

· 继续教育 ·

印度医学研究委员会视网膜母细胞瘤治疗与管理指南解读

邵毅¹ 何良琪² 杨启晨³¹上海交通大学医学院附属第一人民医院眼科中心 国家眼病疾病临床医学研究中心, 上海 200080; ²南昌大学第一附属医院眼科, 南昌 330006; ³四川大学华西医院眼科, 成都 610041

【摘要】 视网膜母细胞瘤(RB)是一种主要发生在 5 岁以下儿童的恶性肿瘤。近年来, RB 的治疗正在不断进步, 新方法和治疗策略的开发对于改善 RB 患者生存率与保眼率具有重要意义。然而在低收入与中等收入国家, 由于经济条件差, 医疗资源有限等原因, 使得晚期 RB 患者数量逐渐增多, 生存率下降。为此, 印度医学研究委员会起草了《视网膜母细胞瘤治疗共识指南》。本文对该指南进行解读, 并根据单侧/双侧 RB 的具体分期, 为低收入与中等收入国家的内、眼外 RB 患者的治疗与管理提供个性化建议。

【关键词】 视网膜母细胞瘤; 静脉内化学治疗; 动脉内化学治疗; 放射治疗

基金项目: 国家自然科学基金(82160195、82460203)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20250212-00035

Interpretation of the Consensus Document for Management of Retinoblastoma by India Council for Medical Research

Shao Yi¹, He Liangqi², Yang Qichen³

¹Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, National Clinical Research Center for Eye Diseases, Shanghai 200080, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ³Department of Ophthalmology, the West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

【Abstract】 Retinoblastoma (RB) is a malignant tumor that occurs mainly in children under 5 years of age. In recent years, the treatment of RB has been progressing, and the development of new methods and treatment strategies is of great significance to improve the survival rate and eye conservation rate of RB patients. However, in low- and middle-income countries, the number of patients with advanced RB is gradually increasing and the survival rate is declining due to poor economic conditions and limited medical resources. To this end, the Indian Council for Medical Research (ICMR) has drafted *Consensus Document for Management of Retinoblastoma*. This article interprets this document and provides personalized recommendations for the treatment and management of patients with intraocular and extraocular retinoblastoma in low- and middle-income countries based on the specific stage of unilateral/bilateral RB.

【Key words】 Retinoblastoma; Intravenous chemotherapy; Intra-arterial chemotherapy; Radiotherapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82160195, 82460203)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20250212-00035

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是儿童最常见的一种眼部恶性肿瘤,发病率为 1/20 000~1/15 000^[1],多见于 5 岁以下儿童。该病发病率在地域、性别及种族等方面无显著差异。然而,受经济条件与医疗水平的限制,不同地区的患儿生存率和保眼率存在较大差异。高收入国家 RB 的平均诊断年龄为 14.1 个月,98.5% 的患儿为眼内 RB,仅 1.5% 为眼外 RB,生存率为 100%;而低收入和中等收入国家 RB 的平均诊断年龄为 30.5 个月,49.1% 为眼外 RB,18.9%

为全身转移期,生存率仅有 57.3%^[2]。RB 分为遗传性和非遗传性,其中遗传性 RB 更容易演变为双眼或单眼多灶性 RB,单眼发病的 RB 仅占 15%。遗传性 RB 患者罹患其他肿瘤的风险显著增加,如松果体母细胞瘤、骨肉瘤及黑色素瘤等。双眼 RB 患者在松果体或蝶鞍区出现原发性肿瘤时,称为三侧性 RB(trilateral retinoblastoma, TRB)^[3]。非遗传性 RB 多为单眼发病,其发生非眼部肿瘤的风险较遗传性 RB 低^[4]。

随着医疗技术的不断进步及患者对治疗期望值的

不断提高,目前 RB 的治疗目标不仅仅是挽救患儿的生命,还需保留患儿的眼球甚至视力。因此,需根据 RB 的分期、是否伴有种系突变(germline mutation, GLM)、家庭社会心理因素、以及可用的机构资源进行个体化治疗^[5]。然而 RB 在低收入和中等收入国家往往面临治疗资源分布不均、诊疗水平参差不齐等挑战,使得 RB 的预后不尽如人意。中国与印度两国人口基数大、医疗资源不均衡,面临相似的诊疗困境。因此,形成规范化治疗共识至关重要。印度医学研究委员会《视网膜母细胞瘤治疗共识指南》为构建适合我国国情的诊疗路径提供了重要参考,其对优化中国 RB 诊疗体系、提升患儿生存质量具有现实意义。本文拟对该指南进行解读,为我国的眼内、眼外 RB 患者的治疗与管理提供个性化建议。

1 RB 的诊断

诊断 RB 常通过临床表现、影像学检查、基因诊断、脑脊液检查及骨髓穿刺等。

RB 常见的临床表现为白瞳症^[6],俗称“猫眼”,即瞳孔区黄白色反光;其次为斜视。随着肿瘤的生长,患儿常出现眼球突出、视力下降、眼红、继发性青光眼、虹膜红变等表现

RB 影像学检查包括眼部 B 型超声、眼眶 CT 及 MRI。CT 能够显示出肿瘤的形态、大小和位置,可以很好地评估肿瘤的浸润范围,判断肿瘤是否侵犯眼球壁、眶骨等周围结构^[7]。钙化是 RB 的一个典型特征,通过 CT 扫描可以检测肿瘤的钙化情况,帮助疾病诊断^[8]。而 MRI 扫描可以评估患儿肿瘤病灶中的血供情况,包括动脉瘤样血供和视网膜动脉血管扩张等特征,通过这些特征可以很好地区分良性肿瘤和恶性肿瘤,并且根据诊断结果来制定针对性的治疗方案。此外, MRI 扫描还可以对脑脊液扩散加权成像进行检查,有助于评估肿瘤的浸润范围和转移情况^[9]。伴有 *RB1* 基因变异的患者可能发展为松果体母细胞瘤,指南指出眼内视网膜母细胞瘤(intraocular retinoblastoma, IORB)伴有 *RB1* 基因变异可以通过 MRI 筛查松果体母细胞瘤。鉴于松果体母细胞瘤发生率低、治疗效果差,不建议进行常规随访筛查。

在 RB 的诊断中,基因检测扮演着至关重要的角色,尤其是针对 RB 的筛查。RB 主要由 *RB1* 双等位基因失活所致。1971 年,Alfred Knudson 发现了首个抑癌基因 *RB1*,并提出了“二次打击假说”,即第 1 次突变发生于生殖细胞,第 2 次突变发生于体细胞。1986 年, Friend 等首次克隆出人类第 1 个抑癌基因 *RB1*,这

一发现是基于对 RB 的深入研究,最终确定了 *RB1* 基因位于 13 号染色体长臂上,并揭示了其与 RB 的直接关联。故而,针对 *RB1* 基因变异的检测,成为了明确 RB 诊断与预后评估不可或缺的一环^[10]。部分遗传性 RB 在双眼的发病时间上存在差异,患者初次就医时可能仅发现一眼受影响。然而,一旦基因诊断确认其为遗传性 RB,在治疗及后续观察期间,就必须密切关注对侧眼的眼底状况,并适当提升复查频次,以便尽早察觉、干预,从而优化治疗结果^[11]。指南指出虽然基因检测是确定变异的决定性手段,但在低收入和中等收入国家中,其应用受到成本的限制。

骨髓穿刺、腰椎穿刺(cerebrospinal fluid, CSF)以及骨扫描用以排除转移 RB^[12]。刘慧娟等^[13]通过氟代脱氧葡萄糖(正电子发射断层显像/X 线计算机体层成像仪扫描检测(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT) RB 的腮腺转移。进行全身骨扫描有可能提前发现疾病,但这项检查并非强制性的。指南指出眼外期 RB 患者必须进行眼眶 MRI 和 CSF 检查, PET/CT 扫描是选择性的。

2 RB 的分期

2.1 IORB 分期

IORB 最常用的 2 种分期方法为国际视网膜母细胞瘤分期(International Classification of Retinoblastoma, ICRB)和眼内期 RB 国际分类(International Intraocular Retinoblastoma Classification, IIRC)。IIRC 有 2 个版本,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^[14]。其中 ICRB 是印度研究中常用的分期方法^[15]。ICRB 分期如下:A 期:肿瘤直径或厚度 ≤ 3 mm,且远离重要组织;B 期:肿瘤直径或厚度 >3 mm,或肿瘤距离黄斑 ≤ 3 mm,或肿瘤距离视盘 ≤ 1.5 mm,或视网膜下积液仅限于肿瘤基底 3 mm 以内。C 期又分为 C1、C2 和 C3,分别是视网膜下种植瘤距离原发肿瘤 ≤ 3 mm、玻璃体种植瘤距离原发肿瘤 ≤ 3 mm、两者距离原发肿瘤均 ≤ 3 mm。而 D 期则包括 D1、D2 和 D3,分别是视网膜下种植瘤距离原发肿瘤 >3 mm、玻璃体种植瘤距离原发肿瘤 >3 mm 以及两者距离原发肿瘤均 >3 mm。E 期是指肿瘤占据眼球 50% 以上,或出现新生血管性青光眼,或前房、玻璃体、视网膜下出血,或是肿瘤侵袭视神经、脉络膜(直径 >2 mm)、巩膜、前房乃至眼眶。

指南指出视网膜脱离不作为 ICRB 中 C 组和 D 组分类的标准。因此对于有视网膜脱离的患者,可以采用 IIRC 分期标准:有视网膜脱离 ≤ 1 个象限的 RB 分

为 C 组,视网膜脱离>1 个象限的 RB 分为 D 组。

IIRC 分期如下(洛杉矶儿童医院版):A 期(风险很低):视网膜内散在微小肿瘤,此期对视功能无威胁;肿瘤局限于视网膜内,直径 ≤ 3 mm;且距黄斑>3.0 mm,距视神经>1.5 mm;无玻璃体或视网膜下肿瘤种植现象。B 期(风险较低):此阶段肿瘤同样无玻璃体或视网膜下种植;但需注意,此期不包括 A 期大小和位置的肿瘤,且视网膜下液局限于肿瘤基底部 5 mm 以内。C 期(风险中等):伴有局部视网膜下方或玻璃体种植,以及散在不同大小和位置的肿瘤;玻璃体和视网膜下方的肿瘤种植小且范围局限;视网膜内部则存在着大小不一、位置各异的肿瘤;视网膜下积液仅限于 1 个象限之内。D 期(风险高):玻璃体或视网膜下广泛种植;肿瘤在眼内弥漫性生长,呈油脂状广泛玻璃体种植;视网膜下种植呈板块状;视网膜脱离超出 1 个象限。E 期(风险极高):此阶段具备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、肿瘤紧邻前部玻璃体、肿瘤触及晶状体、RB 呈弥漫浸润型、眼球痨等任意一种或多种特征。

RB 的临床分期包括眼内期、青光眼期、眼外期和转移期。眼内期是指肿瘤局限于眼球内,大部分患者在此期可以保住眼球甚至部分视力。眼外期是指肿瘤突破眼球,如筛板、巩膜等,侵袭视神经和眼眶组织等。若继发青光眼,即称为青光眼期。肿瘤扩散至颅内或经血液或淋巴转移,则称为转移期

2.2 眼外视网膜母细胞瘤分期

国际视网膜母细胞瘤分期(International Retinoblastoma Staging System, IRSS)用于眼外视网膜母细胞瘤(extraocular retinoblastoma, EORB)分期,其具体分期如下^[16]: I 期 眼球摘除、完全切除肿瘤。II 期 眼球摘除,伴有肿瘤累及巩膜外组织(Ia)、累及视神经切口端(Ib)等形式的微小残留。III 期 局部扩展,出现明显眼眶疾病,耳前或颈淋巴结疾病。IV 期 肿瘤转移性疾病;其中 a 为肿瘤转移至骨、骨髓和/或肝脏,但不累及中枢神经系统(central nervous system, CNS)(a1 为单个病损,a2 为多个病损);b 为累及 CNS 合并或不合并其他局部或转移性疾病(b1 为累及视交叉前视神经,b2 为 CNS 团块,b3 为软脑膜疾病)。

3 RB 的治疗

在过去的几十年里,RB 的治疗取得了重大进展,包括静脉内化学治疗(intravenous chemotherapy, IVC)、动脉内化学治疗(intra-arterial chemotherapy, IAC)、玻璃体内化学治疗(intravitreal chemotherapy, IvitC)、局

部治疗、放射治疗和手术治疗等^[17]。

3.1 化学治疗

3.1.1 IVC IVC 又称化学减容法,通过静脉注射化学治疗药物,不仅能够有效遏制肿瘤生长,还能缩小肿瘤体积。目前常用的 IVC 方案为长春新碱、依托泊苷和卡铂联合给药(vincristine, etoposide, and carboplatin, VEC)。考虑到长春新碱可能引发神经毒性作用,部分研究者选择用环磷酰胺替代长春新碱。然而,环磷酰胺有可能增加骨髓抑制和出血性膀胱炎的风险^[18]。IVC 的不良反应有白细胞减少、贫血、恶心呕吐等。因此,在接受 IVC 治疗期间,患者需定期回访以评价疗效、监测化学治疗药物诱发的毒性反应,并及时调整治疗方案。通常在全身化学治疗使肿瘤缩小后,结合其他局部治疗,能起到降低后期化学治疗强度和增加疗效的作用。IVC 能显著杀死扩散至眼部以外的肿瘤细胞,大幅提升转移期 RB 患者的生存率。

3.1.2 IAC IAC 通过介入方式,直接将化学治疗药物输送至眼动脉,不仅大幅提升了视网膜局部的药物浓度,还有效减轻了全身的不良反应,在晚期 RB 治疗中得到了广泛运用^[19]。IAC 已成为治疗眼内进展期 RB 的有效手段,其常用的药物包括马法兰、卡铂、拓普替康等^[20]。Shields 等^[21]研究发现 D 期 RB 的 IAC 治疗后保眼率(91%, 13/25)明显高于 IVC 后治疗(48%, 20/22)。Zhao 等^[22]对 D 期 RB 患者进行研究,经过平均 81.1 周的随访,IVC 组的眼球摘除率(56.8%, 49/87)IAC 组(23.3%, 20/87)。据报道,IAC 可能诱发眼部血管栓塞性病变,且对于潜在转移性质肿瘤细胞无法有效控制,复发风险较高。IAC 手术过程中,需由技艺精湛的神外科或介入放射学领域的专家通过微导管在 X 光透视的精准指引下,将化学治疗药物高度选择性地送达眼动脉区域。考虑到 IAC 高昂的手术成本以及对专业技术的严格要求,IAC 手术在低收入和中等收入国家或许并非实际可行的治疗方案。未来可借助非政府组织及政府卫生项目的资金扶持,全力提升 IAC 手术的可及性。

3.1.3 IvitC IvitC 由 Kaneko 与 Suzuki 在 2003 年率先提出,其与 IAC 联合使用的方案被证实对许多原本面临眼球摘除术的患者而言具有重要价值^[6]。IvitC 适用于其他治疗方法难以治愈或反复发作的玻璃体种植。美法仑与拓扑替康为 IvitC 最常用的药物,二者既可单独使用,也可联合使用。在实施 IvitC 之前,须先行前房穿刺术以降低眼压,穿刺位点需远离肿瘤病灶。IvitC 术后,穿刺区域还需经历 3 次冷冻处理,并嘱患者旋转眼球约 30 秒,确保药物能均匀渗透至玻璃体腔

的各个角落。术后患者应避免搓揉眼部,严格操作下,肿瘤扩散的风险可控制在 0%~0.08%^[23]。尽管 IvitC 在联合 IVC 与 IAC 后,生存率、肿瘤控制效果及眼球挽救率显著提升,但对于 D 期与 E 期的 RB 患者,往往需行眼球摘除手术以避免玻璃体种植复发风险。

3.2 放射治疗

3.2.1 外照射放射治疗 外照射放射治疗 (external beam radiation therapy, EBRT) 适用于眼外期 RB、眼眶侵犯或复发以及眼球摘除术后视神经缘呈阳性的患者。研究显示,EBRT 联合 IVC 治疗眼眶 RB 的有效率达 71%^[24]。但 EBRT 会导致全身继发性肿瘤,尤其是遗传性 RB。据报道,经 EBRT 治疗的患者罹患其他类型肿瘤的概率高达 53%^[25],其中以骨肉瘤及黑色素瘤等尤为常见。因此,目前 EBRT 已不再作为首选推荐方案。指南强调,尽管对双侧 RB 或伴有 GLM 的患者采用 EBRT 治疗可能会提升罹患二次癌症的风险,但为挽救患者唯一有用视力的眼睛,它依然被视作一种治疗手段。

3.2.2 巩膜敷贴 巩膜敷贴,也称为近距离放射治疗。与 EBRT 相比,巩膜敷贴治疗避免了许多不良反应,尤其造成继发肿瘤、发育缺陷等问题。近距离放射治疗适用于 IVC 或 IAC 后复发的耐药肿瘤的二次治疗,伴或不伴有局部玻璃体或视网膜下种植^[26]。

3.3 手术

3.3.1 眼球摘除术 眼球摘除术对于高度怀疑肿瘤发生转移的患者来说仍是一种重要且有效的治疗方式。适用于 E 期肿瘤、伴有眼外延伸、疑似侵犯视神经或脉络膜,或保眼失败的 RB 患者。摘除眼球会导致患儿身体和心理影响,因此,眼球摘除术后义眼植入至关重要,不仅可以改善患者外观,还能减少手术对眶骨发育的影响。一项报告指出,早期植入假体可以提高生活质量^[27]。

3.3.2 玻璃体切割术 玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV) 作为一种治疗 RB 的新方法,已批准进行临床试验。Honavar 等^[28]研究了 12 例行 PPV 的 RB 患者。随访期间,4 例患者出现肿瘤复发,2 例患者出现全身转移,7 例患者需行眼球摘除术。有研究者认为,PPV 治疗与 RB 复发和肿瘤全身转移有关,最终不可避免眼球摘除术^[29]。由于 PPV 存在复发、转移和术后并发症的风险,目前不作为常规治疗。然而,对于存在局限性玻璃体种植的患者,除玻璃体内注射化学治疗药物外,还可以考虑使用 PPV。

3.3.3 眶内容物摘除术 当肿瘤穿破球壁向眶内生长,视神经管扩大时,应行眶内容摘除术,术后需联合

放射治疗,但大多预后不好。该手术常影响患儿容貌,应严格掌握适应证。眼眶内容物摘除术的适应证为肿瘤累及视神经眶内段、突破眼球浸润至眼眶周围组织。

3.4 局部治疗

局部治疗旨在直接针对肿瘤进行局部治疗,尽量减少对周围健康组织的损伤。主要适用于体积较小或国际分期为 A 期、B 期的早期瘤体,具有精准靶向、微创、费用低等优势;也可以配合化学治疗进行,起到巩固和加强化学治疗的作用。

3.4.1 冷冻疗法 冷冻疗法 (focal treatment, FT) 适用于直径 ≤ 3 mm 且厚度 ≤ 2 mm 的微小肿瘤^[30]和视网膜赤道前部肿瘤。该疗法运用冷冻探头,经结膜与巩膜路径直达肿瘤区域,利用超低温环境 (-80~-60℃) 促使肿瘤细胞内部生成冰晶,进而引发细胞破裂与坏死。同时,冷冻处理导致肿瘤所在部位的视网膜与脉络膜组织发生变性,破坏血-视网膜屏障,为化学治疗药物渗透至病灶区域创造了有利条件。因此,FT 常与化学治疗联合,以增强治疗效果。Shields 等^[31]报道化学治疗联合 FT 后,可提高眼内的药物浓度,提高疗效。然而,对视网膜赤道后部肿瘤,实施 FT 颇具挑战,且过度冷冻存在引发视网膜脱落的风险,特别是当肿瘤邻近黄斑区域时,可能对视力造成不良影响。因此,FT 需由经验丰富的眼科医师操作,并密切随访以确保疗效并减少并发症。

3.4.2 经瞳孔温热疗法 经瞳孔温热疗法 (transpupillary thermotherapy, TTT) 是一种用于治疗 RB 的微创激光疗法,尤其适用于小型肿瘤或作为辅助治疗手段。TTT 使用低能量红外激光 (810 nm 二极管激光),通过瞳孔照射肿瘤,激光能量被肿瘤吸收并转化为热能,导致肿瘤细胞坏死。Abramson 等^[32]研究表明,单纯 TTT 治疗 <1.5 mm 瘤体的治愈率达 90% 以上。TTT 需要多次进行才能完全控制肿瘤,部分患者可能复发,需密切随访。

3.5 IORB 管理

3.5.1 单侧 IORB 单侧 IORB 主要发生在所有非遗传性 RB 和约 15% 的遗传性 RB 中,占有 RB 病例的 60%。部分遗传性 RB 患者双眼发病具有先后顺序,患者初次就诊时仅单眼发病。在一项评估 480 例单侧 RB 儿童的研究中,发现 3.1% 的儿童后来发展为异时性双侧 RB^[33]。指南指出单侧 IORB 出现于 <6 月龄且具有多灶性疾病、家族性疾病等 GLM 症状时,必须密切随访对侧眼的异时受累,并且应行 MRI 筛查松果体母细胞瘤 (图 1)。

3.5.1.1 ICRB A 期 A 期 RB 常采用 FT 方法。

3.5.1.2 ICRB B、C 期 GLM(-)时,B、C 期 RB 常采用 IVC/IAC+FT 方案;GLM(+)时,IVC+FT 方案优于 IAC+FT 方案。

3.5.1.3 ICRB D 期 GLM(-)时,D 期患者应行眼球摘除术,如患者无意愿摘除眼球,可行 IVC/IAC+FT 方案;GLM(+)时,IVC+FT 方案优于 IAC+FT 方案。

3.5.1.4 ICRB E 期 GLM(-)时,E 期患者应行眼球摘除术。GLM(+)时,若患者年龄>6 月龄时,则行眼球摘除术;若患者年龄<6 月龄时,则行 IVC 后再行眼球摘除术。年龄<6 月龄的儿童,全身化学治疗可能有长期的不良反应。指南指出,所有单侧 E 期 IORB 必须进行前期眼球摘除治疗。

3.5.2 双侧 IORB 所有患者均应行脑 MRI 筛查松果体母细胞瘤(图 2)。

3.5.2.1 双侧 ICRB B/C 期 双侧 ICRB B/C 期应行 IVC+FT;或双眼行 IAC。

3.5.2.2 双侧进展性 ICRB D/E 期 双侧 ICRB B/C 期较差眼行 IVC 后再行眼球摘除术,较好眼行 IAC;或者双眼行眼球摘除术。

3.5.2.3 一眼 ICRB D/E 期,另一眼 ICRB B/C 期 较好眼行 FT 治疗,较差眼行 IVC 后再行眼球摘除术,若未病情未好转,可行 IAV/近距离放射治疗/EBRT/眼球摘除术;或者较差眼行眼球摘除术,较好眼行 IAC。

3.6 EORB 管理

所有患者都需要进行 12 个周期的 VEC 化学治疗。一项 IORB 的随机对照试验表明,较高剂量的 VEC 并未提高眼球抢救成功率。指南指出标准剂量 VEC 是首选方案,没有证据表明高剂量 VEC 方案比标准剂量效果更优。

3.6.1 IRSS II 期 IRSS II 期 EORB 患者予以 EBRT+12 个周期的标准剂量 VEC 治疗。

3.6.2 IRSS III 期 在新辅助化学治疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)未出现之前,IRSS III 期 EORB 患者常采用眼球摘除术治疗,然后进行化学治疗和 RT。研究表明,2~3 个周期的 NACT 可减小肿瘤体积,使其适合于眼球摘除术。因此,IRSS III 期 EORB 患者不再首选眶内容摘除术。所有患者均应接受 2~3 个周期的 NACT,随后进行眼球摘除、EBRT 和 VEC 化学治疗(包括 NACT 共 12 个周期)。如果肿瘤出现临床缓解,在 3 个周期的 NACT 治疗后无法进行眼球摘除术的 IRSS III 或 IV 期患者应接受额外的化学治疗周期,最多 6 个周期。对于化学治疗 6 个周期后无法摘除眼球的患者,或化学治疗期间出现疾病进展的患者,应行眶

内容摘除术。这种全身化学治疗后手术和 EBRT 的方案可治愈 60%~80% 的局限性眼眶 RB,然而,CNS 仍然是复发的主要部位。

3.6.3 IRSS IV 期 IRSS IV 期 EORB 患者应接受 2~3 个周期的 NACT,再进行眼球摘除、EBRT 和 VEC 化学治疗(包括 NACT 共 12 个周期)。对于 CNS 转移的患者可采用姑息性鞘内化学治疗;对于骨髓及骨转移的患者可根据对 NACT 的反应考虑行自体干细胞移植治疗。研究表明,自体干细胞移植治疗可以治愈一些骨转移或骨髓受累患者,生存率为 63%~100%,但不能治愈 CNS 转移患者。鞘内化学治疗对 EORB 的疗效有限,因为 RB 中 CNS 受累主要是实质性的,而甲氨蝶呤和阿糖胞苷等药物对 CSF 阳性疾病更有效。

3.7 复发 RB 管理

指南指出视网膜肿瘤复发可采用局部治疗,单灶性复发可采用近距离放射治疗或化学治疗,大/多灶性复发可采用 FT 治疗。玻璃体种植和视网膜下积液复发可采用 IVC 或 IAC 治疗。如果复发涉及视网膜和玻璃体,并且是多灶性,可采用 IAC 或 EBRT 治疗。眼眶复发多发生在眼球摘除术后 12 个月内,所有眼眶复发的患者都需要进行分期,分期类似于 EORB。

4 组织病理学高危因素

高危组织病理学特征(histological high-risk feature, hHRF)包括视神经筛板后侵犯、大量脉络膜侵犯、前房侵犯和巩膜侵犯^[34]。hHRF 的存在使得 RB 转移风险大大增加。高危 IORB 在亚裔印度人中更为常见,其风险高于美国人群(35% vs 23%)^[35]。研究表明,在平均随访 5 年的时间里,使用 VEC 的 hHRF 眼球摘除患者有效防止转移率为 100%。指南指出所有眼球摘除眼必须按照标准方案进行 hHRF 筛查。所有患有 hHRF 的眼睛必须给予 6 个周期的辅助预防性化学治疗。

5 TRB

TRB 是指患者在双眼发病的基础上,蝶鞍或松果体出现原发肿瘤。其组织学特征与 RB 相似,但并非颅内转移。TRB 常见于松果体区,也可发生在蝶鞍及其周围。TRB 多见于 4 岁以下儿童及婴幼儿,为双侧 RB 患者 5 年内死亡的重要原因之一^[36]。TRB 是一种罕见的 RB 类型,常见于遗传性 RB,通常与 *RBI* 基因变异有关,遗传型 RB 中 TRB 的发病率高达 3%~9%。早期诊断对于 TRB 的预后影响至关重要,因此,应对双侧发病、单侧发病伴有家族史患儿常规行颅脑 MRI。

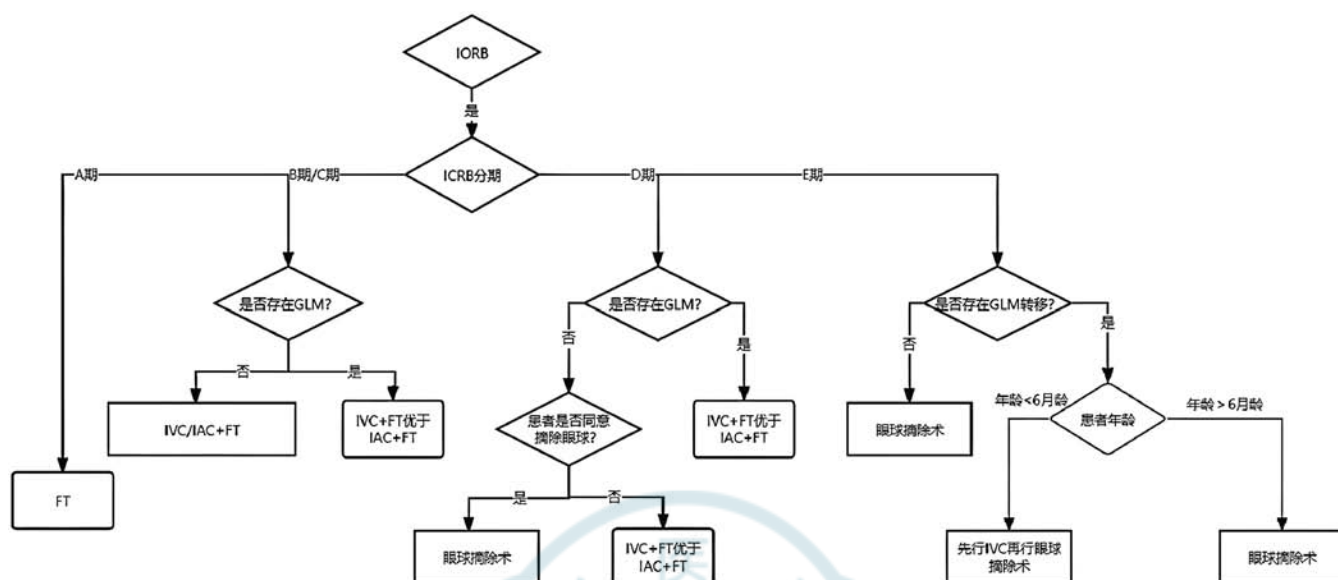


图1 单侧 IORB 管理 IORB: 眼内视网膜母细胞瘤; ICRB: 国际视网膜母细胞瘤分期; GLM: 种系突变; IVC: 静脉内化学治疗; IAC: 动脉内化学治疗; FT: 冷冻疗法

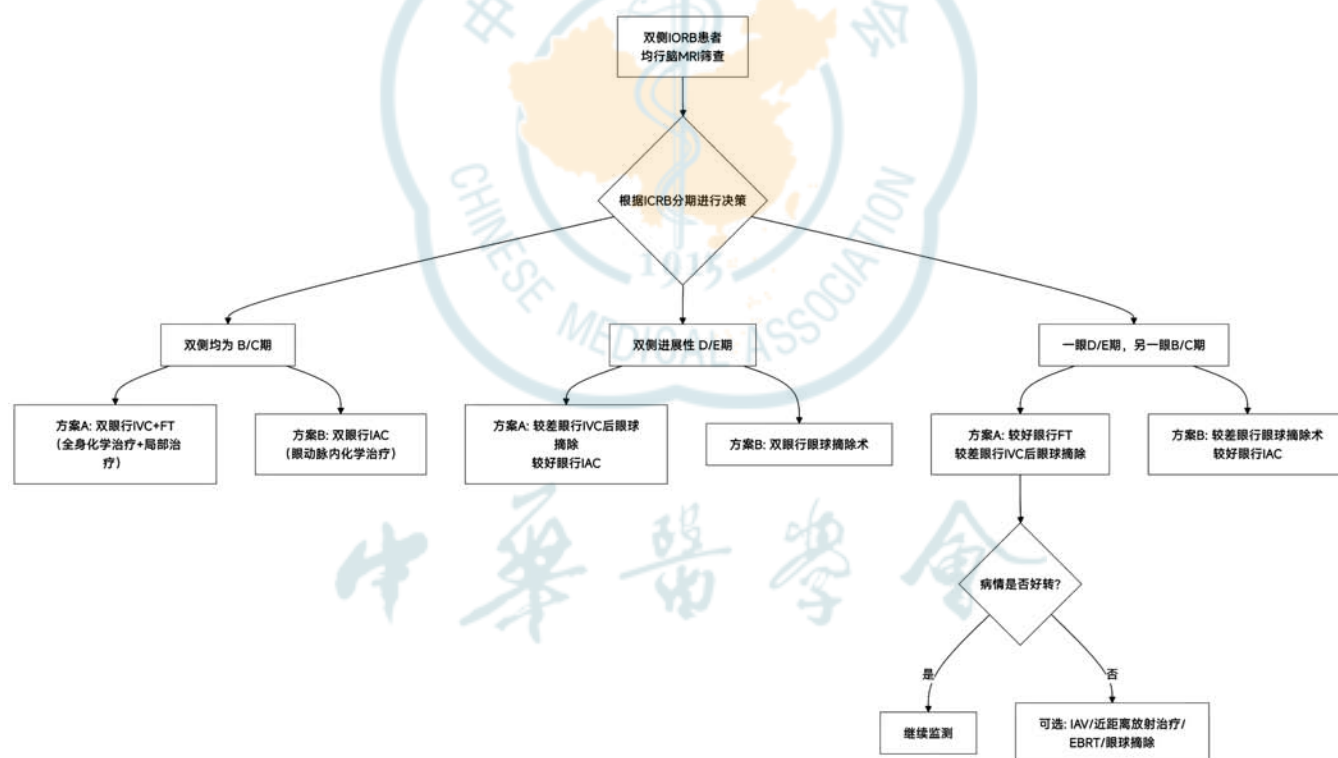


图2 双侧 IORB 管理 IORB: 眼内视网膜母细胞瘤; ICRB: 国际视网膜母细胞瘤分期; IVC: 静脉内化学治疗; FT: 冷冻疗法; IAC: 动脉内化学治疗; EBRT: 外照射放射治疗

6 随访

RB 患者应进行终身随访, 对于具有种系突变的患者尤其如此, 因为继发性和转移性癌症可能会出现在远离原发性癌症的地方。在完全控制肿瘤后, 患者应在 7 岁前进行高频次眼科检查, 然后逐渐减少检查频率。大多数患者在治疗后 3 年内出现复发, 此后几乎没有复发。极晚期复发可能发生在初始治疗后 11 年。

因此, 需每 1~2 年进行随访。眼科随诊应侧重于监测继发于癌症治疗的长期影响, 例如弱视、青光眼、白内障、玻璃体出血、视网膜脱离等, 保护未受影响的眼睛, 以及进行该年龄段的常规预防, 例如矫正屈光不正等。

7 结论

RB 的管理较复杂, 尤其对低收入和中等收入国家人群而言, 需要根据 RB 的分期、是否伴有种系突变、

家庭经济因素以及机构资源进行个体化治疗。对疾病进行深入的初步评估很重要,以便确定所需治疗方案,避免过度医疗。单侧 IORB 出现于<6 月龄+多灶性疾病+家族性疾病等种系突变时,必须密切随访对侧眼的异时受累,并且应行 MRI 筛查松果体母细胞瘤。所有 hHRF 患眼必须给予 6 个周期的辅助预防性化学治疗。所有 EBRT 患者都应进行 12 周期的 VEC 化学治疗。所有 RB 患者都应终身随访。治疗 RB 需要多学科团队之间的密切合作,这对于实现治疗成功至关重要。

参考文献

- [1] Temming P, Arendt M, Viehmann A, et al. Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors; a report from the German reference center[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64 (1) : 71–80. DOI: 10. 1002/pbc. 26193.
- [2] 朱柯宇, 刘春, 王露瑶, 等. 视网膜母细胞瘤的治疗进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(8) : 1563–1567.
- [3] Zhu KY, Liu C, Wang LY, et al. Progress in the treatment of retinoblastoma[J]. *J Modern Oncol*, 2023, 31(8) : 1563–1567.
- [4] de Jong MC, Kors WA, de Graaf P, et al. The Incidence of Trilateral Retinoblastoma; A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 160 (6) : 1116–1126. e5. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2015. 09. 009.
- [5] Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, et al. Retinoblastoma update[J]. *Arch Pediatr*, 2016, 23 (1) : 112–116. DOI: 10. 1016/j. arcped. 2015. 09. 025.
- [6] Meel R, Radhakrishnan V, Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma[J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2012, 33 (2) : 80–88. DOI: 10. 4103/0971-5851. 99731.
- [7] Laasri K, El Houss S, Halfi IM, et al. Coats' syndrome; a rare cause of infant leukocoria to keep in mind[J]. *Radiol Case Rep*, 2024, 19 (1) : 7–11. DOI: 10. 1016/j. radcr. 2023. 09. 046.
- [8] 刘强, 贾歆, 胡世民, 等. 青光眼视网膜母细胞瘤的 CT 诊断[J]. *实用医学影像杂志*, 2021, 22 (1) : 48–50. DOI: 10. 16106/j. cnki. cn14-1281/r. 2021. 01. 015.
- [9] Liu Q, Jia X, Hu SM, et al. CT diagnosis of retinoblastoma in the glaucoma stage[J]. *J Pract Med Imag*, 2021, 22: 48–50. DOI: 10. 16106/j. cnki. cn14-1281/r. 2021. 01. 015.
- [10] 刘强, 耿左军, 贾歆, 等. CT 在视网膜母细胞瘤钙化研究中的价值[J]. *实用医学影像杂志*, 2020, 21 (1) : 4–7. DOI: 10. 16106/j. cnki. cn14-1281/r. 2020. 01. 002.
- [11] Liu Q, Geng ZJ, Jia X, et al. The value of CT in the study of calcification in retinoblastoma[J]. *J. 2020, 21 (1) : 4–7. DOI: 10. 16106/j. cnki. cn14-1281/r. 2020. 01. 002.*
- [12] 聂卫兵, 张军晖, 王翠, 等. 对比分析 CT 与 MRI 在视网膜母细胞瘤诊断中的临床价值[J]. *贵州医药*, 2020, (1) : 125–127. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-744X. 2020. 01. 053.
- [13] Escudero A, Ruz-Caracul B, Bueno D, et al. Genetic predisposition to fetal and neonatal cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23 (6) : 1179–1184. DOI: 10. 1007/s12094-020-02508-2.
- [14] Foster A, Boyes L, Burgess L, et al. Patient understanding of genetic information influences reproductive decision making in retinoblastoma[J]. *Clin Genet*, 2017, 92 (6) : 587–593. DOI: 10. 1111/cge. 13035.
- [15] Bakhshi S, Meel R, Kashyap S, et al. Bone marrow aspirations and lumbar punctures in retinoblastoma at diagnosis; correlation with IRSS staging[J/OL]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33 (5) : e182–e185 [2025-02-02]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21364467>. DOI: 10. 1097/MPH. 0b013e3182103f5c.
- [16] Liu H, Liu Y, Chen Y, et al. Detection of parotid metastasis from retinoblastoma by 18F-FDG PET/CT scan[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagin Mol (Engl Ed)*, 2022, 41 Suppl 1 : S8–S9. DOI: 10. 1016/j. remnie. 2021. 03. 015.
- [17] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组. 中国单侧眼内视网膜母细胞瘤诊疗专家共识 (2019 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55 (4) : 250–254. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2019. 04. 003.
- [18] Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success[J]. *Ophthalmology*, 2006, 113 (12) : 2276–2280. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2006. 06. 018.
- [19] Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 47 (6) : 801–805. DOI: 10. 1002/pbc. 20606.
- [20] Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma; a 2020 review[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2020, 68 (11) : 2356–2365. DOI: 10. 4103/ijo. IJO_721_20.
- [21] Shahsavari M, Mashayekhi A. Pharmacotherapy for retinoblastoma[J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2009, 4 (3) : 169–173.
- [22] Cancela MB, Zugbi S, Winter U, et al. A decision process for drug discovery in retinoblastoma[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39 (2) : 426–441. DOI: 10. 1007/s10637-020-01030-0.
- [23] Wyse E, Handa JT, Friedman AD, et al. A review of the literature for intra-arterial chemotherapy used to treat retinoblastoma[J]. *Pediatr Radiol*, 2016, 46 (9) : 1223–1233. DOI: 10. 1007/s00247-016-3554-6.
- [24] Shields CL, Jorge R, Say EA, et al. Unilateral retinoblastoma managed with intravenous chemotherapy versus intra-arterial chemotherapy. outcomes based on the International Classification of Retinoblastoma[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2016, 5 (2) : 97–103. DOI: 10. 1097/APO. 0000000000000172.
- [25] Zhao X, Yu X, Zhang X, et al. Retrospective analysis of primarily treated group D retinoblastoma[J]. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15 (8) : 1292–1297.
- [26] Shields CL, Manjandavida FP, Arepalli S, et al. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: preliminary results[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132 (3) : 319–325. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2013. 7666.
- [27] Kim JY, Park Y. Treatment of Retinoblastoma; The Role of External Beam Radiotherapy[J]. *Yonsei Med J*, 2015, 56 (6) : 1478–1491. DOI: 10. 3349/ymj. 2015. 56. 6. 1478.
- [28] Karp LA, Streeter BW, Cogan DG. Radiation-induced atrophy of the Meibomian gland[J]. *Arch Ophthalmol*, 1979, 97 (2) : 303–305. DOI: 10. 1001/archophth. 1979. 01020010155013.
- [29] Shields CL, Shields JA, De Potter P, et al. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment[J]. *Ophthalmology*, 1993, 100 (2) : 216–224. DOI: 10. 1016/s0161-6420(93) 31667-2.
- [30] Dasgupta D, Das K, Singh R. Rehabilitation of an ocular defect with intraorbital implant and custom-made prosthesis using digital photography and gridded spectacle[J]. *J Indian Prosthodont Soc*, 2019, 19 (3) : 266–271. DOI: 10. 4103/jips. jips_226_18.
- [31] Li L, He T, Su Y, et al. The results of pars plana vitrectomy in the treatment of intraocular retinoblastoma; a retrospective study and literature review[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211048634. DOI: 10. 1177/15330338211048634.
- [32] Li L, He T, Su Y, et al. The results of pars plana vitrectomy in the treatment of intraocular retinoblastoma; a retrospective study and literature review[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211048634. DOI: 10. 1177/15330338211048634.
- [33] Paez-Escamilla M, Bagheri N, Teira LE, et al. Intracameral topotecan hydrochloride for anterior chamber seeding of retinoblastoma[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135 (12) : 1453–1454. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2017. 4603.
- [34] Shields CL, Lally SE, Leahey AM, et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, pericocular, and intravitreal chemotherapy[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014, 25 (5) : 374–385. DOI: 10. 1097/ICU. 0000000000000091.
- [35] Abramson DH, Scheffer AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma; technique and predictors of success[J]. *Ophthalmology*, 2004, 111 (5) : 984–991. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2003. 08. 035.
- [36] Temming P, Viehmann A, Biewald E, et al. Sporadic unilateral retinoblastoma or first sign of bilateral disease? [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97 (4) : 475–480. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2012-302666.
- [37] Haik BG, Dunleavy SA, Cooke C, et al. Retinoblastoma with anterior chamber extension[J]. *Ophthalmology*, 1987, 94 (4) : 367–370. DOI: 10. 1016/s0161-6420(87) 33437-2.
- [38] Kaliki S, Shields CL, Eagle RC Jr, et al. High-risk intraocular retinoblastoma; comparison between Asian Indians and Americans from two major referral centers[J]. *Retina*, 2018, 38 (10) : 2023–2029. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001816.
- [39] 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. 中国视网膜母细胞瘤诊断和治疗指南 (2019 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55 (10) : 726–738. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2019. 10. 003.

(收稿日期: 2025-02-12 修回日期: 2025-09-06)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

