 EBRT。EBRT 主要用于治疗眼外期 RB。当眼内肿瘤侵犯至眼眶或仅有局部颅内侵犯时,除了全身化疗联合眼球摘除术外,需继续辅助采用 EBRT 以控制残余肿瘤细胞。

除引起第二恶性肿瘤及眼眶发育畸形外,EBRT 的其他主要并发症还包括干眼、放射性角膜炎及角膜血管化、放射性白内障、放射性视网膜病变等。

五、随诊和后续治疗

1. 对于保眼治疗的患者,在首次眼局部治疗后,间隔 3~4 周复查 1 次,在全身麻醉下进行检查并进行必要的重复治疗,直至肿瘤完全消退或钙化、瘢痕化。

2. 若需联合化疗,则每次复查和眼局部治疗安排在计划化疗前 1~3 d 进行。

3. 在肿瘤得到控制后,根据情况间隔 1~3 个月复查 1 次。若发现肿瘤复发或出现新的肿瘤,则应进行治疗。随诊和后续治疗同第 1 项。

4. 眼球摘除术后间隔 3~6 个月复诊 1 次,要注意对侧眼的情况。

5. 病情稳定至 6~7 岁即可视为治愈,可间隔 6~12 个月复查 1 次。

6. 12~13 岁后可间隔 2~3 年定期随诊,随诊时要注意头部软组织、颅脑、皮肤及骨骼等部位第二恶性肿瘤的发生。

六、组织病理学诊断

(一) RB 大体形态

RB 的组织位于视网膜,向玻璃体腔内或向视网膜下呈团块状生长,大多为灰白色,常伴有钙化和坏死。在大多数情况下,根据大体形态便可诊断 RB。肿瘤的生长方式可分为内生型、外生型、混合生长型、弥漫生长型和苔藓状生长型,以混合生长型最为常见,后两型很少见。

1. 内生型:此型 RB 主要从视网膜内面向玻璃体腔内生长。肿瘤呈团块状,为单个或多个,可分别位于视网膜的不同象限,亦可长大融合成大的团块,表面高低不平,可呈岩石状,质地松软易碎,一般无包膜。肿瘤的瘤体上可见数目不等、粗细不一的新生血管进出于瘤体,肿瘤底部可见来自视网膜较粗大且弯曲的滋养血管长入瘤体。当肿瘤生长致瘤体长大后,肿瘤组织或肿瘤细胞可脱落进入玻璃体腔内,称为肿瘤 seeding,即 RB 玻璃体种植现象(图 1 中 A)。

2. 外生型:此型 RB 从视网膜外表面向脉络膜方向生长。肿瘤所在部位视网膜呈实性隆起,其附近或对侧可有继发性视网膜脱离。外生型 RB 可种植在视网膜的外表面或视网膜色素上皮层的内表面,继而进入色素上皮层内,最终通过 Bruch 膜进入脉络膜内。此时可见脉络膜增厚,然后肿瘤可从脉络膜沿巩膜导管经睫状血管及睫状神经进入眼眶,或直接侵入脉络膜内血管发生血行扩散(图 1 中 B)。

3. 混合生长型:此型 RB 较单纯内生型或外生型多见,尤其较大的肿瘤,其表现兼有内生型或外生型的特点(图 1 中 C)。

4. 弥漫浸润生长型:此型 RB 少见。肿瘤组织在视网膜内呈弥漫浸润性生长,病变早期视网膜可无明显增厚,也可无明确的肿瘤组织病灶,在大体标本上容易被忽略(图 1 中 D)。

5. 苔藓状生长型:此型 RB 罕见,常伴有内生型或外生型 RB。大体标本上可见视网膜内有大小不一散在的小圆形或不规则小椭圆形或小长条状轻微隆起的病灶,有的可围绕视网膜血管,病变可位于脱离的视网膜内或位于内生型或外生型肿块之

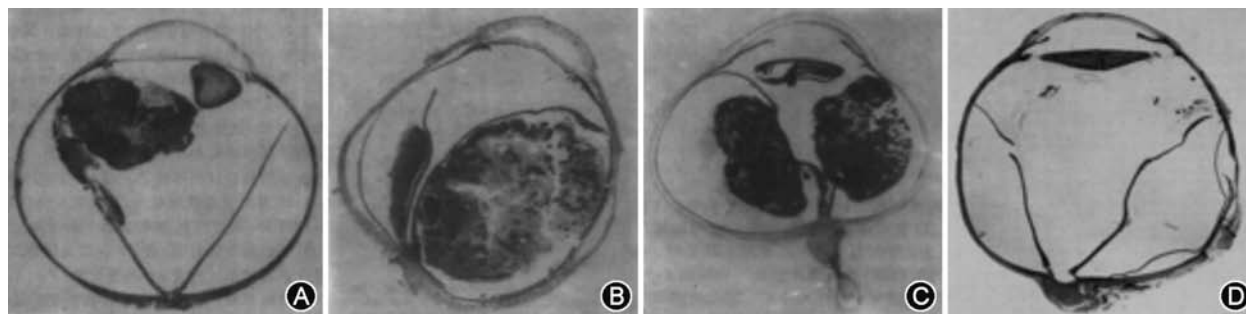


图1 光镜下观察视网膜母细胞瘤患眼球组织中肿瘤的生长方式 HE染色 $\times 10$ A示内生型;B示外生型;C示混合生长型;D示弥漫浸润生长型

间的视网膜组织内。

(二)RB组织病理学改变

RB细胞主要是未分化的神经母细胞,可起源于视网膜的任一核层。

1. 未分化型RB(图2):光镜下观察,大部分肿瘤细胞核深染,形态大小不一,呈圆形、椭圆形、梭形或异形,胞质极少,核分裂象多。肿瘤细胞具有生长迅速、超过血液供应的明显趋势,因此在较大的肿瘤组织中,可见有厚度不一的存活肿瘤细胞呈套状包绕在血管周围。在距离滋养血管的不远处(90~110 μm),肿瘤细胞发生缺血性凝固性坏死。

2. 分化型RB(图3):最具特征性的组织病理学改变为肿瘤细胞形成菊花团样结构,以 Flexner

和 Winter-stainer 命名,简称为 F-W 菊花团。典型的 F-W 菊花团由立方形、长方形、梯形或锥形细胞组成,中央围绕一空腔。在光镜下观察,近中央腔边缘似有一膜,有些肿瘤细胞的胞质穿过此膜突向中央腔内。此种菊花团细胞的胞核位于细胞的基底端。Homer-Wright 菊花团较为少见,简称 H-W 菊花团,不及 F-W 菊花团具有特征性。H-W 菊花团与 F-W 菊花团不同,前者的肿瘤细胞不是围绕一个空腔排列,细胞呈锥状,有些胞突交错伸出,占据菊花团的中心,此种细胞较 F-W 菊花团细胞的分化稍差,常见于神经母细胞瘤。

(三)RB组织病理学高危因素

评估确定 RB 组织病理学高危因素是 RB 眼球摘除术后组织病理学检查的核心内容。RB 组织病理学高危因素预示患者术后具有较高的肿瘤扩散和转移风险,需要在术后进行全身辅助性化疗。

RB 的组织病理学高危因素^[20-22]:(1)肿瘤侵犯穿过筛板(图4中A);(2)肿瘤侵犯大范围脉络膜(范围直径 $\geq 3\text{ mm}$)(图4中B);(3)肿瘤侵犯巩膜(图4中C);(4)肿瘤侵犯眼前节(前房、角膜、虹膜、睫状体)(图4中D);(5)肿瘤突破眼球至球外(图4中E)^[22-24]。

应对摘除的 RB 患眼进行规范的组织病理学检查,准确判定 RB 组织病理学高危因素,这对评估 RB 患者眼球摘除术后肿瘤扩散转移的风险以及制定临床治疗方案具有重要意义。

七、基因检测

(一)基因检测意义

1. 单眼患病、无家族史患者

在此类患者中,只有 15% 患者可在血液中检测出 RB1 基因突变。然而, RB1 基因突变的检测效率很高,只要 1 个生殖细胞中存在突变,就有 95% 的机会可检测出。若患者血液中未检测出有基因突变存在,则应考虑进一步检测肿瘤组织中是否存在

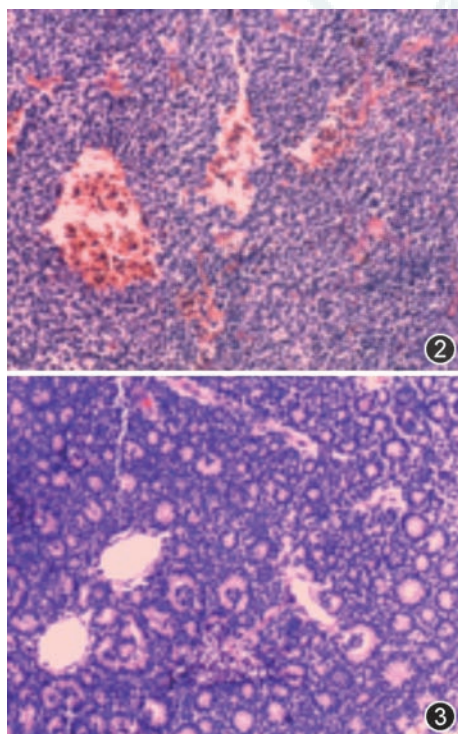


图2 光镜下观察未分化型视网膜母细胞瘤组织 HE染色 $\times 100$ 图3 光镜下观察分化型视网膜母细胞瘤组织 HE染色 $\times 100$

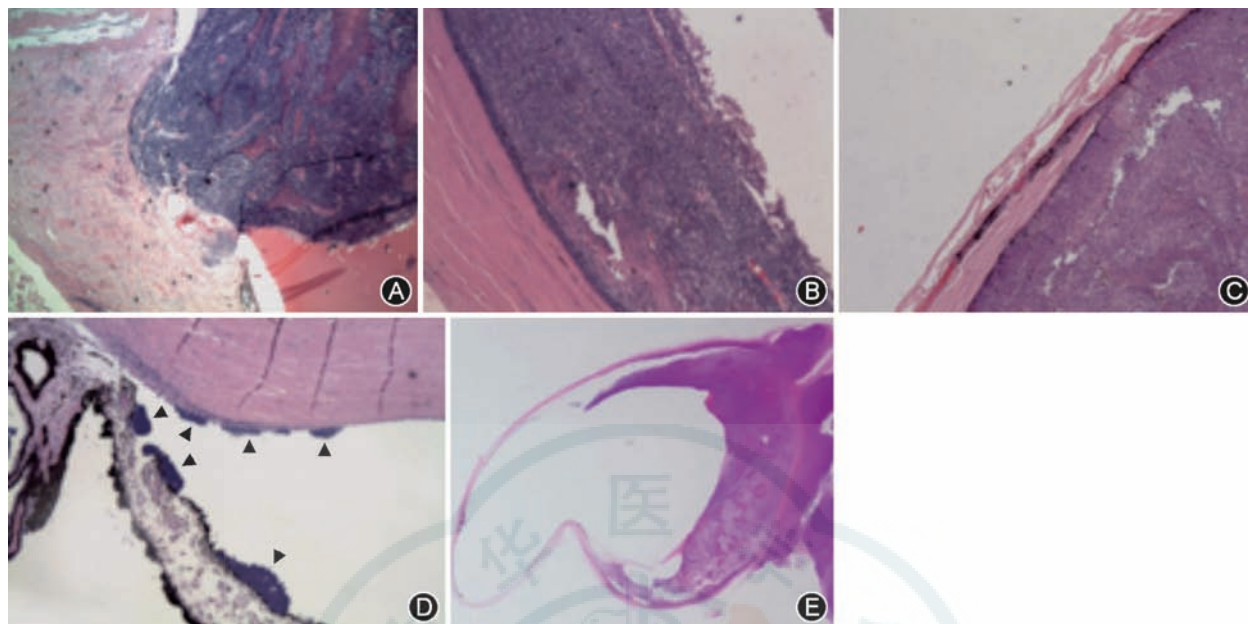


图4 光镜下观察视网膜母细胞瘤的组织病理学高危因素 HE染色 A示肿瘤侵犯并穿过筛板,筛板后凸 $\times 40$;B示肿瘤侵犯大范围脉络膜 $\times 40$;C示肿瘤侵犯巩膜导管 $\times 40$;D示肿瘤侵犯眼前节,肿瘤细胞侵犯并附着于角膜内皮、小梁网及虹膜表面(三角形) $\times 40$;E示肿瘤突破眼球至球外生长 $\times 10$

RB1 双等位基因突变。

此类患者存在“嵌合现象”^[25-26],即在早期胚胎发生的 1 个 RB1 基因突变,仅出现在小部分细胞中。因此,在血液基因检测中没有发现 RB1 基因突变的单眼 RB 患者,仍需持续监控,定期检查对侧眼以排除肿瘤的可能。由于这种可能性较小,因此检查的频率可以适当降低,并且不需要每次都在全身麻醉下检查^[26]。

其他 85% 患者在血液基因检测中没有发现 RB1 基因突变,而在肿瘤组织中发现 RB1 基因突变。这些患者的后代需要进行基因检测,而其他亲属则不需要。

2. 双眼或单眼患病伴有家族史患者

大部分双眼 RB 患者均携带有 1 个杂合的生殖细胞 RB1 基因突变^[1,20,27]。因此,此类患者若血液基因检测中未发现 RB1 基因突变,则提示是嵌合现象^[26]。

在血液中检测到单个 RB1 杂合突变的儿童,亦有 1% 并未发病,但是其后代仍有 50% 概率遗传这个基因突变,并存在患病风险。

(二) 基因检测方法

1. 在血液和(或)肿瘤组织提取高质量 DNA;
2. 采用定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)、基因芯片或高通量测序等技术,检测基因有无重排、缺失或插入等变异;

3. 对已知常见基因突变位点进行等位基因特异性 PCR;

4. 对 RB1 基因全部外显子以及内含子剪切部位进行测序。

若上述方法无结果,则取新鲜血液提取 RNA 进行逆转录 PCR。

若初始分子生物学检查未发现 RB1 基因致病突变,则需进一步用细胞遗传学方法进行检查,如人类染色体核型分析、荧光原位杂交技术等。

基于现有的认识以及技术手段,目前仍有 5% RB 患者没有发现致病基因突变。

(三) RB 基因检测建议

1. 先证者均应进行 RB1 基因检测

· RB 患者手术摘除的组织,均应以适合的方式保存(快速冰冻),以便后续进行 DNA 检测。

· 对脑脊液、骨髓进行分子生物学检测,必要时可将其作为远处转移的检测手段。

· 双眼或单眼发病且有家族史的患者,均应留取血液以及肿瘤组织,以备后续进行 DNA 检测。

· 单眼发病且无家族史的患者,首先考虑从肿瘤组织提取 DNA 进行基因检测;若无可用组织标本(尚未进行眼球摘除术),则可检测血液。

2. 染色体 13q14 缺失的患者

· 检查发现染色体 13q14 缺失的儿童或成人,应在 48~72 h 内至眼科专科就诊检查。

3. 已知家族中存在 RB1 基因突变

· 所有存在患病风险(可能携带突变基因)的成员均应进行基因检测。

· 携带家族突变 RB1 等位基因的儿童,应定期且多次进行 RB 相关临床检测进行管控。

· 携带突变 RB1 等位基因的成人,应对其家属进行肿瘤相关检查。

· 无患病风险的家属可终止临床跟踪(如无家族史,患者的父母未检测到 RB1 基因突变,则其祖父母辈可停止临床跟踪)^[28]。

· 早期产前检查,包括利弊权衡下进行侵入性检查(羊水穿刺等);对于基因检测为阳性或为携带者的新生儿,应尽早开始进行肿瘤的检查和治疗;对明确携带基因突变的胎儿,可在孕 36 周提前生产并及时给予相应处理(最早在孕 33 周即可通过产科 B 超检查发现大的眼内肿瘤)^[28-29]。

4. 无法确定家族中是否存在 RB1 基因突变

具有 RB 家族史但未发现 RB1 基因突变,建议每名高风险家族成员在 7 岁之前均应定期进行相关眼科检查。

八、筛查和早期诊断

早期诊断是提高 RB 治疗和预后水平,挽救患者眼睛和生命,保存视力的关键。RB 最早期的常见体征为白瞳症和斜视,随着病变的进展还会出现虹膜异色、眼红眼痛、角膜甚至眼球长大、眼球突出以及视力低下引起的异常行为。但是,临床因出现眼部异常才来就诊的患眼绝大多数均已到晚期,即使得到良好治疗,以斜视为临床表现的患眼 5 年以上保眼率为 17%,而出现白瞳症的患眼 5 年以上的保眼率仅为 8.5%。因此,要做到早期诊断,必须开展 RB 的产前预防性检测(见“七、基因检测”)以及出生后的定期筛查,尤其对于有 RB 家族史的患儿。以下是 RB 筛查中的检查方法。采用这些检查方法发现眼部异常,须立即安排或转诊至眼科医师进一步检查。

1. 光照白瞳症:照相时闪光灯照射下没有出现红色眼底反光,反而呈现白色时,需要尽快到眼科就诊以排除 RB。此外,将电筒置于患儿正前方 1 m 处,同时观察双眼(Bruckner Test),当发现瞳孔不等大、虹膜颜色不同、大角膜、白色瞳孔时需进一步检查。

2. 散大瞳孔后检查眼底:2.5% 肾上腺素和 0.5% 盐酸环喷托酯点眼,20~40 min 后待瞳孔散大,可使用直接检眼镜或间接检眼镜检查眼底,若

发现 1 个或多个实性白色占位病变,需考虑 RB。

3. 斜视检查:年龄在 1 个月以内的新生儿约 50% 眼位不正,通过斜视检查诊断 RB 的准确度不高。但是对于严重斜视患儿,应注意检查眼底。

4. 眼底照相筛查:若有条件可利用儿童眼底照相机进行眼底检查,发现早期病变。

九、关注生活质量

生活质量涉及人的身体、心理、情感等各个方面。RB 患儿正处于发育期,身体、智力和情感均会受到极大影响。若仅单纯关注眼部疾病,而不考虑患儿的远期生活,这样的治疗是不完整的治疗^[30]。治疗 RB 患儿,需要综合考虑治疗方案、定期随访、家庭支持、心理支持以及社会支持等多方面情况。

形成指南意见的专家组成员:

中华医学会眼科学分会眼底病学组

许 迅 上海交通大学附属第一人民医院眼科(组长,执笔)

赵明威 北京大学人民医院眼科(副组长)

徐格致 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科(副组长)

王雨生 空军军医大学西京医院眼科(副组长,执笔)

魏文斌 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(副组长,执笔)

黎晓新 北京大学人民医院眼科(现在厦门大学厦门眼科中心,顾问,执笔)

杨培增 重庆医科大学附属第一医院眼科(顾问)
(以下学组委员按姓氏拼音排序)

陈 蕾 中国医科大学附属第一医院眼科

陈 松 天津眼科医院

陈晓隆 中国医科大学盛京医院眼科

陈有信 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科

崔 彦 山东大学齐鲁医院眼科

戴 虹 北京医院眼科

方肖云 浙江大学附属第二医院眼科中心

贺 涛 武汉大学人民医院眼科

柯根杰 安徽省立医院眼科

李 燕 昆明医科大学第一附属医院眼科

李秋明 郑州大学第一附属医院眼科

李魁雁 徐州市第一人民医院眼科

梁小玲 中山大学中山眼科中心 海南眼科医院

刘 静 中国中医科学院望京医院眼科

刘 勇 陆军军医大学第一附属医院眼科

刘铁城 解放军总医院眼科

吕 林 中山大学中山眼科中心

马 翔 大连医科大学附属第一医院眼科

沈丽君 温州医科大学附属眼视光医院

宋艳萍 广州军区武汉总医院眼科
 宋宗明 河南省立眼科医院
 苏冠方 吉林大学第二医院眼科医院
 孙大卫 哈尔滨医科大学附属第二医院眼科医院
 孙晓东 上海交通大学附属第一人民医院眼科
 唐罗生 中南大学湘雅二医院眼科
 王 鲜 贵州医科大学附属医院眼科
 王兴荣 山东中医药大学附属眼科医院
 徐国兴 福建医科大学第一医院眼科
 徐海峰 山东省眼科研究所
 于旭辉 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院
 袁容娣 陆军军医大学第二附属医院眼科
 张 明 四川大学华西医院眼科
 张新媛 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所
 张学东 重庆医科大学第一附属医院眼科
 赵培泉 上海交通大学医学院附属新华医院眼科(执笔)
 朱 丹 内蒙古医学院附属医院眼科

中华医学会儿科学分会眼科学组

梁建宏 北京大学人民医院眼科(组长,执笔)
 王雨生 空军军医大学西京医院眼科(副组长)
 陆 斌 浙江大学医学院儿童医院眼科(副组长)
 项道满 广州妇女儿童医疗中心眼科(副组长,执笔)
 马 翔 大连医科大学附属第一医院眼科(副组长)
 黎晓新 北京大学人民医院眼科(现在厦门大学厦门眼科中心,顾问)
 (以下学组委员按姓氏拼音排序)

陈志钧 南京儿童医院眼科
 次旦央吉 西藏自治区医院眼科
 丁小燕 中山大学中山眼科中心(执笔)
 宫月秋 首都儿科研究所眼科
 顾永昊 安徽省立医院眼科
 李 莉 广西壮族自治区人民医院眼科
 李世莲 武汉市儿童医院眼科
 李晓清 北京大学第一医院眼科
 李 燕 昆明医科大学第一附属医院眼科
 梁金才 贵阳市妇幼保健院眼科
 林 珊 江西省儿童医院眼科
 刘国华 山东大学齐鲁儿童医院眼科
 刘历东 内蒙古医科大学附属医院眼科
 卢 海 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
 陆 方 四川大学华西医院眼科(执笔)
 钱学翰 天津医科大学眼科医院
 任卓昇 香港中文大学眼科及视觉眼科学系
 孙仙桃 郑州市儿童医院眼科
 谈晖珍 青海省妇幼保健院眼科

陶利娟 湖南省儿童医院眼科
 王 弘 上海交通大学医学院附属上海儿童医院眼科
 王建仓 河北省儿童医院眼科
 王乐今 北京大学人民医院眼科
 王玉萍 兰州大学第二医院眼科
 武淑玲 宁夏医科大学附属医院眼科
 肖 骏 复旦大学附属儿科医院眼科
 杨晨皓 复旦大学附属儿科医院眼科
 杨 红 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科
 杨新吉 解放军总医院第三医学中心眼眶病研究所(执笔)
 余 涛 陆军军医大学西南医院眼科
 俞佳伟 哈尔滨儿童医院眼科
 张红岩 乌鲁木齐市儿童医院眼科
 张俊华 福建医科大学附属协和医院眼科
 张开颜 海南省人民医院眼科
 张喜梅 山西省眼科医院
 赵军阳 首都医科大学附属北京儿童医院眼科(执笔)
 赵培泉 上海交通大学医学院附属新华医院眼科
 令狐丹丹 北京大学人民医院眼科(非委员,学组秘书,整理)

中华医学会儿科学分会眼整形眼眶病学组

范先群 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科(组长,执笔)
 李冬梅 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心(副组长)
 孙丰源 天津医科大学眼科医院(副组长)
 肖利华 解放军总医院第三医学中心(副组长)
 叶 娟 浙江大学医学院附属第二医院眼科中心(副组长)
 (以下学组委员按姓氏拼音排序)

白 萍 河北省眼科医院
 陈 樱 武汉大学人民医院眼科
 崔极哲 吉林大学第二医院眼科
 郭 庆 哈尔滨医科大学第一医院眼科医院
 郭 波 四川大学华西医院眼科
 廖洪斐 南昌大学附属眼科医院
 李养军 空军军医大学唐都医院眼科
 林 明 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科
 刘小伟 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科
 李 鸿 重庆医科大学附属第一医院眼科
 刘洪雷 西安市第四医院眼科
 卢 苇 大连医科大学附属第二医院眼科
 潘 叶 天津市眼科医院
 钱 江 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科
 乔丽珊 安徽医科大学第一附属医院眼科
 秦 伟 重庆医科大学附属第三医院眼科
 任彦新 河北医科大学第二医院眼科
 田彦杰 北京大学第三医院眼科

魏锐利 海军军医大学附属长征医院眼科
 吴文灿 温州医科大学附属眼视光医院
 项楠 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科
 熊炜 中南大学湘雅二医院眼科
 许雪亮 中南大学湘雅医院眼科
 薛尚才 甘肃省第二人民医院眼科
 杨华胜 中山大学中山眼科中心
 杨滨滨 哈尔滨医科大学附属第二医院眼科医院
 杨文慧 天津医科大学总医院眼科
 袁洪峰 陆军军医大学大坪医院眼科
 于刚 首都医科大学附属北京儿童医院眼科(现在北京美和眼科)
 朱豫 郑州大学附属第一医院眼科
 张艳飞 昆明医科大学第一附属医院眼科
 张黎 河南省立眼科医院
 张积 苏州大学附属第二医院眼科
 周忠友 河北医科大学第三医院眼科
 贾仁兵 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科(非委员,学组秘书,执笔)

参与讨论的其他执笔专家(按姓氏拼音排序)

金子兵 温州医科大学附属眼视光学院
 李彬 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
 马景学 河北医科大学第二医院眼科
 史季桐 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心
 孙红 山东省立医院眼科
 张靖 广州市妇女儿童医疗中心介入治疗科

声明 本文为专家意见,为临床医疗服务提供指导,不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准,也不是为个别特殊个人提供的保健措施;本文内容与相关产品的生产和销售厂商无经济利益关系

参考文献

- [1] Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1971, 68(4): 820-823. DOI: 10. 1073/pnas. 68. 4. 820.
- [2] Broadus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(1): 21-23. DOI: 10. 1136/bjo. 2008. 138750.
- [3] Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma[J]. J Child Neurol, 2016, 31(2): 227-236. DOI: 10. 1177/0883073815587943.
- [4] Zhao J, Li S, Shi J, et al. Clinical presentation and group classification of newly diagnosed intraocular retinoblastoma in China[J]. Br J Ophthalmol, 2011, 95(10): 1372-1375. DOI: 10. 1136/bjo. 2010. 191130.
- [5] Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma[J]. Lancet, 2012, 379(9824): 1436-1446. DOI: 10. 1016 / S0140-6736(11)61137-9.
- [6] Fernandes AG, Pollock BD, Rabito FA. Retinoblastoma in the United States: a 40-year incidence and survival analysis[J]. J

- Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2018, 55(3): 182-188. DOI: 10. 3928/01913913-20171116-03.
- [7] Gregersen PA, Urbak SF, Funding M, et al. Danish retinoblastoma patients 1943-2013-genetic testing and clinical implications[J]. Acta Oncol, 2016, 55(4): 412-417. DOI: 10. 3109/0284186X. 2015. 1099732.
- [8] Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, et al. The international incidence of childhood cancer[J]. Int J Cancer, 1988, 42(4): 511-520. DOI: 10. 1002/ijc. 2910420408.
- [9] Antoneli CB, Steinhorst F, de Cássia Braga Ribeiro K, et al. Extraocular retinoblastoma: a 13-year experience[J]. Cancer, 2003, 98(6): 1292-1298. DOI: 10. 1002/cncr. 11647.
- [10] 程湧, 杨斐, 赵敏, 等. 眼外视网膜母细胞瘤临床特点和生存率分析[J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31(5): 447-450. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2015. 05. 009.
- [11] Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of metastatic retinoblastoma[J]. Ophthalmology, 2003, 110(6): 1237-1240. DOI: 10. 1016/S0161-6420(03)00258-6.
- [12] Lee JH, Han JW, Hahn SM, et al. Combined intravitreal melphalan and intravenous / intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma with vitreous seeds[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016, 254(2): 391-394. DOI: 10. 1007 / s00417-015-3202-0.
- [13] Fabian ID, Stacey AW, Johnson KP, et al. Primary intravenous chemotherapy for group D retinoblastoma: a 13-year retrospective analysis[J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(1): 82-88. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2016-309710.
- [14] Künkele A, Jurkles C, Wieland R, et al. Chemoreduction improves eye retention in patients with retinoblastoma: a report from the German retinoblastoma reference centre[J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97(10): 1277-1283. DOI: 10. 1136 / bjophthalmol-2013-303452.
- [15] Soliman SE, D'Silva CN, Dimaras H, et al. Clinical and genetic associations for carboplatin-related ototoxicity in children treated for retinoblastoma: a retrospective noncomparative single-institute experience[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(5): e26931. DOI: 10. 1002/pbc. 26931.
- [16] Abramson DH, Shields CL, Jabbour P, et al. Metastatic deaths in retinoblastoma patients treated with intraarterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) worldwide[J]. Int J Retina Vitreous, 2017, 3(10): 40. DOI: 10. 1186 / s40942-017-0093-8.
- [17] Munier FL, Mosimann P, Puccinelli F, et al. First-line intra-arterial versus intravenous chemotherapy in unilateral sporadic group D retinoblastoma: evidence of better visual outcomes, ocular survival and shorter time to success with intra-arterial delivery from retrospective review of 20 years of treatment[J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101(8): 1086-1093. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2016-309298.
- [18] Francis JH, Abramson DH, Ji X, et al. Risk of extraocular extension in eyes with retinoblastoma receiving intravitreal chemotherapy[J]. JAMA Ophthalmol, 2017, 135(12): 1426-1429. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2017. 4600.
- [19] Francis JH, Brodie SE, Marr B, et al. Efficacy and toxicity of intravitreal chemotherapy for retinoblastoma: four-year experience[J]. Ophthalmology, 2017, 124(4): 488-495. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 12. 015.
- [20] Canadian Retinoblastoma Society. National retinoblastoma strategy canadian guidelines for care: stratégie thérapeutique du rétinoblastome guide clinique canadien[J]. Can J Ophthalmol, 2009, 44(Suppl 2): S1-88. DOI: 10. 3129/i09-194.

- [21] American Brachytherapy Society-Ophthalmic Oncology Task Force, ABS-OOTF Committee. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma[J]. Brachytherapy, 2014, 13(1): 1-14. DOI: 10.1016/j.brachy.2013.11.008.
- [22] Brennan RC, Qaddoumi I, Billups CA, et al. Comparison of high-risk histopathological features in eyes with primary or secondary enucleation for retinoblastoma[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(10): 1366-1371. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306364.
- [23] Suryawanshi P, Ramadwar M, Dikshit R, et al. A study of pathologic risk factors in postchemoreduced, enucleated specimens of advanced retinoblastomas in a developing country[J]. Arch Pathol Lab Med, 2011, 135(8): 1017-1023. DOI: 10.5858/2010-0311-OAR2.
- [24] 李彬, 项晓琳. 评估视网膜母细胞瘤临床组织病理学高危因素的重要性及需关注的问题[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(10): 725-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.10.003.
- [25] Sippel KC, Fraioli RE, Smith GD, et al. Frequency of somatic and germ-line mosaicism in retinoblastoma: implications for genetic counseling[J]. Am J Hum Genet, 1998, 62(3): 610-619. DOI: 10.1086/301766.
- [26] Rushlow D, Piovesan B, Zhang K, et al. Detection of mosaic RB1 mutations in families with retinoblastoma[J]. Hum Mutat, 2009, 30(5): 842-851. DOI: 10.1002/humu.20940.
- [27] Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma: revisiting the model prototype of inherited cancer[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2004, 129(1): 23-28. DOI: 10.1002/ajmg.c.30024.
- [28] Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(1): 24-31. DOI: 10.1093/jnci/djk002.
- [29] Xu K, Rosenwaks Z, Beaverson K, et al. Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma: the first reported liveborn [J]. Am J Ophthalmol, 2004, 137(1): 18-23. DOI: 10.1016/s0002-9394(03)00872-9.
- [30] Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, et al. Retinoblastoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1(8): 15021. DOI: 10.1038/nrdp.2015.21.

(收稿日期:2019-07-16)

(本文编辑:黄翊彬)

·时讯·

《实用泪器病学》一书出版

由解放军总医院第三医学中心眼科泪器病中心主任陶海教授主编,北京大学第三医院眼科马志中教授审阅的《实用泪器病学》近日由人民卫生出版社出版。本书由全国 40 多位经验丰富的眼科专家和学者编写而成,是人民卫生出版社出版的“实用系列”书籍中首部泪器病学专著。全书共 9 章 52 节,插图 200 余幅,内容涵盖了泪器的胚胎发育和解剖及生理学、泪器的检查法、泪腺疾病、泪道疾病、泪液分泌异常相关疾病、泪器病相关综合征、溢泪相关性疾病、泪器手术学、泪器病专科护理,系统介绍泪器病的基本理论及基本诊疗操作,融入近几年泪器病诊断和治疗方面新的理论和诊疗方法及技术,并对既往不太被重视的溢泪相关疾病,包括功能性溢泪、结膜松弛症、泪阜病变、泪阜肿瘤、睑板腺功能障碍、血泪等,也进行了较为详细的介绍。内容丰富,立足临床实践,突出先进性、时效性和实用性,是眼科临床医师学习与再提高的实用工具书,还可供耳鼻喉科、整形科及影像医师及研究生、进修生等学习参考。全国新华书店有售。

(王菲)

·读者·作者·编者·

本刊对医学伦理学及知情同意问题的声明

当论文的主体是以人为研究对象时,作者应说明其遵循的程序是否符合赫尔辛基宣言,是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制定的伦理学标准。作者须在文中标注伦理批文号,并提供该委员会的批准文件复印件及受试对象或其亲属的知情同意书副本。

本刊编辑部