

视网膜母细胞瘤

名誉主编

樊代明

主 编

范先群

副主编

贾仁兵 黄东生 赵军阳

秘书组

徐晓芳 文旭洋 韩艳萍 冯伊怡 何晓雨

罗颖秀

通讯作者

范先群

编 委 (姓氏笔画排序)

卜战云	万伍卿	于 洁	马建民	马晓莉
马晓萍	文旭洋	方拥军	王一卓	王大庆
王 丽	王建仓	王 峰	王富华	王殿强
王 毅	王耀华	冯 晨	卢 苇	卢跃兵
卢 蓉	史季桐	叶 娟	田彦杰	白 萍
乔丽珊	任彦新	刘小伟	刘历东	刘立民
刘 伟	刘 炜	刘洪雷	刘 荣	刘爱国
刘银萍	孙丰源	孙先桃	孙 红	刘安宁
江 莲	汤永民	许育新	闫希冬	闫 杰
何为民	吴国海	吴 畏	吴 桐	宋 欣
张 伟	张伟令	张伟敏	张诚玥	张 积
张艳飞	张 谊	张 萌	张 靖	张 黎
张冀鸢	张 燕	李冬梅	李光宇	李凯军
李养军	李海燕	李 彬	李 鸿	杜 伟
杨文利	杨文慧	杨华胜	杨新吉	杨滨滨
汪朝阳	肖亦爽	肖 娟	苏 雁	苏 颖
辛向阳	邱晓荣	邵 庆	邵静波	陆琳娜
陈 宏	陈志钧	陈琳琳	陈 辉	陈 樱
周吉超	季迅达	林 明	武 犁	罗学群
罗 鑫	范佳燕	金 眉	姜利斌	柯 敏
胡慧敏	贺湘玲	赵卫红	赵月皎	赵 红
赵红姝	钟 蕾	项道满	项 楠	唐东润
唐 松	徐忠金	徐晓军	徐晓芳	秦 伟
袁洪峰	袁晓军	贾力蕴	贾海威	郭 庆
项晓琳	高怡瑾	高 举	屠永芳	崔红光
常 健	梁建宏	章余兰	程金伟	葛 心
蒋马伟	韩明磊	廖洪斐	熊 炜	谭 佳
鲜军舫	黎 阳	薛尚才	薛 康	魏文斌
魏 菁				

第一章

视网膜母细胞瘤病因和发病机制

视网膜母细胞瘤（Retinoblastoma, RB）是儿童最常见的原发性眼内恶性肿瘤，主要由RB1双等位基因失活所致。RB1基因定位于染色体13q长臂1区4带，是人类分离、克隆的第一个抑癌基因。RB1基因编码蛋白（retinoblastoma protein, pRB）含928个氨基酸残基，位于细胞核内，是重要的细胞周期调节因子，参与细胞的生长分化。pRB磷酸化在E2F调控的细胞周期中起负调节作用，当RB1基因丧失功能或先天性缺失，pRB表达异常，细胞周期过度激活，视网膜细胞异常增殖，促进RB形成。

除RB1基因突变，MYCN拷贝数扩增也较为常见。RB患者常合并大片段染色体结构变异，如染色体1q32、2p24、6p22、13q以及16q22-24异常，其中获得性1q32最常见。环境、感染等其他因素也与RB有关，如放射暴露、高龄双亲、母亲人类乳头状病毒感染、高龄双亲、体外受精等。

近年来研究发现，表观遗传调控也在RB发生中发挥重要作用。酪氨酸激酶（Spleen tyrosine kinase, SYK）启动子区缺失DNA甲基化修饰，可激活SYK表达，促进RB恶性增殖。RB患者中RB1基因上游常出现染色体构象因子CTCF结合区域突变，说明CTCF介导的染色体高级构象也参与RB1基因调控。RB中Chr12p13.32区域染色体异常激活，促进癌基因lncGAU1表达，进而促进肿瘤细胞的增殖和成瘤能力。多表观遗传药物，例如组蛋白去乙酰化酶抑制剂、H3K27组蛋白三甲基化抑制剂GSK126等，均可特异抑制RB细胞增殖，是临床治疗的潜在靶点。这些发现说明，RB发生过程复杂，需要遗传和表观遗传调控的协同参与。

第二章

RB 检查和诊断

第一节 RB 临床表现

1 症状

瞳孔区发白（白瞳症）是RB最典型的症状，见于60%以上患者，症状出现时间取决于肿瘤位置和大小。当肿瘤累及黄斑，中心视力丧失，患者可出现知觉性斜视，见于约20%患者。较大年龄患者会主诉视力下降、眼前黑影等症状。当肿瘤未得到及时干预治疗，病情进展，出现青光眼、眼眶蜂窝织炎，患者表现为眼红、眼痛。三侧性RB患者可出现头痛、呕吐、发热、癫痫等表现。

2 体征

眼底检查是诊断RB的主要手段。提倡利用数字化广域眼底成像系统结合巩膜压迫检查，不仅可以提供清晰的眼底图片，有利于RB诊断和分期，也是评判疗效，判断预后的依据。RB主要有以下六种生长方式：①外生型，肿瘤由视网膜外核层向视网膜下间隙深层生长，进入视网膜神经上皮和色素上皮之间，可见散在或孤立的边界不清的白色病灶，常伴视网膜下积液或种植，导致视网膜脱离。早期视网膜脱离范围较局限，与肿瘤位置有关，随肿瘤增大，可形成完全性脱离，严重时视网膜可与晶体相接触。②内生型，肿瘤由视网膜内核层向内生长，突向玻璃体腔，呈扁平透明或淡白色，肿瘤表面视网膜血管扩张、出血。因肿瘤浸润内界膜和玻璃体，可出现玻璃体内种植，肿瘤基底部牵引性玻璃体后脱离，可出现玻璃体后种植。③混合型，兼具内生型和外生型RB特点，该型是晚期RB的特点，通常肿瘤突破RPE层和Bruch膜，与脉络膜浸润有关。④空腔型，肿瘤内假性囊肿样的灰色透明腔形成，常见于治疗减容后的瘤体。⑤弥漫浸润型，肿瘤细胞浸润视网膜，肿瘤向水平方向弥漫性生长，瘤体一般无钙化；该型很罕见，早期易漏诊，平均初诊年龄偏大（5.7

岁), 症状以视力下降、眼红和白内障多见。⑥弥漫性前部 RB, 是非常罕见的类型, 表现为仅有前房肿瘤细胞浸润而无视网膜或玻璃体受累, 也可以表现为锯齿缘附近病灶, 常伴有玻璃体种植; 这类患者初诊年龄偏晚, 平均 6.4 岁。

3 转移

RB 若未得到及时干预治疗, 可发生眼外侵犯和远处转移, 是 RB 的主要死因。最常受累的部位是中枢神经系统, 肿瘤通过视神经或蛛网膜下腔直接蔓延, 或通过血液传播至脑实质或脊椎旁, 患者常因颅内压升高出现头痛、呕吐、视力模糊及局灶性神经系统体征。其次是骨转移, 常表现为长骨疼痛或明显肿块, 面部骨骼也可能会累及。

第二节 RB 辅助检查

1 B 超检查

可探及玻璃体腔内一个或数个强弱不等回声光团, 与眼球壁相连, 晚期肿瘤充满玻璃体腔, 60%~80% 患者伴有高反射声影, 为钙化灶表现。少数肿瘤因生长过快, 瘤体中央发生坏死液化, B 超表现为低反射, 光点强弱不等, 分布不均, 甚至有囊性区存在。对弥漫型肿瘤, 超声显示视网膜表面不规则增厚, 无钙化。若 B 超显示视神经增粗, 眶内出现形态不规则低回声区, 并与眼内光团相连接, 提示肿瘤通过视神经途径突破眼球壁, 向眶内侵犯。

2 CT 检查

CT 可全面了解肿瘤数目、大小、位置以及和视神经的关系。RB 在 CT 上表现为眼球内高密度肿块, 80% 左右可有钙化斑。若肿瘤浸润视神经, 可见视神经增粗。当肿瘤经巩膜向眶内蔓延, 眼眶 CT 表现为眼球高密度不规则影并向眶内蔓延。

CT 所见预后较差的高风险因素及评估要点: A. 肿瘤突破巩膜累及眼球外: ①眼球壁不连续; ②眼球形态不规则; ③眼球外可见软组织影与眼内肿块相连。B. 肿瘤累及视神经: ①肿瘤累及视乳头; ②视神经增粗和 (或) 强化。C. 肿瘤累及眼前节结构: 肿瘤向前突入前房, 部分包绕晶状体, 晶状体移位。肿瘤累及颅内: ①肿瘤沿视神经蔓延入颅; ②鞍区或鞍旁可见软组织肿块。

3 MRI 检查

RB 在 MRI 上表现为眼球内异常软组织不均匀信号。T1WI 呈低或中等信号, 在

T2WI图像上呈中等或高信号，增强后呈不均匀强化。瘤体钙化较多时，病灶内可见长T1、短T2信号。部分患者可伴视网膜脱离，呈弧线形或尖端连于视盘的“V”字形或新月形影，因富含蛋白质T1WI信号高于玻璃体。增强MRI是目前评估RB是否向眼球外蔓延的最好方法，可清晰显示视神经及颅内受侵犯情况，并可早期显示视神经增粗、浸润，增强后显著强化。

MRI所见预后较差的高风险因素及评估要点：①肿瘤侵犯眼前节结构：睫状体局限性增厚或结节状改变；晶状体受压移位或变形；虹膜局限性增厚或结节状改变；肿瘤突入前房。②肿瘤侵犯巩膜：眼球壁不光滑；巩膜低信号环局部中断，为肿瘤取代；肿物突入眼眶。③肿瘤侵犯脉络膜：脉络膜强化程度局限性减低；脉络膜局灶性增厚或呈结节状改变。④玻璃体种植：玻璃体内不规则病变周围可见小簇状结节，与玻璃体信号相比，T1WI呈略高信号、T2WI呈略低信号；增强后轻到中度强化。⑤肿瘤侵犯视神经：肿瘤与视乳头分界不清；视神经增粗并强化；视神经未增粗，但视神经局灶性强化的长度 ≥ 3 mm；视神经鞘增厚并强化。

4 超声生物显微镜检查

超声生物显微镜（ultrasonic biomicroscopy, UBM）检查适用于视网膜边缘或锯齿缘前RB，尤其弥漫性前部RB。UBM可显示睫状体、悬韧带和前段玻璃体等结构，评估肿瘤生长位置，大小、数量以及是否向眼前节蔓延。

5 腰穿检查

RB可沿视神经侵犯至颅内导致脑脊液播散，建议对以下患者行腰穿检查，排除脑脊液播散：①CT、MRI等影像学检查提示不排除侵犯球外视神经或视神经内弥漫性生长的RB患儿；②明确眼外期、远处转移期患儿；③眼球摘除后病理提示至少具备2个危险因素。

6 骨穿检查

反复复发或晚期RB患儿，尤其是眼外期、远处转移期RB患儿应明确是否存在骨髓侵犯，建议行骨髓穿刺行细胞学检查。

7 病理检查

组织病理学检查仍是诊断RB的金标准，规范化的病理诊断十分重要。在取材时，要选取具有完整眼球壁组织的环状眼球组织，包括有视盘、筛板、筛板后视神经及全部眼球组织，同时应切取视神经手术切除断端进行切片制作。完整的病理诊断信息应包括肿瘤性质、分化程度、肿瘤累及的范围和大小、是否侵犯视盘、筛板

及筛板后视神经；视神经切除断端及鞘间隙受累情况、是否侵犯脉络膜及侵犯范围和长度、巩膜导水管受累情况、视网膜色素上皮的连续性、前房受累情况、虹膜表面有无新生血管膜形成等。

根据肿瘤分化程度，光镜下 RB 分为未分化型与分化型。未分化型占绝大多数，肿瘤组织由大片紧密排列的核深染、胞浆稀少的小圆细胞构成，细胞异型性明显，染色质细腻，核仁不明显，核分裂象多见，肿瘤细胞常呈现围绕血管腔排列的生长方式，表现为假菊形团样，并可见团状、巢状结构。瘤体内血管虽较丰富，仍不能满足肿瘤快速生长的需要，因此，肿瘤组织中常出现大片坏死灶，伴有渗出或出血，可见不规则斑片状钙化灶。分化型 RB 的特征性形态学改变是在肿瘤组织中出现 F-W (Flexner-Wintersteiner Rosette) 菊形团，由核位于周边、细胞浆伸向腔内方向排列整齐的数个及十余个肿瘤细胞围绕而成，中心有一小空腔，此外亦可见 H-W 菊形团 (Homer-Wright Rosette)。肿瘤细胞可表达 NSE、SYN、S-100、GFAP、Neuron、CD56、MBP、Leu7 等，具有视网膜视感细胞分化的肿瘤细胞还可表达视网膜结合蛋白、锥体视蛋白、视网膜视杆蛋白、MLGAPC 等特异性标记物，此外，Ki-67 往往呈高表达。

以下情况视为病理学高危因素：①肿瘤侵犯穿过筛板，伴有或不伴有脉络膜侵犯；②肿瘤侵犯大范围脉络膜（范围直径 $\geq 3\text{mm}$ ）；③肿瘤侵犯巩膜；④肿瘤侵犯眼前节（前房、角膜、虹膜、睫状体）；⑤肿瘤侵犯球后视神经，甚至累及视神经切除断端。

8 基因检查

RB 患者中，遗传型约占 35%~45%，为常染色体显性遗传，以下人群建议行 RB1 基因突变检测，首选二代测序。①先证者：对于眼球摘除患者，采用肿瘤组织及外周血液进行基因检测。对于未行眼球摘除患者，采用外周血液进行基因检测，如果后期能够获得组织标本，应对肿瘤组织进行基因检测。②染色体 13q14 缺失的患者：如果医生在其他诊疗过程中发现有染色体 13q14 缺失的患者，应建议其行眼科检查和 RB1 基因检测。③已知家族中存在 RB1 基因突变：所有存在患病风险的家族成员均应进行基因检测及眼科检查。④无 RB 家族史或者无法确定家族中是否存在 RB1 基因突变：患者及父母行基因检测，患者采用外周血或者肿瘤组织进行检测，父母采用外周血检测。如果父母中发现 RB1 基因突变，应对其进行相关眼科检查并定期随访，还应对存在患病风险的家族成员进行基因检测及眼科检查。

第三节 RB 分期

最初根据临床演变过程将 RB 分为眼内期、青光眼期、眼外期、全身转移期。1963 年，Reese 和 Ellsworth 根据肿瘤位置、数量、大小将 RB 分为五大组，十亚组，简称 R-E 分期。随着 RB 治疗模式逐渐从“保生命”到“保生命、保眼球、保视力”的转变，2005 年 Linn 等、2006 年 Shields 等先后提出了眼内期 RB 国际分期（international intraocular retinoblastoma classification，IIRC），分别称为洛杉矶儿童医院版和费城版（表 11-2-1），这两版分期均将眼内期 RB 分为 A-E 共 5 期，主要区别是对 E 期的定义略微有差异，IIRC 分期对眼内期 RB 化疗和局部治疗方法选择，以及判断预后有很大帮助。

表 11-2-1 眼内期 RB 国际分期（IIRC）

	洛杉矶儿童医院版	费城版
A 期	肿瘤最大直径≤3 mm； 肿瘤与黄斑距离>3mm 与视乳头距离>1.5mm； 没有玻璃体或视网膜下的种植	肿瘤最大直径≤3 mm
B 期	无玻璃体和网膜下播散病灶； 不包括 A 期大小和位置的肿瘤； 视网膜下积液与肿瘤边缘距离<5mm	肿瘤最大直径>3 mm，或 与黄斑距离 ≤ 3mm； 与视乳头距离≤1.5mm； 视网膜下积液与肿瘤边缘距离≤3mm
C 期	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	肿瘤伴有： 视网膜下种植距离肿瘤≤3mm； 玻璃体腔种植距离肿瘤≤3mm； 视网膜下种植和玻璃体腔种植均距离肿瘤≤3mm
D 期	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； 视网膜下种植呈板块状； 视网膜脱离范围超过 1 个象限	肿瘤伴有： 视网膜下种植距离肿瘤>3mm； 玻璃体腔种植距离肿瘤>3mm； 视网膜下种植和玻璃体腔种植均距离肿瘤>3mm
E 期	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； 弥漫浸润型视网膜母细胞瘤； 眼球癆	肿瘤>50% 眼球体积，或 新生血管性青光眼； 前房、玻璃体或视网膜下出血导致屈光间质混浊； 肿瘤侵犯筛板后视神经、脉络膜（>2mm 范围）、巩膜、前房

2017 年美国 AJCC 颁布第 8 版 RB 的 TNMH 分期，不仅包含了 RB 眼内、眼外和病理表现，还首次将遗传特征纳入分期（表 11-2-2）。

表 11-2-2 RB TNMH 分期（第 8 版）

临床定义（cTNM）		
分类	亚类	肿瘤表现
cTX		肿瘤无法评估
cT0		无肿瘤存在证据
cT1		视网膜内肿瘤，视网膜下液距离瘤体基底部≤5mm
	cT1a	肿瘤直径≤3mm 且距离黄斑、视乳头>1.5mm
	cT1b	肿瘤直径>3mm 或距离黄斑、视乳头<1.5mm
cT2		眼内肿瘤伴视网膜脱离，玻璃体种植或视网膜下种植
	cT2a	视网膜下液距离瘤体基底部>5mm
	cT2b	肿瘤伴玻璃体种植或视网膜下种植
cT3		眼内进展期肿瘤
	cT3a	眼球萎缩
	cT3b	肿瘤侵犯睫状体平坦部，睫状体，晶状体，悬韧带，虹膜或前房
	cT3c	眼压升高伴虹膜新生血管和/或牛眼
	cT3d	前房出血和/或大量玻璃体出血
	cT3e	无菌性眼眶蜂窝织炎
cT4		眼外肿瘤侵犯眼眶，包括视神经
	cT4a	影像学证据显示球后视神经受累，或视神经增粗，或眶内组织受累
	cT4b	临床检查发现明显眼球突出和/或眶内肿块
cNx		区域淋巴结情况无法评估
cN0		未发现淋巴结转移
cN1		局部淋巴结（耳前，颌下和颈部）受累
cM0		无颅内或远处转移的症状
cM1		远处转移但没有显微镜检查结果确认
	cM1a	基于临床或影像学检查，肿瘤转移至远处（骨髓、肝脏等）
	cM1b	影像学检查，肿瘤转移至中枢神经系统，但不包括三侧性 RB
pM1		有组织病理学证据的远处转移
	pM1a	组织病理学证实肿瘤转移至远处（骨髓、肝脏或其他）
	pM1b	组织病理学证实肿瘤转移至脑脊液或中枢神经
H		遗传特征
HX		RB1 基因突变情况未知或证据不足
H0		血液监测等位 RB1 基因正常
H1		双眼视网膜母细胞瘤，三侧性视网膜母细胞瘤，视网膜母细胞瘤阳性家族史，RB1 基因突变
病理定义（pTNM）		
pTX		肿瘤无法评估
pT0		无肿瘤存在证据
pT1		眼内肿瘤无任何局部浸润或局灶性脉络膜浸润或视神经筛板前、筛板受累
pT2		眼内肿瘤伴局部浸润
	pT2a	局灶性脉络膜浸润或视神经筛板前、筛板受累
	pT2b	肿瘤侵犯虹膜基质和/或小梁网和/或 Schlemm's 管
pT3		眼内肿瘤伴明显局部浸润

续表

病理定义 (pTNM)		
	pT3a	脉络膜大范围浸润 (最大直径>3mm, 或多灶性脉络膜受累总计直径>3mm 或任何范围全层脉络膜受累)
	pT3b	视神经筛板后侵犯, 但不累及视神经断端
	pT3c	巩膜内 2/3 侵犯
	pT3d	涉及到巩膜外 1/3 的全层浸润和/或侵犯集液管
pT4		眼外肿瘤的证据: 视神经断端肿瘤阳性; 肿瘤侵犯视神经周围脑膜间隙; 巩膜全层浸润, 邻近脂肪组织、眼外肌、骨骼、结膜或眼睑受累

在 RB 治疗过程中, 复发是临床难题之一。复发肿瘤不仅可累及视网膜或葡萄膜, 也可以是独立的播散病灶。2019 年 Munier FL 提出复发性 RB 分期, 为复发肿瘤建立治疗方案、理解疗效、评估预后提供了依据 (表 11-2-3)。

表 11-2-3 RB 复发分期 (RSU-分期)

分类	亚类	肿瘤表现
RXc		由于屈光间质混浊, 无法评估是否有视网膜复发
R0		无视网膜复发
R1		视网膜内复发
	R1a	局灶性 (可用于局部治疗, 包括近距离放疗) 视网膜复发, 距离中心凹> 3mm 和视乳头> 1.5mm
	R1b	弥漫性视网膜复发 (任何非局灶性视网膜复发) 或任何视网膜复发邻近中心凹≤3 mm 或视乳头≤1.5mm
SX		由于屈光间质混浊, 无法评估是否有播种
S0		无播散性复发
S1		视网膜下播散复发
	S1x	由于屈光间质混浊, 无法评估视网膜下播散
		局灶性视网膜下播散≤1 象限, 至少距离中心凹> 3mm 和视乳头> 1.5mm
	S1a	局灶性视网膜下播散≤1 象限, 至少距离中心凹> 3mm 和视乳头> 1.5mm
	S1b	弥漫性视网膜下播散>1 象限或任何视网膜下播散, 邻近中心凹≤3 mm 和/或视乳头≤1.5mm
S2		玻璃体内播散复发
	S2x	由于屈光间质混浊, 无法评估玻璃体内播散
	S2a	局灶性玻璃体和/或玻璃体后播散, 距离视网膜肿瘤≤3mm
	S2b	弥漫性玻璃体和/或玻璃体后播散, (任何非局灶性玻璃体和/或玻璃体后播散)
S3		房水播散复发
UX		由于屈光间质混浊且无 UBM/MRI 检查, 无法评估葡萄膜复发
U0		无葡萄膜复发
U1		脉络膜复发
	U1a	局灶性脉络膜复发 (最大直径≤3mm)
	U1b	大范围脉络膜复发 (最大直径>3mm)
U2 (x)		睫状体内复发 (x =受累及的范围钟点数)
U3		虹膜复发

R (Retina), 表示肿瘤累及视网膜情况; S (Seeding) 表示肿瘤视网膜外种植情况; U (Uveal involvement) 表示肿瘤侵犯葡萄膜情况

第四节 RB 鉴别诊断

常见需要鉴别的疾病包括：Coats 病、早产儿视网膜病变、永存原始玻璃体增生症和眼内炎等。

1 外层渗出性视网膜病变（Coats 病）

多发生在男性儿童，常 10 岁前发病，一般为单眼受累。Coats 病病程缓慢，呈进行性，早期不易察觉，直到视力显著减退，出现白瞳症或知觉性斜视时才被注意。Coats 病以视网膜血管异常扩张和视网膜内外层渗出为特征：血管扩张多见于网膜周边，呈梭形或球形扩张，扭结状或花圈状卷曲；视网膜下大量白色或黄白色渗出，表面有成簇的胆固醇结晶和色素沉着。晚期可出现玻璃体机化增殖并发广泛视网膜脱离。

2 永存原始玻璃体增生症（persistent hyperplastic primary vitreous, PHPV）

是一种先天眼部异常，为胚胎期原始玻璃体未能正常消退所致。常为单眼、足月产儿，因晶状体后方增殖形成纤维血管团块表现为白瞳症，患者常同时伴有小眼球、小角膜、浅前房、小晶状体。眼部 B 超检查可见特征性改变：与晶状体后部相连的锥形光团呈漏斗状，尖端与视乳头衔接。彩色多普勒可探及玻璃体腔内条索状回声，并伴血流信号。

3 早产儿视网膜病变（Retinopathy of prematurity, ROP）

为未发育成熟的视网膜血管系统在缺氧等因素刺激下出现反应性增殖病变，导致视网膜脱离、纤维化。危险因素主要包括早产、低出生体重、吸氧尤其孕期小于 32 周的早产儿和出生体重小于 1500 克的低体重儿，多为双眼发病。

4 家族性渗出性视网膜病变（familial exudative vitreoretinopathy, FE-VER）

以周边视网膜血管发育异常或不发育为特征的遗传性视网膜血管疾病，常同时侵犯双眼，眼底改变与早产儿视网膜病变酷似，但本病发生于足月顺产新生儿，无吸氧史，且多数有常染色体显性遗传的家族史。FEVR 临床表现多样，同一家系不同成员症状也不尽相同，严重受累者于婴儿期就表现出重度视力障碍，伴眼球震颤、小眼球、白内障等症状，而轻症患者可仅有轻度视力障碍，或完全无症状，仅眼底检查时发现周边视网膜有典型病变。

5 眼内炎

由病原微生物感染累及玻璃体、睫状体、视网膜及脉络膜所致，分外源性眼内炎和内源性眼内炎，儿童感染性眼内炎主要见于外伤。常因患儿表达能力差，发现不及时，导致严重后果。当患者玻璃体脓肿在瞳孔中呈现黄色反射，易和RB混淆，患者常出现眼红、眼痛、严重眼部刺激症状和眼睑水肿痉挛等。外伤史，分泌物和眼内液病原菌检查可鉴别诊断。

第三章

RB 治疗

RB 治疗首要目标是保生命，在保证生命安全前提下，最大限度保存眼球和有用视力。治疗需多学科整合诊治（MDT to HIM）参与，包括眼科、儿科、介入科、放疗科、放射科、病理科，以及心理、康复等科。RB 治疗方法包括化疗（经静脉化疗、经动脉化疗）、局部治疗（激光治疗、冷冻治疗、玻璃体注射化疗、经瞳孔热疗、前房注射化疗、眼周注射化疗和巩膜敷贴放疗）、放疗和手术治疗（经玻璃体肿瘤切除、眼球摘除、眼眶内容剜除）。

第一节 眼内期 RB 治疗

1 经静脉化疗（Intra-venous chemotherapy, IVC）

适于 B 期、C 期、D 期、E 期患者减容化疗或眼球摘除术后辅助化疗。目前国际上最常用的是卡铂（Carboplatin），依托泊苷（Etoposide）和长春新碱（Vincristine）三联整合用药，称为 CEV 方案。具体剂量：卡铂 $560\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注，小于 36 个月龄病人，药量为每公斤体重 18.6 毫克，静脉滴注时间超过 60 分钟，每个化疗周期首日使用；依托泊苷 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注，小于 36 个月龄病人，药量为每公斤体重 5 毫克，静脉滴注时间 60 分钟，每个化疗周期首日和次日使用；长春新碱 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ ，小于 36 个月龄病人，药量为每公斤体重 0.05 毫克，最大剂量不超过 2 毫克，静脉滴注时间超过 15 分钟，每个化疗周期首日使用。每 4 周一个化疗周期，一般 6 个疗程。

2 经动脉介入化疗（Intra-arterial chemotherapy, IAC）

主要用于单眼进展期 RB。双眼患者或单眼非进展期，提倡首先给予经静脉化疗。常用技术路径包括眼动脉超选择插管、颈内动脉球囊扩张和颈外动脉旁路插管等。药物主要包括美法仑、卡铂和拓扑替康，根据具体情况选择 2-3 种药物整合使用。美

法伦每疗程用量 ≤ 0.5 mg/kg, 单眼最大剂量不超过 7.5 mg; 卡铂每疗程用量 20~60 mg; 拓扑替康每疗程用量 0.5~1.5 mg。对原发肿瘤, 化疗周期常为 2~4 个周期, 每周期间隔 3~4 周。

3 局部治疗

除 A 期和极少数 B 期患者, 局部治疗作为单一治疗方法很难完全控制肿瘤, 常作为化疗的辅助或补充治疗。

3.1 激光治疗

适用于后极部、赤道部直径或厚度 < 3 mm 的小肿瘤; 视网膜表面、视网膜下或脉络膜种植; 大肿瘤化疗后体积缩小的病灶。

治疗前充分散大瞳孔, 通过头戴式间接眼底镜经瞳孔沿瘤周做 2~3 排激光, 以三级光斑为宜, 形成完整包围, 切断肿瘤供养血管; 或直接光凝肿瘤病灶, 光斑反应为强白色的四级光斑为宜, 2~4 周后视光斑状态可重复激光治疗。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, 应用更广泛。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。建议采用热疗模式, 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, 以达到更佳治疗效果。

3.2 冷冻治疗

适用于赤道部以前、周边视网膜尤其是锯齿缘附近直径或厚度 < 3 mm 的小肿瘤, 对赤道后部、后极部肿瘤, 可剪开球结膜将冷冻探头置于 Tenon 囊下间隙进行操作。

全麻下在双目间接检眼镜直视下或使用眼底照相机探头直接定位, 用冷冻头把瘤体顶起开始冷冻, 待冰球将肿瘤完全包裹后开始计时, 至少持续 30 秒到 1 分钟, 然后停止冷冻, 迅速用生理盐水或灭菌用水滴在冷冻探头周围, 使冰晶快速融化, 完全解冻后如此反复冻融 3 次。2~4 周后可重复治疗。

3.3 经瞳孔热疗 (transpupillary thermotherapy, TTT)

适于肿瘤直径或厚度 < 3 mm 的小肿瘤; 化疗后体积缩小的大肿瘤; 位于后极部、赤道部的肿瘤; 视网膜表面、视网膜下、脉络膜种植灶, 该治疗对视力影响小, 尤其适合黄斑部和视盘处的肿瘤。

常采用波长 810 nm 的半导体红外线激光, 采用低强度, 大光斑 (2~3 mm), 长时间照射 (5~30 min) 模式, 根据肿瘤大小需调整治疗能量和时间, 将肿瘤加热至灰白或表面微出血。治疗间隔时间为 2~4 周。

3.4 玻璃体腔注射化疗

适用于伴玻璃体腔种植而眼内原发病灶稳定的患者。

广泛玻璃体种植是 RB 的高危因素, 预后差。由于玻璃体缺乏血管, 药物能达到

玻璃体的有效药物浓度低，药物生物利用度低。将药物直接注射至玻璃体腔，可有效提高药物浓度，增强疗效。

治疗前应排除玻璃体出血、炎症等非种植引起的玻璃体混浊，行UBM检查确定进针位置无实体肿瘤占位、视网膜脱离等。显微镜下或双目间接检眼镜下使用30G针在距离角膜缘2.0~3.5mm（不同年龄距离不同）进针，镜下见到针头位于玻璃体中心且不要接触实体肿瘤、玻璃体种植灶或脱离的视网膜，推注美法伦20~30ug；推药结束拔针前，用冷冻头在进针部位连续冻融3次，逐渐撤出穿刺针；用两把镊子轻轻向各个方向摇晃眼球，使药物在玻璃体腔分布均匀；涂抗生素眼膏，包眼。

3.5 前房注射化疗

前房种植在IIRC分期中属于E期，是高危因素之一。前房内难以达到有效药物浓度，前房中的瘤细胞在低氧环境下对放射不敏感，因此前房种植的治疗非常困难。近年来有学者尝试用前房注射化疗治疗前房种植并取得较好效果。

首先确定是RB引起的前房种植，而非其他原因如炎症、虹膜脱色素、其他类型肿瘤（虹膜囊肿、髓上皮瘤等），并经过其他保守治疗无效，才给予前房注射化疗。显微镜下使用30G针于透明角膜缘进针，在前房及虹膜根部推注美法伦3~15ug；拔针前用冷冻头在进针部位连续冻融3次，涂抗生素眼膏包眼。

3.6 眼周注射化疗

眼周注射化疗包括结膜下、筋膜下及球后注射化疗，主要是作为全身静脉化疗的辅助治疗，有时用来治疗肿瘤局部复发或肿瘤种植。主要适于双眼患者尤其是D、E期晚期患者；局部肿瘤复发或种植者。标记进针位置，消毒后使用27G针头将配制好的卡铂（14~20mg）或者拓扑替康（0.09~0.27 mg/kg）注入，拔出针头后，立即用棉棒压迫进针部位。

3.7 巩膜敷贴放疗

主要用于其他治疗方法保眼失败、残余有活性肿瘤或反复复发肿瘤。也可用于无玻璃体种植或局限玻璃体种植，并且种植距离肿瘤<2mm；距视盘或中央凹>3 mm的肿瘤。

计算好放射剂量，剪开球结膜，定位并标记肿瘤位置，预置板层巩膜缝线，植入带有放射活性的敷贴器，缝于巩膜表面，缝合结膜，1周左右取出敷贴器。

4 手术治疗

4.1 经玻璃体肿瘤切除术

适于其他保眼治疗无效，且具有保眼治疗适应证的患者，尤其是患眼为独眼。该手术方法要严格把握适应证，术中建议灌注美法伦，维持玻璃体腔有效药物浓度，术中尽量减少器械交换。术毕通道口结膜下注射美法伦，术后给予全身静脉化疗，

降低局部蔓延或全身转移风险。

4.2 眼球摘除术

4.2.1 适应证

(1) 存在临床高危因素的眼内肿瘤，如青光眼、眶蜂窝组织炎、眼内大量积血等，保留眼球增加播散转移风险。

(2) 眼部增强MRI检查显示肿瘤很可能侵犯视神经、脉络膜、巩膜。

(4) 眼内复发性肿瘤，其他保守治疗方法无效。

(5) 屈光间质混浊无法进行眼底检查，经评估后转移风险较大。

4.2.2 手术注意事项

(1) 剪断的视神经长度最好在15 mm以上，最短不少于10 mm。

(2) I期还是II期植入眼座尚未达成共识。

(3) 术后根据病理检查，如有病理高危因素，要行静脉化疗或联合放疗的整合治疗。

第二节 眼外期RB治疗

若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，则为眼外期RB。关于眼外期RB的治疗，目前国际上尚无统一方案，常需手术（眼眶内容部分或全部剜除术）、化疗（经静脉化疗、眶内注射化疗）和放疗（外放疗）相结合的整合治疗。

1 眼眶内容摘除术

适应证：肿瘤累及视神经眶内段、突破眼球浸润至眼眶周围组织。手术步骤如下。

(1) 皮肤切开：如果肿瘤未侵犯眼睑，保留眼睑皮肤，自上睑睫毛上2mm和下睑睫毛下2mm切开眼睑皮肤。如果肿瘤累及到眼睑，则切除眼睑皮肤。沿眼轮匝肌后面向四周分离到眶缘位置，暴露骨膜，分离至眶尖。分离内侧时，注意勿使筛骨纸板破裂。

(2) 眼眶内容摘除：眼眶内容充分游离后，沿骨壁伸入剪刀，剪断眶尖软组织，将眶内容摘除。

(3) 将残留眶内软组织清理干净，上、下眼睑皮肤对端缝合，必要时游离植皮。术后根据组织病理学检查，确定是否进行化疗或放疗。

2 鞘内注射化疗

对于影像学或病理提示有视神经侵犯、视神经断端浸润、脑脊液播散等中枢神

经系统侵犯的患者可行鞘内注射化疗。化疗用药主要是甲氨蝶呤，阿糖胞苷和地塞米松。鞘内注射化疗为每个化疗周期首日（第1日），病理累及球后视神经患者，应连续治疗6~9次；病理侵及视神经断端、眼外期、中枢神经系统侵犯患者，一般不低于12次，药物具体用法用量见表11-3-1。

表 11-3-1 RB 鞘内注射化疗方案

年龄	甲氨蝶呤	阿糖胞苷	地塞米松
<12个月	5mg	12mg	2mg
12~24个月	7.5mg	15mg	2mg
2~3岁	10mg	25mg	5mg
≥3岁	12.5mg	35mg	5mg

3 放疗

RB对放疗敏感，但外放疗对于外观影响大，可能会诱发第二肿瘤，尤其是对于1岁以内接受放疗的患儿更为危险，因此放疗目前已不作为一线治疗方式。目前仅作为辅助或补充治疗，用于其他方法无效或肿瘤浸润至眼眶的患者。剂量常采用常规分割模式，总剂量水平在40~45Gy，同时应参考不同年龄患儿正常组织的耐受剂量。

第三节 转移期RB治疗

如只是淋巴结转移，可在治疗原发肿瘤的同时行淋巴结清扫手术，并辅以化疗和放疗（外放疗）。如经血液途径远处转移，则需行高剂量化疗和自体外周血造血干细胞移植治疗。

1 高剂量化疗

主要采用CEV、CE方案，剂量采用高剂量组。如果肿瘤缓解较慢，也可采用CTV、CV、CVD/CVP等方案。总疗程一般为48~52周。

1.1 CTV方案

卡铂、替尼泊苷和长春新碱三联整合用药，具体剂量：卡铂一日18.6mg/kg或560mg/m²（<10kg），600mg~700mg/m²（≥10kg），第1日（≥10kg可分2~3天给药），静脉滴注；替尼泊苷一日3~9mg/Kg（<10kg按3mg/kg，>10kg按9mg/kg）或230mg/m²（≥10kg），第1~2日（>10kg患儿可分2~3天给药），静脉滴注；长春新碱0.05mg/kg（<10kg）或1.5mg/m²（≥10kg，最大剂量2mg），第2日静脉推注或滴注。

1.2 CV方案

环磷酰胺、长春新碱二联整合用药，具体剂量：环磷酰胺65mg/kg，第1~2日静

脉滴注（ $<10\text{kg}$ 患儿可将总量分为 4 天静脉滴注），美司钠解救， 60mg/kg （于环磷酰胺应用 0、4、8h 分 3 次小壶滴注）；长春新碱 0.05mg/kg （ $<10\text{kg}$ ）或 1.5mg/m^2 （ $\geq 10\text{kg}$ ，最大剂量 2mg ）第 1 日静脉推注或滴注。可与 CTV 交替应用。

1.3 CVD/CVP 方案

环磷酰胺、长春新碱和蒽环类药物三联整合用药，具体剂量：环磷酰胺 65mg/kg （ $<10\text{kg}$ ）或 1.5g/m^2 （ $\geq 10\text{kg}$ ），第 1 日静脉滴注，美司钠解救， 60mg/kg （于环磷酰胺应用 0、4h、8h 分 3 次小壶滴注），为降低毒副反应可将环磷酰胺分 2~4 天应用（美司钠解救剂量为每日每次 $360\sim 420\text{mg/m}^2$ ，于环磷酰胺 0、4、8h 入小壶滴注）。长春新碱 0.05mg/kg （ $<10\text{kg}$ ）或 1.5mg/m^2 （ $\geq 10\text{kg}$ ，最大剂量 2mg ）第 1 日静脉推注或滴注。蒽环类药物：①多柔比星一日 30mg/m^2 （ $\geq 10\text{kg}$ ）或 1.2mg/m^2 （ $<10\text{kg}$ ），静脉滴注 30 分钟，第 1 日；②吡柔比星一日 25mg/m^2 （ $\geq 10\text{kg}$ ）或 1.0mg/m^2 （ $<10\text{kg}$ ），静脉滴注 30 分钟，第 1 日。用于高危组、复发 RB 患儿，每 3 周一个周期，与高剂量 VEC 方案交替应用。

2 自体外周血造血干细胞移植治疗

如果骨髓在基线检查时未受累，可在任何一个诱导化疗后进行采集。若有骨髓转移，应在骨髓微小残留转阴 2 个化疗疗程后进行。自体外周血造血干细胞移植预处理用药，主要方案如下。①CEC 方案：卡铂每日 250mg/m^2 ，第 -8 至 -4 日，静脉滴注；依托泊苷每日 350mg/m^2 ，第 -8 至 -4 日，静脉滴注；环磷酰胺每日 1.6g/m^2 ，第 -7 至 -6 日，静脉滴注。前期常规化疗中应用卡铂、足叶乙甙时效果不佳可应用以下预处理方案。②CTM 方案：卡铂每日 250mg/m^2 ，第 -6 至 -4 日，静脉滴注；塞替哌每日 200mg/m^2 ，第 -6 至 -4 日，静脉滴注；马法兰每日 160mg/m^2 ，第 -3 日，静脉滴注。③BM 方案：白消安，每日 3.2mg/m^2 ，第 -6 至 -3 日，静脉滴注或口服；马法兰每日 120mg/m^2 ，第 -3 日，静脉滴注。停化学治疗 24 小时后应用粒细胞集落刺激因子，每日 $5\mu\text{g/Kg}$ ，皮下注射或静脉滴注至中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 。

第四章

随访

(1) 保眼治疗的患者，3~4周复查1次，根据需要进行相应治疗，直至肿瘤退化为相对稳定状态（完全消退、完全钙化或部分钙化、瘢痕化）。稳定后建议第一年1~3个月复查1次，第二年建议3~6个月复查1次，三年以上6~12个月复查1次。若肿瘤复发或出现新肿瘤，应及时治疗，复查间隔应缩短至3~4周。期间要注意随诊全身情况，特别是颅脑、骨骼、软组织、皮肤、血液等器官有无第二肿瘤或三侧肿瘤出现。

(2) 眼球摘除患者，根据有无高危因素确定复查间隔。有高危因素者按后续所需的治疗时间复查。无高危因素者，第一年间隔3个月复诊1次，第二年后6~12个月复查一次。眼摘的患儿因视野缺损，应加强对健眼或未摘除眼的保护，避免外伤。

(3) 随访有RB家族史患者的兄弟姐妹和近亲。对患者后代也应随访。对散发患者家庭，有条件也按上述要求随访。

(4) 建立大数据系统，更有效地进行统计和随访，随访不局限于眼睛，还要随访患者的身心发育、社会适应状态等。

(5) 建立转诊、会诊中心，有利于及早确诊，更好地节省医疗资源，减轻患者负担，方便随访，提高我国整体RB诊治水平。

第五章

早期筛查、早期诊断和 科普宣传

对有家族史的患者，产前可通过基因检测、B超、羊水穿刺（16周到24周之间）及早筛查。如可在产前确诊（最早在孕33周即可通过产科B超检查发现大的眼内肿瘤），可在孕36周提前生产并行肿瘤检查和治疗。如生后检查未发现肿瘤，也应定期随访，建议1岁以内2~3个月复查一次，之后可逐渐延长复查间隔时间，直到7~8岁。对无家族史患者，也应进行新生儿筛查眼底，及早发现眼内肿瘤和其他眼底疾病。另外，患儿的兄弟姐妹应尽早行眼底筛查。建议所有患者均行基因检测，尤其是患儿家长再次生育或患者生育前，并接受基因咨询。

早期筛查和早诊方法：①光灯照射下未出现红色眼底反光，而呈现白色；将电筒置于患儿正前方1 m处，同时观察双眼，发现瞳孔不等大、虹膜颜色不同、大角膜、白色瞳孔，需排除RB。②散大瞳孔检查眼底发现实性白色占位病变，需排除RB。③斜视患儿，需查眼底排除RB。④有些患者通过裂隙灯检查可发现前房或玻璃体内的RB。

关注患儿康复，提高生活质量

RB患儿治疗结束后，要关注其康复（包括生长发育、视力和心理）以及生活质量。有些患儿可通过遮盖健眼和训练提高视力，要对患儿及家长行心理康复，监测患儿的生长发育。

参考文献

- [1] Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, et al. 2013. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet oncol.* 2013; 14 (4): 327–334.
- [2] Zhang J, Benavente CA, McEvoy J, et al. A novel retinoblastoma therapy from genomic and epigenetic analyses. *Nature.* 2012; 481 (7381): 329 – 334.
- [3] Raizis AM, Racher HM, Foucal A, et al. DNA hypermethylation/boundary control loss identified in retinoblastomas associated with genetic and epigenetic inactivation of the RB1 gene promoter. *Epi-genetics.* 2020; 16 (9): 940–945.
- [4] Chai P, Jia R, Jia R, et al. Dynamic chromosomal tuning of a novel GAU1 lncRNA driver at chr12p13.32 accelerates tumorigenesis. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46 (12): 6041 – 6056.
- [5] Chai P, Jia R, Li Y, et al. Regulation of epigenetic homeostasis in uveal melanoma and retinoblastoma. *Prog Retin Eye Res.* 2021; 1: 101030. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.101030. Online ahead of print.
- [6] He X, Chai P, Li F, et al. A novel lncRNA transcript, RBAT1, accelerates tumorigenesis through interacting with HNRNPL and cis-activating E2F3. *Mol Cancer.* 2020; 19 (1): 115.
- [7] Busch M, Grosse-Kreul J, Wirtz JJ, et al. Reduction of the tumorigenic potential of human retinoblastoma cell lines by TFF1 overexpression involves p53/caspase signaling and miR-18a regulation. *Int J Cancer.* 2017; 141 (3): 549 – 560.
- [8] Dalgard CL, Van Quill KR, O'Brien JM. Evaluation of the in vitro and in vivo antitumor activity of histone deacetylase inhibitors for the therapy of retinoblastoma. *Clin Cancer Res.* 2008; 14 (10): 3113 – 3123.
- [9] Khan M, Walter LL, Li Q, et al. Characterization and pharmacologic targeting of EZH2, a fetal retinal protein and epigenetic regulator, in human retinoblastoma. *Lab. Invest.* 2015; 95 (11): 1278 – 1290.
- [10] Afshar AR, Pekmezci M, Bloomer MM, et al. Next-Generation Sequencing of Retinoblastoma Identifies Pathogenic Alterations beyond RB1 Inactivation That Correlate with Aggressive Histopathologic Features. *Ophthalmology.* 2020; 127 (6): 804–813.
- [11] Linn MA. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005; 18 (1): 41–53.
- [12] Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer, 2017: 819–831.
- [13] Wilson MW, Rodriguez-Gaiardo C, Haik BG, et al. Multiagent chemotherapy as neoadjuvant treatment for multifocal intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 2001; 108: 2106–2114.
- [14] Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol.* 2002; 133: 657–664.
- [15] Chuandi Zhou, Renbing Jia, Xianqun Fan, et al. Eye-Preserving Therapies for Advanced Retinoblastoma. A Multicenter Cohort of 1678 Patients in China. *Ophthalmology* 2021. Article in press.
- [16] Shichong Jia, Renbing Jia, Xianqun Fan et al. Comparison of Intra-Arterial Chemotherapy Efficacy Delivered Through the Ophthalmic Artery or External Carotid Artery in a Cohort of Retinoblastoma Patients. *Frontiers in Medicine.* 2021; 8: 1–8.
- [17] Min Zhou, Renbing Jia, Xianqun Fan et al. Risk factors for ophthalmic artery stenosis and occlusion in patients with retinoblastoma treated with intra-arterial Chemotherapy. *Br J Ophthalmol* 2021; 0: 1–6.

- [18] Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*. 2004; (9): 69 - 73.
- [19] Munier FL, Soliman S, Moulin AP, et al. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96 (8): 1084e-1087.
- [20] Shields CL, Lally SE, Manjandavida FP, et al. Diffuse anterior retinoblastoma with globe salvage and visual preservation in 3 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2016; 123: 378 - 384.
- [21] Francis JH, Marr BP, Brodie SE, et al. Anterior ocular toxicity of intravitreal melphalan for retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133: 1459-1463.
- [22] Carcaboso AM, Bramuglia GF, Chantada GL, et al. Topotecan vitreous levels after periocular or intravenous delivery in rabbits: an alternative for retinoblastoma chemotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48 (8): 3761-3767.
- [23] Shields CL, Fulco EM, Arias JD, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye (Lond)*. 2013; (2): 253-264.
- [24] Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1999; 106 (10): 1947-1950.
- [25] Shields JA, Shields CL, DePotter P, et al. Plaque radiotherapy for residual or recurrent retinoblastoma in 91 cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994; 31: 242 - 245.
- [26] Shields CL, Honavar S, Shields JA, et al. Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2000; 107 (12): 2250-2255.
- [27] Amendola BE, Lamm FR, Markoe AM, et al. Radiotherapy of retinoblastoma. A review of 63 children treated with different irradiation techniques. *Cancer*. 1990; 66: 21-26.
- [28] Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21 (3): 203-212.
- [29] Gallie BL, Zhao J, Vandezande K, et al: Global issues and opportunities for optimized retinoblastoma care. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49: 1083-1090.
- [30] 中华医学会眼科分会眼底病学组, 中华医学会儿科分会眼科学组, 中华医学会眼科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), 中华眼科杂志, 2019, 10 (55): 726-738.
- [31] 樊代明. 整合肿瘤学·临床卷[M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- [32] 樊代明. 整合肿瘤学·基础卷[M]. 西安: 世界图书出版西安有限公司, 2021.