

病变则需要 CD34 及 BRAF V600E 等的辅助诊断, 并需要 Ki-67 染色来判定肿瘤细胞的增殖潜能等。

近年来, 随着对 FCD 和癫痫相关肿瘤发生机制及分子遗传学的深入研究, ILAE 提出了制定将组织形态学和分子遗传学改变相结合的更精准的分类方法的迫切性和必要性, 以期能更好提示患者的预后, 指导临床的治疗。因此, 癫痫标本的处理流程需要在病理科和神经外科之间良好沟通和密切合作的前提下, 做到规范化、多元化及灵活化, 这不仅有助于加深对癫痫的认识和理解, 并将为临床的病因治疗策略提供坚实的基础。

癫痫外科手术切除脑组织的规范化取材和标本处理流程指南编写组成员 (按单位名称汉语拼音字母顺序排列): 北京大学人民医院神经内科(张俊); 解放军总医院第一医学中心病理科(桂秋萍); 陆军军医大学第一附属医院病理研究所(卞修武); 首都医科大学宣武医院病理科(付永娟、卢德宏、朴月善); 四川大学华西医院神经内科(李劲梅)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Blümcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery [J]. N Engl J Med, 2017, 377(17): 1648-1656. DOI: 10.1056/NEJMoa1703784.
- [2] Piao YS, Lu DH, Chen L, et al. Neuropathological findings in intractable epilepsy: 435 Chinese cases[J]. Brain Pathol, 2010, 20(5): 902-908. DOI: 10.1111/j. 1750-3639.2010.00386.x.
- [3] Blümcke I, Aronica E, Miyata H, et al. International recommendation for a comprehensive neuropathologic workup of epilepsy surgery brain tissue: a consensus Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods[J]. Epilepsia, 2016, 57(3): 348-358. DOI: 10.1111/epi.13319.
- [4] Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission[J]. Epilepsia, 2011, 52(1):158-174. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.
- [5] 隗立峰, 朴月善, 王雷明, 等. 脑组织大切片制作在神经病理诊断中的应用[J]. 北京医学, 2017, 39(5): 3. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2017.05.020.

儿童视网膜母细胞瘤规范化病理诊断共识

中华医学会病理学分会儿科病理学组 福棠儿童医学发展研究中心病理专业委员会
执笔人: 张楠(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院病理科 100045),
赵军阳(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院眼科 100045), 陈卫坚
(湖南省儿童医院病理科, 长沙 410007), 陈莲(复旦大学附属儿科医院病理科, 上海
201102), 王风华(广州市妇女儿童医疗中心病理科 510623), 张文(华中科技大学同济
医学院附属武汉儿童医院病理科 430016)

通信作者: 何乐健(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院病理科
100045), Email: lejianhe@sina.com

【摘要】 视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)是儿童眼内原发恶性肿瘤, 占儿童恶性肿瘤 3%。Rb 预后与临床分期、病理分期等密切相关。为提高对 Rb 病理诊断的精确性, 中华医学会病理学分会儿科病理学组和福棠儿童医学发展研究中心病理专业委员会组织相关病理专家共同讨论, 结合各自的病理诊断实践及研究成果, 并参考国内外重要文献, 就 Rb 的术前诊断、标本规范化取材和病理诊断达成如下共识。

DOI: 10.3760/ema.j.cn112151-20210127-00088

收稿日期 2020-01-27 本文编辑 王世贤

引用本文: 中华医学会病理学分会儿科病理学组, 福棠儿童医学发展研究中心病理专业委员会. 儿童视网膜母细胞瘤规范化病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(8): 859-864. DOI: 10.3760/ema.j.cn112151-20210127-00088.



Consensus on standardized pathological diagnosis of retinoblastoma in children

Expert Group of Pediatrics of Chinese Society of Pathology, Expert Group of Pathology Committee of Futang Research Center of Pediatric Development

Corresponding author: He Lejian(Department of Pathology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China), Email: lejianhe@sina.com

视网膜母细胞瘤(Rb)新生儿发病率为1/15 000~1/18 000^[1],全世界每年有9 000例新发病例,我国每年有1 100例新发病例^[2],眼球摘除后规范化病理取材及诊断描述与患者临床分期、治疗及预后密切相关。

一、Rb的临床表现

Rb好发于婴幼儿,95%发生于5岁以下,75%患者是单侧发病,中位年龄2~3岁^[3]。双侧Rb平均年龄9个月^[4]。三侧Rb是指双侧Rb伴有原发颅内中线胚胎性肿瘤,占Rb总数的0.4%,颅内肿瘤75%发生在松果体,25%发生在鞍区^[5]。双侧Rb同时有松果体和鞍上的肿瘤,称为四侧Rb^[6]。

Rb患儿最常见的临床表现是白瞳症和斜视。白瞳症占60%~80%^[7-9](图1),其次是斜视,约占25%,常伴随黄斑受累且视力丧失。疾病晚期患儿可出现牛眼症或眼前房积脓。肿瘤向前方延伸时会出现前房内白色絮状分泌物。当肿瘤体积较大并出现坏死时可引起眼内或周围炎症,出现无菌性眼眶蜂窝组织炎,属进展性肿瘤患者临床表现。Rb扩散到眼球外时,患者出现明显突眼。

二、临床诊断、实验室及影像学检查

Rb的诊断主要依靠临床眼底(照相)检查,眼底检查可以记录病变范围和位置,也可以检测肿瘤对治疗的反应。重要的辅助诊断手段包括超声、CT、MRI(图2),超声能评估肿瘤钙化,帮助区分Rb还是其他疾病,CT帮助评估肿瘤钙化及部分眼外受累情况,MRI用于评估眼外视神经受累情况,并可评估肿瘤颅内转移及是否存在三侧Rb,综合以上检查结果对Rb进行诊断及鉴别诊断^[10-11]。

多种其他眼疾病也可出现白瞳症和斜视,最常见的是Coats病和永存原始玻璃体增生症(PFV),还有玻璃体出血、眼弓蛔虫病、渗出性玻璃体视网膜病变、黄斑孔的视网膜脱离、视神经盘缺损、星形细胞错构瘤等;一些综合征如神经纤维瘤病1型、Sturge-Weber综合征、von Hippel-Lindau(VHL)综合征和结节性硬化症^[9, 12]有时也要注意与Rb鉴别,需要结合临床病史、临床检查及辅助检查等综合判断。

三、病理标本的获取及处理

日常工作中获取的Rb病理标本几乎均为眼球

摘除标本,眼球大体标本病理规范化取材的目的是后续组织切片镜下观察时,能清楚显示关键解剖及组织学结构,精准评估Rb病理高危因素。

第一步,固定:收到眼摘标本后,需在装有眼球的容器内放入眼球体积10倍以上的3.7%中性甲醛固定液,固定72 h后取材,固定前和固定中不要破坏眼球壁,避免肿瘤细胞污染,影响后续病理判读。

第二步,观察与测量:观察眼球外观,包括眼球壁是否完整及肿瘤是否累及眼球外。如肉眼判断肿瘤已侵犯至眼球外,则需对眼球外壁及肿瘤切缘涂抹墨汁、晾干。需测量关键数据包括:经球形中心点的眼球水平径及垂直径,经瞳孔圆形中心点的角膜水平径及垂直径、球后视神经长度及直径(图3),并对眼球外观拍照留存。

第三步,取材:总的来说是切三刀获得4个组织块(图4、5);(1)第一刀:切取视神经断端横切面,留取第一块组织;(2)第二刀:沿瞳孔-视神经轴(PO)方向,紧贴视神经根部边缘从后至前水平切开;(3)第三刀与第二刀平行,在视神经根部对侧边缘切开。第二刀及第三刀之间为留取的第三块组织,包括PO轴结构,即包含视神经(视神经眼内段、筛板和筛板后视神经)、肿瘤、前房结构。第三及第四块组织为剩下的帽状组织,目的是为了获得更多的脉络膜信息。除视神经横断面外,余三块组织应拍照留存(图6)。

第四步:有条件的单位可分别留取肿瘤组织和眼球外脂肪或肌肉组织1~2块快速冷冻于-80℃冰箱内,用于分子检测及研究,每块标本大小宜在0.2 cm×0.2 cm×0.2 cm左右。

取材过程中需保持刀片锋利并避免污染。

四、Rb病理特点

1. 生长方式:Rb常见的生长方式包括外生性、内生性和混合性生长,少见的生长方式为弥漫浸润性和苔藓样生长。外生性Rb起源于视网膜外层,常引起视网膜广泛脱离,并出现多量小灶状视网膜下种植。内生性Rb起源于视网膜内层,并进行性填充玻璃体腔,可引起玻璃体内种植。同时存在外生性及内生性生长方式的Rb为混合性Rb。弥漫浸润性Rb为肿瘤细胞在视网膜内弥漫浸润生长,

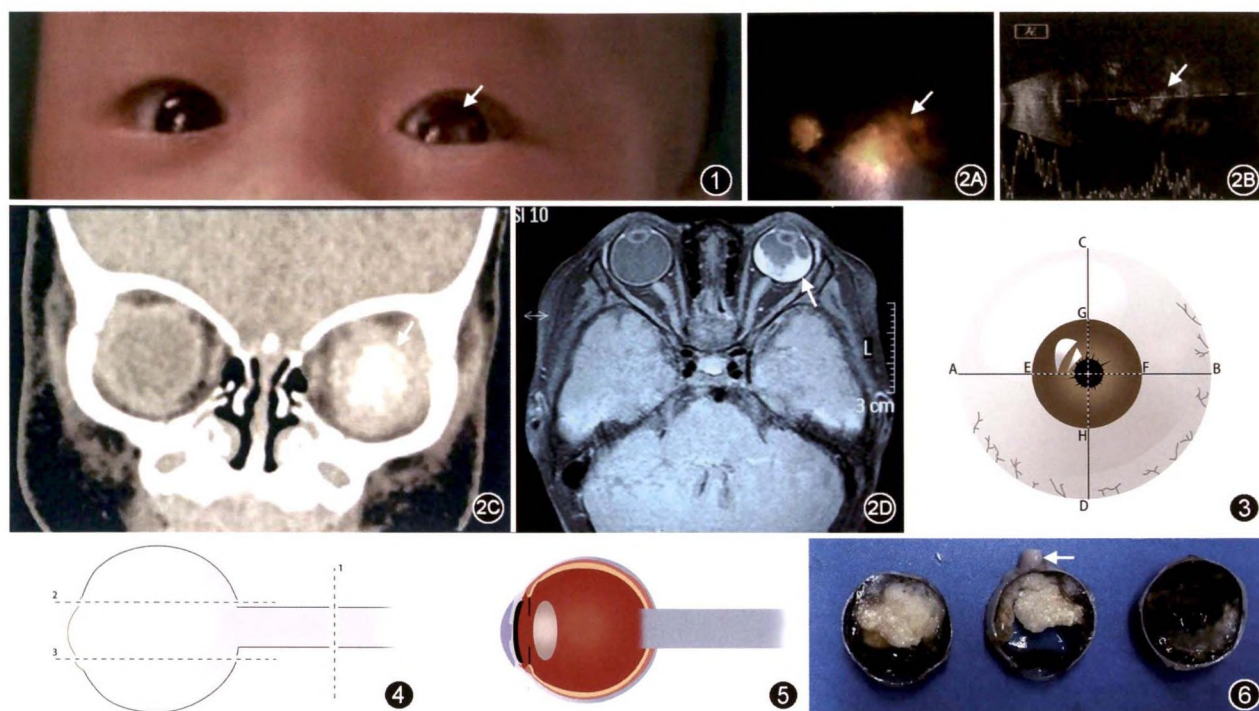


图1 视网膜母细胞瘤,最常见临床表现为白瞳症(箭头) 图2 从A至D分别为患侧眼底检查图像、超声检查图像、CT检查图像及MRI检查图像(箭头为病变处) 图3 眼球前面观,测量眼球水平径(A,B),眼球垂直径(C,D),角膜水平径(E,F),角膜垂直径(G,H) 图4 眼球侧面观:1为视神经断端取材,2为紧贴视神经经过PO轴从后至前水平切开,3为2对侧且与其平行的切开眼球,3起始处可紧贴视神经,亦可稍微距离视神经较短距离处进行切取 图5 经过PO轴取材后,组织块切面俯视图,从前至后包括角膜、虹膜、睫状体、晶状体、视神经(筛板前、筛板、筛板后) 图6 取材后,中间组织为经过PO轴组织块(箭头为球外视神经),玻璃体腔中后部可见灰白色肿物;左、右两块组织为其余帽状组织,亦可见肿瘤成分

此生长方式的Rb在大体取材时可无明显占位,易忽视。苔藓样Rb常伴随外生性或内生性Rb同时出现,单纯性苔藓样Rb罕见,肿瘤局限于视网膜内,呈灶状斑块样。

2. 大体特点:多样,与疾病所处的分期及眼摘前是否化疗等因素有关,肿瘤常呈灰白色、无包膜,灰粉质细样外观(图6),钙化常见,化疗后可见灰黄色坏死区和灰红色出血灶,钙化通常在化疗后加重。

3. 镜下特点:瘤细胞体积小、具有高核质比,核染色质深染,核分裂象易见,伴有片状坏死及多灶钙化,肿瘤细胞常围绕血管周围生长,形成假菊形团。部分肿瘤内可见Homer-Wright(H-W)菊形团和/或Flesner-Wintersteiner(F-W)菊形团(图7)。透射电镜下F-W菊形团中心腔内可见刷状突起,酷似视神经花装饰(fleuret)的扇状突出,提示Rb肿瘤细胞与视细胞同源。Rb根据肿瘤内F-W菊形团所占比例分为分化型和未分化型,此菊形团>50%则诊断为分化型,反之为未分化型。大部分眼球标本在摘除前均接受过化疗,故肿瘤内常伴随片状泡沫细胞、胶质细胞分化、间质纤维化和/或胶质化、多核

巨细胞反应或胆固醇结晶形成,钙化更明显等改变。

4. 组织高危因素:除Rb定性诊断外,还需评估标本内是否存在组织病理高危因素(histopathological high-risk factor, HRF),HRF与眼内复发和远处转移相关^[13],如存在HRF,则提醒临床医师进行脑脊液和骨髓监测,并辅以系统性化疗^[14]。依据美国癌症联合委员会(AJCC)第8版Rb的TNMH分期中pTNM相关内容^[15](表1),将pT3和pT4中涉及的病理因素归为HRF:(1)脉络膜广泛受累:肿瘤侵袭脉络膜病灶的最大直径(厚度或宽度) ≥ 3 mm,或者多个脉络膜病灶宽度直径累及 ≥ 3 mm;(2)巩膜受累;(3)筛板后视神经受累;(4)肿瘤侵犯至眼球外(视神经断端、视神经周围鞘、巩膜全层并巩膜外受累、眼外软组织、结膜、眼睑)(图8~13)。除HRF为常规病理诊断核心内容外,还需对pTNM^[15]中提及的pT1和pT2相关病理因素进行描述,包括局灶脉络膜受累(直径<3 mm),筛板前(视乳头)或筛板内视神经受累,虹膜基质和/或小梁网和/或史莱姆管受累(图14)。对于不存在HRF和局灶受累的病例也要按关键组

表 1 美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版 pT 分期

pTX	眼内肿瘤无法评估
pT0	无眼内肿瘤证据
pT1	眼内肿瘤不伴局部受累, 包括局灶性脉络膜浸润, 或筛板前或筛板内视神经受累
pT2	眼内肿瘤伴有局部受累
pT2a	伴随局灶性脉络膜受累和筛板前或筛板内视神经受累
pT2b	虹膜基质和/或小梁网和/或史莱姆管受累
pT3	眼内肿瘤伴有广泛受累
pT3a	广泛脉络膜受累(最大直径>3 mm, 或多发灶性脉络膜受累总直径>3 mm, 或任何全层脉络膜受累)
pT3b	筛板后视神经受累, 但未侵犯视神经断端
pT3c	巩膜内 2/3 的任何厚度受累
pT3d	巩膜外 1/3 厚度全层受累和/或浸润巩膜导水管
pT4	眼外受累: 累及视神经横断端, 视神经周围鞘, 巩膜全层受累同时伴有巩膜外受累, 周围脂肪, 肌肉、骨、结膜或眼睑受累

织学部位逐一顺序描述, 如角膜、前房、小梁网、史莱姆管、虹膜、睫状体、脉络膜、巩膜及巩膜导水管、筛板前视神经(或视乳头)、筛板、筛板后视神经及视神经断端均未见肿瘤累犯。

五、免疫组织化学染色

Rb 并无特异性免疫组织化学诊断抗体, 神经元特异性烯醇化酶(NSE)及突触素是较敏感的抗体, 呈肿瘤细胞胞膜、胞质阳性, 可以协助评估肿瘤累犯范围(图 15)。嗜铬粒素 A(CgA)在少部分病例中亦可阳性表达, RB 蛋白阳性部位为细胞核, 阳性率约为 20%。

六、分子生物学检查

根据肿瘤抑制基因 RB1 基因是胚系突变还是体细胞突变, 将 Rb 分为遗传性和非遗传性两大类^[16]。非遗传性 Rb 占有病例的 55%, 常单侧发病, 其中 98% 病例是在易感的视网膜前体细胞中体细胞出现 RB1 等位基因的双缺失。遗传性 Rb 占有病例的 45%, 其中 80% 是双侧性, 15% 是单侧性, 5% 是三侧性^[17], 遗传性 Rb 常发病早且伴有双侧/多灶性肿瘤。由于存在 RB1 基因胚系突变的人患骨肉瘤、软组织肉瘤和黑色素瘤等第二种恶性肿瘤风险升高^[18-19], 且其他家族成员中可能存在同样遗传学异常。推荐对留存的肿瘤组织标本可以进行 RB1 基因突变检测, 有利于进行对患者本人及相关亲属进行早期干预, 目前检测 RB1 基因突变的方法包括荧光定量多重 PCR、高通量测序及外显子测序等。

七、病理报告内容

Rb 病理报告应包括如下几方面:

1. 大体描述: 眼球外观描述, 尤其眼球壁是否完整; 测量眼球及角膜的垂直及水平径、视神经长

度及直径; 切面肿瘤部位、大小、颜色及质地。

2. Rb 定性诊断, 组织学分型, 是否存在化疗后改变, 肿瘤内坏死及钙化总比例。

3. 与 HRF 相关的病理组织学部位是否有肿瘤受累及受累范围: 包括(1)脉络膜: 受累是局灶或广泛, 宽度和/或深度与 3 mm 比较大小; (2)巩膜: 受累深度自内向外测量, 以 1/3、1/2、2/3 等进行评估, 是否有巩膜导水管受累; (3)视神经: 包括筛板前视神经(或视乳头)、筛板、筛板后视神经及视神经断端是否受累, 筛板后视神经受累需测量受累长度(单位 mm), 筛板后视神经鞘内是否有肿瘤浸润也是关注重点; (4)如有眼球外受累, 则描述受累组织及部位。

4. 其他影响分级的组织学因素: 睫状体、虹膜、前房角、角膜、小梁网、史莱姆管是否受累。

5. 免疫组织化学染色结果, 建议抗体至少包括神经元特异性烯醇化酶、突触素、RB、Ki-67。

6. 如肿瘤组织检测了 RB1 基因, 注明检测结果。

八、鉴别诊断

在病理方面, Rb 鉴别诊断主要是儿童其他常见的小细胞恶性肿瘤, 包括尤文肉瘤、神经母细胞瘤、淋巴瘤及横纹肌肉瘤等, 这些肿瘤极少发生于眼内, 通过组织形态及免疫组织化学染色易于鉴别。尤文肉瘤常呈 CD99、NKX2.2 阳性表达, 且存在 EWSR1 基因易位融合。神经母细胞瘤常呈 PHOX2B、TH 阳性表达。横纹肌肉瘤常呈结蛋白、Myogenin 和 MyoD1 阳性表达。淋巴瘤根据不同肿瘤类型呈相应抗体阳性表达。Rb 一般呈 CD99、NKX2.2、PHOX2B、TH、白细胞共同抗原(LCA)、末端脱氧核苷酸转移酶(TDT)、结蛋白、Myogenin、

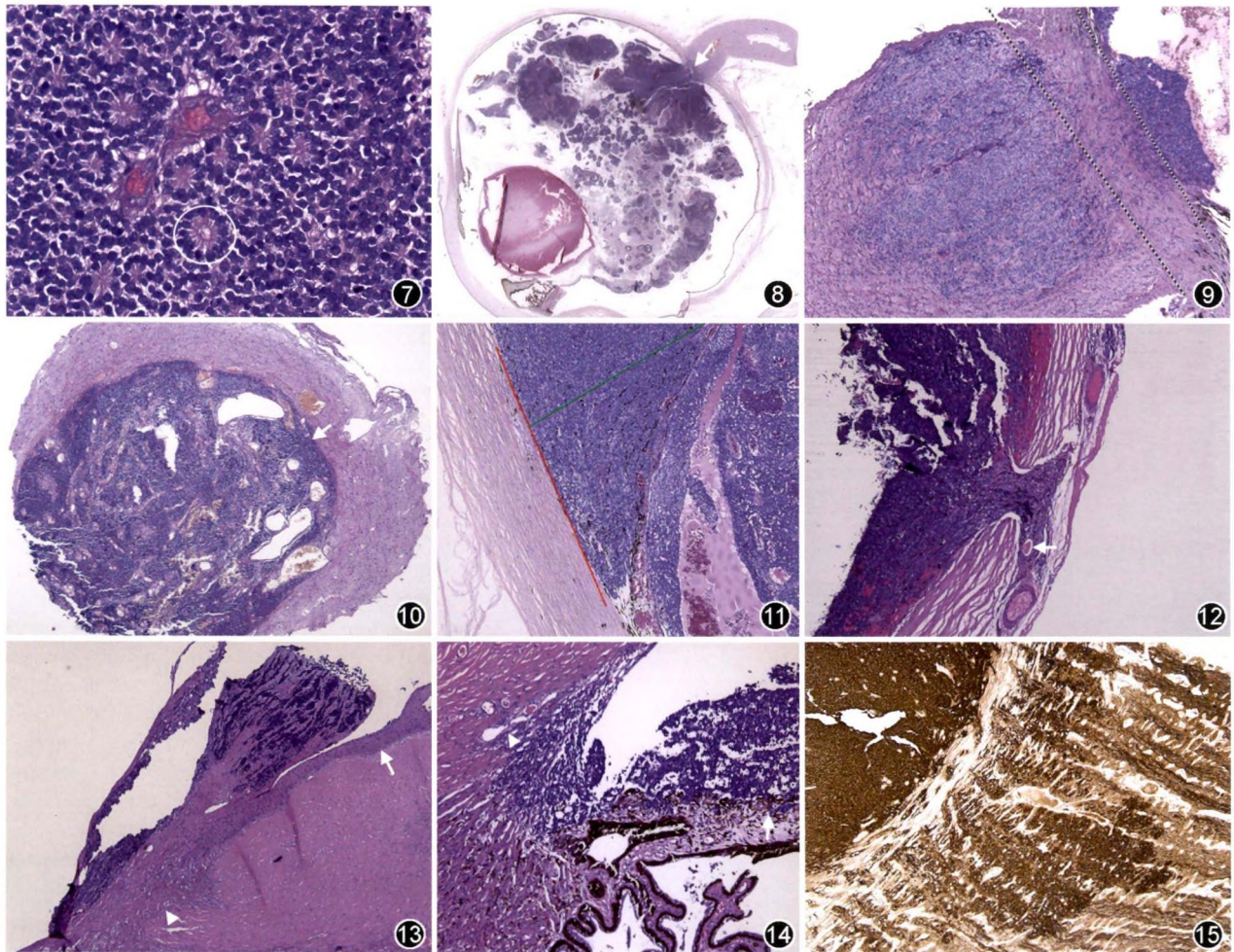


图7 Flesner-Wintersteiner 菊形团(圆圈处) HE 低倍放大 图8 可见筛板处肿瘤受累(箭头) HE 低倍放大 图9 筛板前(或视乳头)、筛板、筛板后视神经前段受累,短虚线右侧为视乳头处,两条虚线之间为筛板处,长虚线左侧为筛板后视神经 HE 低倍放大 图10 视神经断端未净,视神经内及周围神经鞘内(筛板后视神经与被膜之间的腔隙,箭头所显)均充满肿瘤成分 HE 低倍放大 图11 广泛脉络膜受累,本例宽度(红色线段)及深度(绿色线段)均超过3 mm HE 低倍放大 图12 巩膜全层受累,伴巩膜导水管受累,箭头显示巩膜导水管内肿瘤成分 HE 低倍放大 图13 角膜(箭头)外可见肿瘤成分,但史莱姆管(三角形)未见肿瘤累犯 HE 低倍放大 图14 虹膜(箭头)、前房角及小梁网(三角形)可见肿瘤成分 HE 低倍放大 图15 肿瘤细胞呈膜质强阳性表达,神经元特异性烯醇化酶蛋白阳性表达可以辅助判断肿瘤累犯程度 EnVision法 低倍放大

MyoD1 阴性表达。

九、肿瘤的临床分期

Rb 的分期对于个体化治疗及评估预后具有重要意义,目前 2017 年 AJCC 制定的第 8 版 TNM(肿瘤、淋巴结、转移、遗传特征)分期是主要的分期依据^[15],包括临床分期(cTNM)及病理分期(pTNM),并且将遗传特征(H)写入其中,即 H1 包括双侧 Rb,有 Rb 家族史,伴随中枢神经系统中线胚胎性肿瘤(三侧 Rb)或有 RB1 基因突变的确切分子证据,如果一个家庭成员的分子检测是阴性则认为是 H0,存在未知风险或未知意义风险的患者被认为是 HX。

十、治疗和预后

Rb 治疗的目的是挽救生命和保存视力,并实

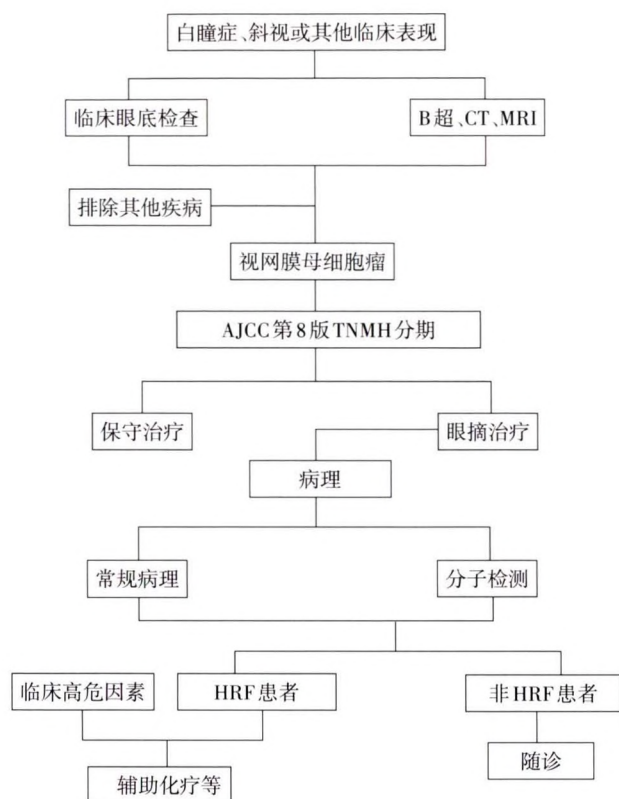
行个体化治疗方案。主要治疗方法包括局部治疗、化疗、放疗和眼球摘除。

在肿瘤早期进行及时干预,生存率几乎达到 100%^[17],眼摘后存在 HRF 的患者接受联合化疗后转移风险为 4%,未接受化疗的患者转移风险为 24%^[20]。晚期肿瘤直接侵入眼眶,通过视神经播散到中枢神经系统或通过血道转移到骨髓或实质脏器,晚期诊断和高病死率相关。

十一、Rb 诊断流程

Rb 诊断流程图见图 16。

编写专家组成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排序):北京大学医学部病理学系(王华);重庆医科大学附属儿童医院病理科(徐曼);复旦大学附属儿科医院病理科(陈莲);广州市妇女儿童医疗中心病理科(王凤华);国家



HRF:组织病理高危因素

图 16 视网膜母细胞瘤诊断流程

儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院病理科(何乐健、张楠);眼科(赵军阳);哈尔滨医科大学附属第二医院病理科(李莹杰);河北省儿童医院病理科(安会波);湖南省儿童医院病理科(陈卫坚);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院病理科(张文);江西省儿童医院病理科(杨文萍);解放军北部战区总医院病理科(明健);首都儿科研究所病理科(邹继珍);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心病理科(殷敏智);上海市第一妇婴保健院病理科(贺其志);天津市儿童医院病理科(胡晓丽)

参 考 文 献

- [1] Shields J, Shields C. Retinoblastoma: introduction, genetics, clinical features, classification[M]//Shields J, Shields C. Atlas of intraocular tumors. Philadelphia: Lippincott, 2016:311-314.
- [2] 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.
- [3] Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma[J]. J Child Neurol, 2016, 31(2):227-36. DOI:10.1177/0883073815587943.
- [4] Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma[M]//Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. Gene reviews. Seattle(WA):

University of Washington, 2018:1-21.

- [5] Fang X, Wang Y, Yin J, et al. Clinical features and survival of Chinese children with trilateral retinoblastoma during 2006-2019: a retrospective multicenter study[J]. Am J Ophthalmol, 2021, 223: 184-192. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.10.002.
- [6] Wright KD, Qaddoumi I, Patay Z, et al. Successful treatment of early detected trilateral retinoblastoma using standard infant brain tumor therapy[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 55(3): 570-572. DOI: 10.1002/pbc.22545.
- [7] Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma[J]. Lancet, 2012, 379(9824): 1436-1446. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61137-9.
- [8] Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival[J]. Pediatrics, 2003, 112(6 Pt 1):1248-1255. DOI: 10.1542/peds.112.6.1248.
- [9] Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma [J]. Clin Ophthalmol, 2007, 1(4):431-439.
- [10] Rootman DB, Gonzalez E, Mallipatna A, et al. Hand-held high-resolution spectral domain optical coherence tomography in retinoblastoma: clinical and morphologic considerations[J]. Br J Ophthalmol, 2013, 97(1): 59-65. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302133.
- [11] Shields J, Shields C. Retinoblastoma: diagnostic approaches[M]//Shields J, Shields C. Atlas of intraocular tumors. Philadelphia: Lippincott, 2016: 335-342.
- [12] Shields CL, Fulco EM, Arias JD, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy[J]. Eye (Lond), 2013, 27(2): 253-264. DOI: 10.1038/eye.2012.175.
- [13] Ghassemi F, Khodabande A. Risk definition and management strategies in retinoblastoma: current perspectives[J]. Clin Ophthalmol, 2015, 9: 985-994. DOI: 10.2147/OPTH.S59828.
- [14] Kim JW. Retinoblastoma: evidence for postenucleation adjuvant chemotherapy[J]. Int Ophthalmol Clin, 2015, 55(1):77-96. DOI: 10.1097/IIO.0000000000000048.
- [15] Mallipatna A, Gallie BL, Chévez-Barrios P, et al. Retinoblastoma[M]//Amin MB, Edge SB, Greene FL. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer, 2017: 819-831.
- [16] Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, et al. Retinoblastoma[J]. Orphanet J Rare Dis, 2006, 1:31. DOI: 10.1186/1750-1172-1-31.
- [17] Soliman SE, Racher H, Zhang C, et al. Genetics and molecular diagnostics in retinoblastoma--an update[J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017, 6(2): 197-207. DOI: 10.22608/APO.201711.
- [18] 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.
- [19] MacCarthy A, Bayne AM, Brownbill PA, et al. Second and subsequent tumours among 1927 retinoblastoma patients diagnosed in Britain 1951-2004[J]. Br J Cancer, 2013, 108(12):2455-2463. DOI:10.1038/bjc.2013.228.
- [20] Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma[J]. Indian J Pediatr, 2017,84(12):937-944. DOI:10.1007/s12098-017-2395-0.