

中国视网膜母细胞瘤诊断和治疗指南（2018 版）

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。与国外发达国家相比, 我国 RB 防治体系建设尚不完善, 由于各地医疗水平发展差异较大, 不少地区对 RB 的知识认识不够、诊疗技术不足, 治疗不够规范, 导致患者的初诊时病情普遍偏晚偏重, 总体治疗效果较差。为规范 RB 的临床诊疗, 我们组织国内从事眼底病眼内肿瘤、眼眶肿瘤、眼病理、眼遗传病、放射及介入治疗、儿科化疗的有关专家, 根据国内的实际情况并参考国外先进经验, 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

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是婴幼儿最常见的恶性肿瘤之一, 占儿童恶性肿瘤的 2%~4%, 其患病率约为 1/20000~1/15000¹。其中约 95% 的病例发生在 5 岁以前, 单侧性 RB (约占 75%) 的发病年龄在 2~3 岁, 双侧性 RB 发病更早¹⁻³。三侧性 RB 是指在双眼发病的基础上, 蝶鞍或者松果体出现原发肿瘤, 属于双眼发病的一种特殊类型。每年大约全球范围内新发病例 9000 例, 我国每年新增患儿约 1100 例^{4,5}。美国 and 丹麦的一些研究表明, 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 患儿生存率 <30%, 高收入国家 RB 患儿生存率 >95%。

环境因素可能是 RB 的重要致病因素之一, 尤其是单眼患者。可能的危险因素有放射暴露、高龄双亲、父母职业、试管受精、人类乳头瘤病毒感染 (HPV) 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, 常由于内外环境的改变, 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 的发生发展也受环境、基因、表观遗传等多种因素的共同影响。

视网膜母细胞瘤分为遗传型和非遗传型, 遗传型比例约占 35%-45%, 为常染色体显性遗传, 非遗传型占 55%-65%。RB 肿瘤发生与肿瘤抑制基因 Rb1 基因突变关系密切, 大约 93% 的遗传型和 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 4.7 kb mRNA,

可翻译成 928 个氨基酸的蛋白质 pRB。目前比较公认的认识是 Rb1 的等位基因突变或缺失是 RB 的发病基础。1971 年, Knudson 通过对儿童视网膜母细胞瘤发病率的统计分析¹, 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, 即第一次突变发生于生殖细胞, 第二次突变发生于体细胞。“两次打击”的实质是视网膜母细胞敏感基因(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, 由体细胞的杂合子型变成了纯合子状态, 细胞将失去正常 RB 蛋白(pRB)功能, 细胞分化失去控制, 从而形成肿瘤。RB1 基因突变本身只引起非增殖性的视网膜瘤, 而高度增殖的恶性视网膜母细胞瘤的发生很可能是由于 RB1 基因突变导致的基因组不稳定, 原癌基因 KIF14, DEK, E2F3 以及 MYCN 在体细胞中的表达量增加^{5,9,10}, 以及抑癌基因 CDH11 的缺失, 或者其他尚未发现的原因。

近年来, 一些研究发现在 RB 病例中, 可以检测到 HPV 感染的阳性结果, 这提示 HPV 的感染可能与 RB 的发生有关, 尤其是在散发型病例中。

三, 诊断

1, 症状和体征

患儿多因眼外观异常来就诊。瞳孔区发白(白瞳症)和斜视是最主要的就诊原因, 部分患儿会出现眼红和眼部不适(揉眼)。较大的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、发烧、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虹变、继发青光眼、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症, 呈眶蜂窝组织炎表现。弥散生长的肿瘤常见于发病年龄较大的患儿, 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。眼外期者肿瘤向眼外生长, 向前穿破眼球壁而突出睑裂之外; 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、软组织转移; 或经血液循环向全身转移, 最终导致死亡。另外, 遗传性 RB 患者在不同的时期发生其他肿瘤(第二肿瘤)的风险会增加: 青少年好发骨肉瘤和软组织肉瘤; 中老年好发黑色素瘤、脑肿瘤、肺癌、乳腺癌、膀胱癌等。

能引起白瞳症的其他眼病均可与 RB 混淆，常见的有 Coats 病、永存增生性原始玻璃体（PHPV）、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's 病、脉络膜缺损等。对白瞳症患儿要注意详细询问病史及家族史，常规全身麻醉下散瞳行双眼检查，根据视网膜有占位性病变以及眼部超声波检查肿瘤有明显的钙化现象 RB 可以诊断。

2 影像学检查

- 1) 小儿眼底照像检查：检查前充分散瞳，最好在全身麻醉下进行操作，检查时变换照像角度，以免遗漏检查部位。该检查能客观记录肿瘤个数和范围，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；使用其聚焦功能能判断和记录玻璃体种植，更全面立体地描绘病变情况。对比较治疗前后的肿瘤范围和活动性特别有优势。另外，结合荧光素血管造影能够检测肿瘤内血管状态以反映其活动性，用于监测治疗效果、利于发现治疗后残留活性和复发肿瘤，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）玻璃体腔内发现一或数个肿物，与球壁相连，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有眶内转移。
- 3) CT 扫描：（1）一眼或两眼玻璃体腔内占位病变；（2）病变内发现钙斑，视网膜母细胞瘤有坏死钙化倾向，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% 病例可发现钙斑；（3）如肿瘤向视神经蔓延可见该神经增粗；（4）如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 不能分别显示的缘故。近年由于认识到放射线暴露增加了日后携带有 Rb 基因突变的患者发生继发性肿瘤的可能性，故主张尽量避免此检查。

4) MRI : 正常玻璃体在 T₁WI 为低信号区, 视网膜母细胞软组织部分为等信号, 肿瘤内钙斑无信号。在 T₂WI 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, 增强扫描见肿瘤中等至明显强化。由于在 MRI 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。

3. 国际分期

对 RB 按严重程度分类是确定治疗方案和判断预后的重要依据。目前国际上常用的眼内期 RB 国际分期(International Intraocular Retinoblastoma Classification, IIRC)对 RB 全身化疗和局灶性治疗的选择和预后判断有很大帮助, 但仅适用于眼内期 RB。IIRC 分期有两个不同的版本, 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”。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。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 RB 整体预后的判断。

1) 眼内 RB 的国际分期

A 级: 风险很低。

视网膜内散在的、对视功能无威胁的小肿瘤

--所有肿瘤局限于视网膜内, 直径 $\leq 3\text{mm}$

--距离黄斑 $> 3\text{mm}$, 距离视神经 $> 1.5\text{mm}$

--没有玻璃体或视网膜下的种植

B 级: 风险较低。

没有玻璃体或视网膜下种植的肿瘤

--不包括在 A 级的所有大小和位置的肿瘤

--视网膜下液局限于肿瘤基底部 5 毫米以内

C 级: 风险中等

伴有局部的视网膜下或玻璃体种植和所有大小和位置的播散性肿瘤

--玻璃体和视网膜下种植细小而局限

--所有大小和位置的视网膜内播散性肿瘤

--视网膜下液局限于一个象限内

D 级：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

--广泛的呈油脂状的玻璃体种植

--视网膜下种植呈板块状

--超过一个象限的视网膜脱离

E 级：极高风险

具有以下任何一种或多种特征：

--不可逆转的新生血管性青光眼

--大量的眼内出血

--无菌性眶蜂窝织炎

--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

--眼球痨

2) RB 的 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认识的不断深入以及治疗手段的不断发展,2016年AJCC发布了TNM分期第8版。第8版TNM分期在保留Rb眼外期分期的优势同时,融入了IIRC内容,并且加入了遗传特征方面的分期内容。在不久的将来,TNM分期有望成为国际公认并广泛应用的Rb分期方法,我们建议国内同行临床中使用TNM分期。

在此分期系统中,根据原发肿瘤的临床特点,分cT0—cT4期,其中cT1和cT2为早期Rb,包括局限于视网膜内的肿瘤、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、大量玻璃体积血和眼球瘊等高危因素; 自cT4期开始为眼外期, 肿瘤累及眼眶或视神经 (具体见表1)。

根据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 (具体见表2)。根据有无远处转移, 分别记为 pM1期、cM1期和cM0期 (具体见表3)。

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和H1。其中H0期为检测存在正常的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 (具体见表4)。

表 1 原发肿瘤分期(cT)

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, 瘤体基底部网膜下液范围≤ 5 mm
cT1a	肿瘤直径≤ 3 mm 且距离黄斑视盘距离大于 1.5 mm
cT1b	肿瘤直径> 3 mm 或距离黄斑视盘距离小于 1.5 mm
cT2	眼内肿瘤合并视网膜脱离, 玻璃体种植或网膜下种植
cT2a	肿瘤基底部网膜下液范围>5 mm
cT2b	肿瘤合并玻璃体种植或网膜下种植
cT3	眼内晚期肿瘤
cT3a	眼球萎缩
cT3b	肿瘤侵及睫状体平坦部, 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	从临床检查发现明显的突眼或眶内肿瘤

表 2 区域性淋巴结受累情况分期

cNX	局部淋巴结没有进行检查
cN0	局部淋巴结没有受累
cN1	临床证实耳前、下颌下及颈部淋巴结受累

表 3 肿瘤远处转移情况分期

cM0	没有任何颅内及远处转移的症状和体征
cM1	存在远处转移但是没有显微镜检测证实
cM1a	临床及影像学检查显示肿瘤侵犯了很多组织器官（如骨髓、肝脏等）
cM1b	影像学显示肿瘤侵犯了中枢神经系统（不包括三侧视网膜母细胞瘤）
pM1	存在远处转移通过显微镜检测证实
pM1a	病理检测证实肿瘤侵犯了很多组织器官（如骨髓、肝脏等）
pM1b	病理检测证实肿瘤侵犯脑脊液或脑实质

表 4 肿瘤遗传特性分期

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的 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； 阳性视网膜母细胞瘤家族史；基因检测明确显示 RB1 基因突变

四. 治疗

随着 RB 治疗技术的明显进展，更多患者有机会在生命面临极小风险的前提下得以保存眼球和视功能。目前有冷冻、激光光凝、全身化学药物治疗（全身化疗）、眼球摘除手术以及通过眼内、球周和眼动脉介入途径的局部化疗等多种治疗方式可供选择。在明确 RB 的诊断后，为帮助形成比较系统的、清晰的治疗思路，建议按如下要点

依次考虑：评估首先 RB 是不是眼内期；眼内期肿瘤是选择保眼治疗还是眼球摘除；保眼治疗在何种情况下采取联合治疗；如何安排 RB 患者的随诊及后续治疗。

在实际临床工作中，制定 RB 治疗方案时要面临的问题可能更为复杂，应全面综合地评估患者病情、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保生命为前提的保眼、挽救视功能这一 RB 治疗原则。

一) RB 眼外期和全身转移的治疗

对于视网膜母细胞瘤患儿，在考虑治疗时首先要借助麻醉下的眼底检查（推荐间接眼底镜）、眼部超声、眼眶和头颅 CT、MRI 以及脑脊液检查等辅助检查，帮助排除肿瘤眼外生长和全身转移以及三侧 RB。

如果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等情况则为眼外生长（眼外期），此类病例行眼球摘除术后要追加全身化疗和局部放射治疗，有报道其 5 年存活率约为 55% -60%。

肿瘤已延伸至颅内者，眼球摘除后要联合放疗和大剂量全身化疗、鞘内注射化疗（表 1-1）。

表 1-1 RB 鞘内注射化疗方案

年龄（月）	甲氨蝶呤	地塞米松
<12	5.0mg/3ml	2mg
12-24	7.5mg/4ml	2mg
25-35	10.0mg/5ml	5mg
≥36	12.5mg/5ml	5mg

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，目前一般通过强化的全身化疗联合外周血造血干细胞移植的方法来治疗，据报道有一定的疗效。

外周血造血干细胞移植（peripheral blood stem cell transplantation,PBSC 或 BSCT）又称血细胞移植（blood cell transplantation, BCT），是指应用来源于外周

血液中造血干/祖细胞使接受超大剂量化/放疗的患者重建造血和免疫功能的一种干细胞移植。除了干细胞来源不同外，其基本原理和程序与骨髓移植（bone marrow transplantation, BMT）完全相同。目前用造血干细胞移植支持下的大剂量化疗治疗晚期视网膜母细胞瘤，已在多个国家开展，但治疗例数均较少。该治疗方案一般选择视网膜母细胞瘤有转移的患者，包括有中枢神经系统转移者及三侧性视网膜母细胞瘤患者。多使用自体造血干细胞进行移植。在对患者进行诱导化疗 3~6 疗程（有骨髓转移者骨髓完全缓解）后进行自体造血干细胞采集。大剂量化疗联合造血干细胞移植的时间一般在诊断视网膜母细胞瘤有远处转移后 4~6 月，在诱导化疗完全有效后进行。自体干细胞在大剂量化疗完成后 72 小时输注，造血刺激因子在+1 天开始给予，剂量为 5ug/Kg/次，皮下或静脉输注，直到移植植物植活，中性粒细胞 $>1.0 \times 10^9$ 。

二） 眼内期肿瘤治疗

一旦明确眼内期 RB，接下来要考虑的问题就是对患眼是否选择保眼治疗，这也是临床中医生和患者家属最纠结的问题之一。眼内期 RB 国际分类法（International Intraocular Retinoblastoma Classification, IIRC）对于治疗方法选择和判断预后有很大的帮助。

1. 眼球摘除术

眼球摘除术治疗 RB 文献最早记载于 1809 年，至今已有二百年历史。虽然近半个多世纪来已发展出多种保眼治疗，但眼球摘除目前还是治疗晚期 RB 的主要手段，对于眼内期肿瘤患者有高达 95%以上的治愈率，避免了反复多次的全麻下检查，快捷又经济。

眼球摘除的指征为：

- a. 单侧 RB D 期或 E 期，保留眼球无望或无随访条件的；
- b. 双侧 RB 中，如一侧 A 期，另一侧 E 期的患眼建议眼摘；
- c. 双眼均为 E 期，在征得家长同意后，也可行双眼球摘除术；
- d. 眼内可疑存在活性肿瘤细胞，但由于屈光间质混浊不能进行眼底检查及分级的患眼；
- e. 影像上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；
- f. 眼内复发性 RB，如其它保守治疗均已失败，或由于并发症妨碍了对肿瘤侵袭性的评估和治疗时，应进行眼摘。

术中应避免挤压眼球，可临时剪开外眦，使眼球顺利娩出。剪断视神经最好在 15mm 以上，最短不少于 10mm。如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，重新剪除一段。是否 I 期植入义眼胎目前尚存争议。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良好的美容效果至关重要。眶内植入物不会影响眶内病变的治疗和影像学检查。眼摘时佩戴临时义眼片有积极作用，可帮助家长接受为其子女进行眼摘。患眼摘除后如有条件可取新鲜肿瘤组织做基因分析。病理检查如发现有高危因素（见病理检查）眼球摘除术后要联合全身化疗，以降低肿瘤转移的发生率。

近年来逐渐开展起来的眼动脉化学药物治疗（intraarterial chemotherapy, IAC）和化学药物眼内注药治疗使得部分 D 级和 E 级肿瘤眼以及以往肿瘤复发难以控制的肿瘤眼得到良好的控制，明显降低了眼球摘除率。

2. 保眼治疗

除了上述眼球摘除的指征外，其他国际分级的内眼肿瘤均可尝试保眼治疗，但要注意盲目保眼会增加危及患儿生命的风险，在保眼治疗的过程中要注意观察病情变化，一旦发现有肿瘤眼外生长的迹象，要及时调整原治疗方案（见 RB 眼外期治疗）。保眼治疗是通过眼局部治疗单独或联合化疗、放疗等直接破坏肿瘤以保留眼球的治。目前主要的眼局部治疗包括冷冻治疗、激光光凝治疗、经瞳孔温热疗法治疗（TTT）、眼动脉化学药物灌注治疗（经眼动脉化疗）、眼球内化学药物注射（球注化疗）、局部放疗等。

1) RB 的单独眼局部治疗

国际分类法 A 级肿瘤以及 B 级肿瘤中瘤体较小的肿瘤可直接单独应用眼局部治疗进行治疗，冷冻治疗和激光光凝是两种最简便常用的手段，对分裂期和非分裂期的肿瘤细胞均有破坏作用，一般激光多用于后部肿瘤，冷冻用于周边部肿瘤。为减少并发症的出现，最好分次治疗，间隔 3-4 周，每次治疗强度不能过大。

冷冻治疗中利用冷冻头经巩膜对肿瘤进行冻融 2 至 3 次；如肿瘤靠后部需要打开结膜；每次治疗时不超过 2 个象限范围或 4 个以上孤立病灶，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。另外，冷冻不仅可以直接杀伤肿瘤，同时也破坏了眼球内的血液-视网膜屏障，有利于药物的渗透，化疗前对肿瘤行冷冻治疗，可增加眼内化学药物浓度进而提高化疗效果。

激光光凝可选用绿激光（波长 532nm 或 536nm）、红外激光（波长 810nm）和远红外激光（波长 1064nm），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

肿瘤边缘围上一圈光斑。红外激光和远红外激光因穿透性更强、受肿瘤所含色素影响较少，所以应用得更广。激光烧灼肿瘤组织引起的光凝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，避免即刻产生光凝斑，最好采用热疗模式，通过持续照射缓慢加热肿瘤组织，逐渐产生灰白色激光斑反应以达更佳治疗效果。在治疗中要注意激光能量不可太大以免出现爆破现象引起玻璃体种植、出血、视网膜裂孔等并发症。

虽然 RB 对放射性治疗很敏感，但现在眼内期 RB 已很少利用放射线进行治疗，主要原因是放射性治疗可引起继发第二肿瘤这类严重并发症。对于一些特殊病例，如孤立的中等大小的肿瘤、肿瘤表面有局限的玻璃体种植、肿瘤复发等在其他治疗方法难以奏效的情况下，利用放射敷贴器对肿瘤进行短程放射治疗可以取得较好的疗效。远程放射治疗一般仅用于肿瘤眼外生长累及到眼眶这类情况。

2. RB 的联合治疗

除了国际分类 A 级以及部分瘤体较小的 B 级肿瘤，可以直接通过冷冻或激光治疗，其余分级（C 级、D 级、瘤体较大的 B 级）的肿瘤因瘤体太大、出现明显渗出性视网膜脱离、存在视网膜下或玻璃体种植等情况，均宜或必须采取联合治疗的方式。

1) 与化疗联合治疗

根据给药途径的不同，治疗 RB 的化疗方式主要有 4 种，可以根据病情结合不同种类化疗特点选择适当的联合治疗。在临床中对于复杂的病例如瘤体较大、明显的视网膜下和玻璃体种植、肿瘤复发等情况可采取多种化疗方式联合应用^[1]。

a. 全身化疗

自上世纪 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 的治疗中应用越来越广泛，导致了 RB 的治疗方式发生重大改变。目前国际上全身化疗方案所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。

对于国际分类 A 级以及部分瘤体较小的 B 级肿瘤，可以直接通过冷冻或激光治疗，但 C、D、E 级以及部分 B 级的肿瘤，因瘤体太大或出现明显渗出性视网膜脱离，很难马上进行眼局部治疗进行控制，这种情况下应先行 1-3 次全身化疗使肿瘤体积缩小和视网膜下液吸收，再进一步行激光光凝、TTT、冷冻、放射敷贴器治疗，这种疗法

亦称为化学减容治疗（chemoreduction）。化学减容治疗使不少肿瘤患者避免了眼球摘除或外放射治疗，后者已被证明可显著增加第二肿瘤的发生率。化学减容治疗除了可提高患眼的眼球保存率外，还可以大大减低局灶性治疗所需的治疗强度，或有可能以创伤小的治疗替代创伤大的治疗，减轻眼部治疗的并发症，有利于保存视功能。另外，更重要的是，全身化疗可以杀灭扩散至眼外的肿瘤细胞，提高临床眼外期和晚期肿瘤患者的生存率^{12,13}。

全身化疗要由儿科协助制定并实施。每次化疗间隔 3-4 周时间，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，有文献报道，年龄小于 3 个月的患儿接受全身化疗此风险会明显增大。

b. 选择性眼动脉化疗

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到眼动脉，在眼部形成高浓度的药物聚集以更好地杀灭肿瘤细胞。近年来，通过动脉途径的化疗，命名为“经动脉化疗（Intraarterial chemotherapy, IAC）”。对于视网膜母细胞瘤动脉化疗，临床证实疗效显著的药物主要有：马法兰、卡铂、拓普替康。IAC 术中可根据具体情况选择 1-3 种药物使用。马法兰： $\leq 0.5\text{mg/kg}$ ，一般单眼使用 5mg；卡铂：20-60mg；拓普替康：0.5-1.0mg。IAC 一般间隔 3-4 周一次，每次治疗前行眼底检查评估治疗效果，对于新发或复发病例一般行 2-4 次 IAC 治疗。

IAC 对中晚期（C-E 期）视网膜母细胞瘤以及复发的肿瘤疗效较肯定，相对于全身化疗，全身副作用较小，可以明显提高中晚期肿瘤眼的眼球保存率。目前对于晚期的 RB 的治疗，IAC 的应用越来越广泛，可作为单独或联合静脉化疗眼科局部治疗（激光、冷冻等）使用，逐渐上升为一线治疗^{14,15}。

眼动脉化疗需要血管介入科医师合作完成，治疗费用昂贵，全身的风险主要有骨髓抑制，恶心、呕吐等胃肠道反应，对症处理后好转或自行恢复。眼部的并发症主要有玻璃体出血、脉络膜视网膜萎缩、视网膜血管阻塞、眼睑水肿等。

c. 玻璃体腔注射化疗建议补充适应症

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

可以引起肿瘤播散这种致命风险，经玻璃体腔注射化疗药物过去曾经被视为“治疗禁区”。近年来通过对玻璃体腔注射流程进行改进并采取必要的防范措施，使得玻璃体腔注射化疗药物成为治疗 RB 又一安全有效的方法，这些措施包括：注药前进行前房穿刺降低眼内压，防止玻璃体外流的发生；在玻璃体腔注射前先在注射部位的结膜下注射化疗药物形成一个泡状隆起，然后再通过该结膜水泡进行眼内注射，防止肿瘤的眼外转移；此外，术毕在注射部位行冷冻。目前经玻璃体腔注射的化疗药物主要有卡铂、马法兰（melphalan）、甲氨蝶呤等，治疗的指征主要是出现较明显的玻璃体肿瘤种植的病例，可以明显降低此类肿瘤的眼球摘除率^{16,17}。

d. 眼球周局部化疗

目前临床较少使用。通常是其他化疗的补充治疗，最常用的方式是结膜下、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¹⁸。

2) 放射治疗

放射治疗目前主要作为 RB 的二线治疗或辅助治疗来使用，主要有两种放射治疗方式：近距离放射治疗（plaque brachytherapy）和外照射放射治疗（External beam radiation therapy, EBRT）

a. 近距离放射治疗

近距离放射治疗（brachytherapy）即巩膜外敷贴放疗，是视网膜母细胞瘤局部治疗手段之一，最适用于治疗直径小于 15mm、高度小于 10mm 的 RB 肿瘤。另外眼内应无合并存在的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小于 2mm 者，因此敷贴放疗不宜用于治疗 D 和 E 期的视网膜母细胞瘤¹⁹。巩膜外敷贴放疗一般不用作 RB 的一线治疗，而多用于已使用过其他保眼治疗方法失败或复发的病例。巩膜外敷贴放疗可以联合全身化疗或眼动脉灌注化疗后使用，它可用于治疗眼内孤立的、经化学减容后体积仍较大且未能被完全控制的残余原发肿瘤。它也可以被选择性地单独用于治疗眼内复发的视网膜母细胞瘤。

与外照射放疗相比，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。巩膜外敷贴放疗的副作用包括白内障、玻璃体出血、放射性视网膜病变、黄斑病变及视神经病变。少见的并发症包括持久斜视和巩膜变薄。

b) 外照射放射治疗

外照射放疗（EBRT）曾是 19 世纪中期治疗 RB 主要采用的一线保眼治疗方法，它可以控制大部分眼内肿瘤从而避免眼球摘除。但对经过 EBRT 治疗后的 RB 生存者的随访发现它明显增加了 RB 基因异常患者发生第二恶性肿瘤的几率，尤其是一岁以内接受了 EBRT 治疗的患者。EBRT 还可造成患者面部及眼眶发育畸形。因此 EBRT 已被化疗联合眼内肿瘤局部治疗所取代，不再作为眼内期视网膜母细胞瘤的一线治疗，并被公认应尽可能避免使用其治疗眼内期 RB 肿瘤。

目前 EBRT 仍作为眼内期 RB 的二线治疗方法，应用于经全身化疗或眼动脉灌注化疗联合激光、冷冻、及玻璃体内注药化疗治疗后失败的病例，为避免眼球摘除，仍可采用覆盖全眼球的外照射放射治疗。EBRT 主要用于治疗眼外期 RB。当眼内肿瘤侵犯至眼眶内或仅有局限颅内侵犯时，除了全身化疗联合眼球摘除治疗，需继续辅助 EBRT 以控制残余肿瘤。

除引起第二恶性肿瘤及眼眶发育畸形外，外照射放疗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等。

五、RB 病人的随诊和后续治疗安排

对于保眼治疗的患者，在首次局灶性治疗后，每 3-4 周复查，在全身麻醉下进行检查和必要的重复治疗，直至肿瘤完全消退或钙化、瘢痕化。如果需联合化疗，则每次的复查和眼局部治疗安排在每次化疗前 1-3 天进行。在肿瘤得到控制后，根据情况 1-3 个月安排复查，如发现肿瘤复发或出现新的肿瘤病灶，则重复上述治疗，直到病情得到控制。眼球摘除的肿瘤患者术后每 3-6 个月复诊，要注意对侧眼的情况。一般认为病情稳定至 6-7 岁即可视为治愈，可间隔 6-12 个月复查。12-13 岁后可安排每 2-3 年的定期随诊，随诊时要注意头部软组织、颅脑、皮肤及骨骼等部位第二肿瘤的发生。

六、Rb 病理学诊断

1. RB 大体形态

视网膜母细胞瘤（Retinoblastoma, RB）肿瘤组织位于视网膜，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

据大体形态便可作出 RB 的诊断。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，肿瘤基底部可见来自视网膜较粗大弯曲的滋养血管长入瘤体。当肿瘤生长，瘤体长大时，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）

（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 2）

（3）混合生长型：此型较单纯内生型或外生型多见，特别在较大的肿瘤，其表现兼有上述两型的特点。（图 3）

（4）弥漫浸润生长型：此型 RB 很少见，该型 RB 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，也可未见明确的肿瘤组织病灶，在大体标本检查时容易被忽略。（图 4）

（5）苔藓状生长型：此型罕见，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间的视网膜组织内。

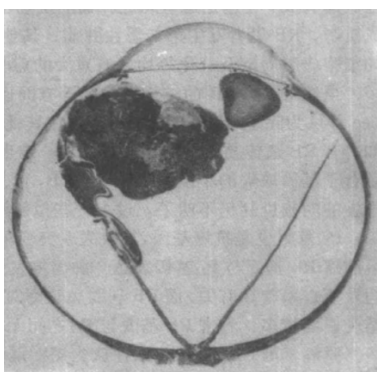


图 1

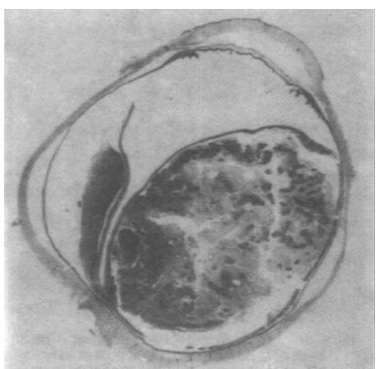


图 2

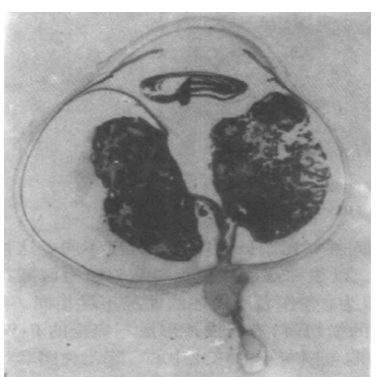


图 3

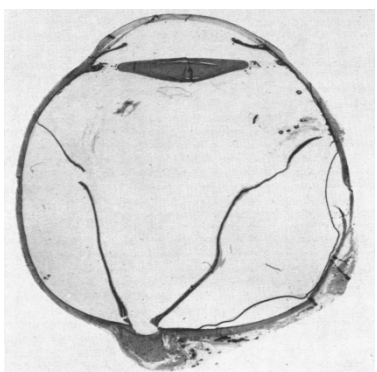


图 4

2. RB 组织病理学改变

RB 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 光镜下，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，核分裂像多。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。在离滋养血管不远处（约 $90\sim 110\ \mu\text{m}$ ），肿瘤细胞发生缺血性凝固性坏死。既往称这种袖套状肿瘤细胞团为假菊花团。（图 5）

2) . 分化型 RB 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。在光镜下近中央腔边缘似有一膜，有些肿瘤细胞的胞浆穿过此膜突向中央腔内。此种菊花团的细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 菊花团那样具有特征性。H-W 与 F-W 菊花团不同，H-W 菊花团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 菊花团细胞分化稍差，可常见于神经母细胞瘤。（图 6）

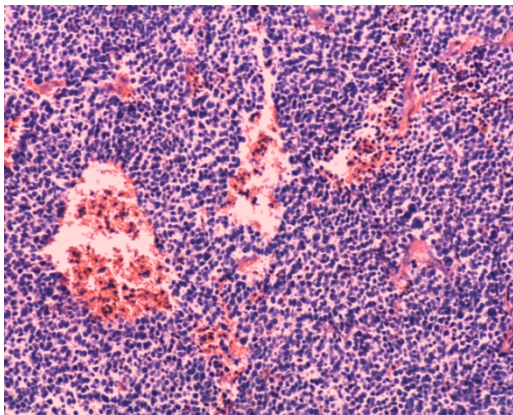


图 5 HE 染色（ $\times 100$ ）

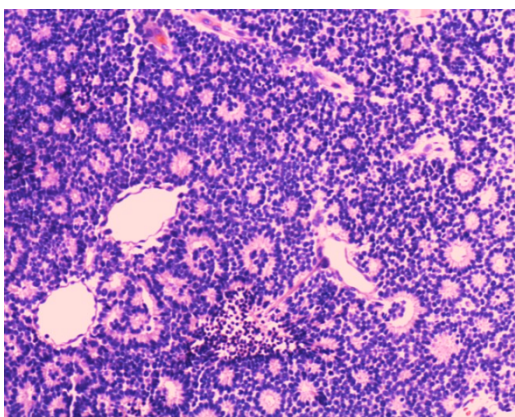


图 6 HE 染色（×100）

3. 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的风险，需要在术后进行全身辅助性化学治疗。

RB的组织病理学高危因素包括²⁰⁻²²：（1）肿瘤侵犯穿过筛板(图7)；（2）肿瘤侵犯大范围脉络膜（ $\geq 3\text{mm}$ ）(图8)；（3）肿瘤侵犯巩膜(图9)；（4）肿瘤侵犯眼前节（前房、角膜、虹膜、睫状体）(图10)；（5）肿瘤突破眼球至球外(图11)。

应对摘除的RB眼球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，对评估RB患者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的意义。

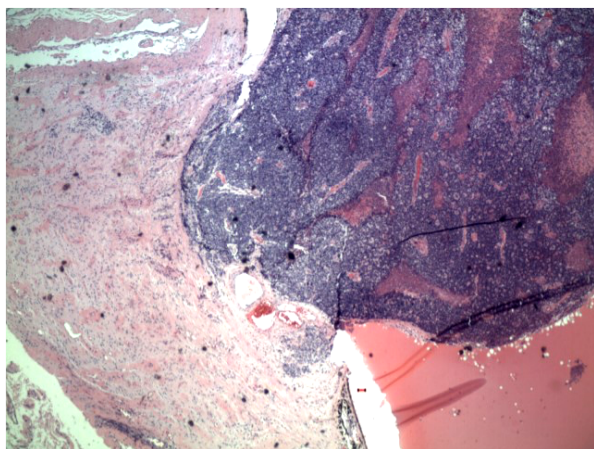


图7

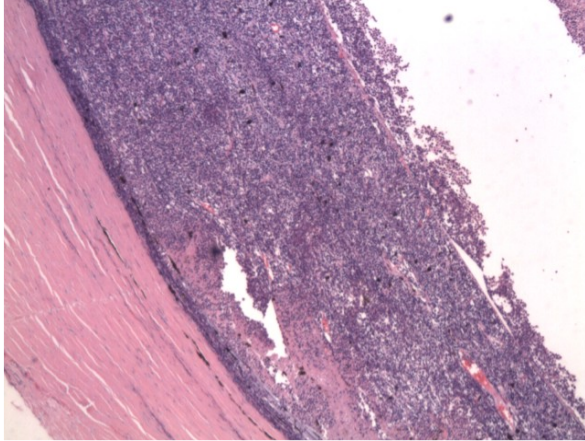


图8

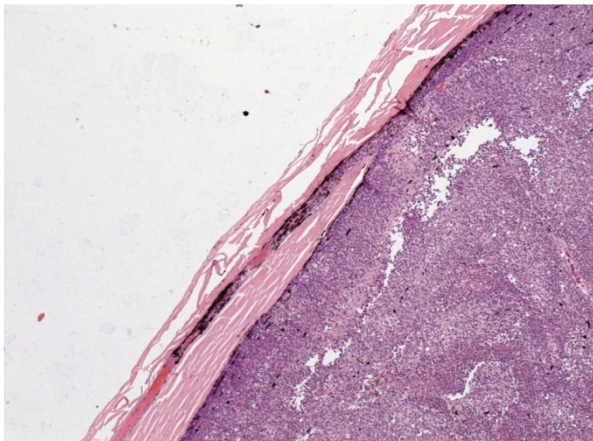


图9

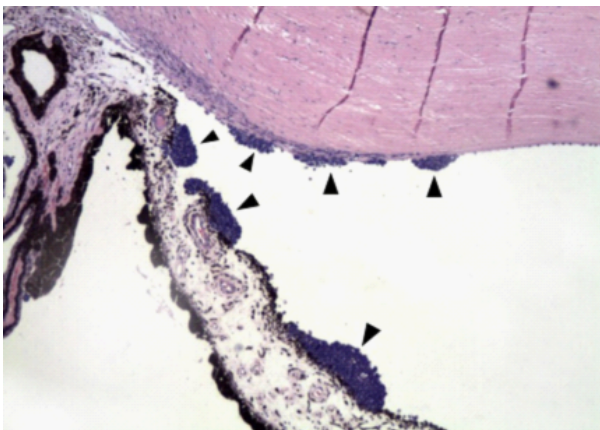


图10

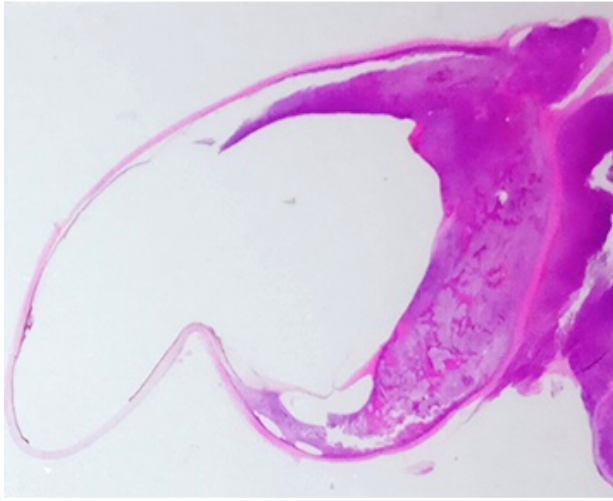


图11

七，基因检测

1，基因检测，

1) 单侧患病、无家族史的患者的基因检测

这类患者只有 15%的机会在血液中检测出 RB1 基因突变。然而，因为 RB1 基因突变的检测效率很高，只要存在一个生殖细胞中的突变，就有 95%的机会能检测出。若患儿血液中未检测出突变存在，则进一步检查应考虑检测肿瘤组织中是否存在 RB1 存在双等位基因突变。

有些病例中存在“嵌合现象”^{23, 24}，即在早期胚胎发生的一个 RB1 突变，仅出现在一小部分细胞里。因此，尽管有些单侧发病患者没有在血样基因检查中发现 RB1 基因突变，他们仍需持续监控、定期检查对侧正常眼以排除肿瘤可能。当然这种可能性较小，因此检查的频率可以适当降低，并且不需要每次都进行全麻下检查²⁴。

其他 85%患者在血液中未检测到 RB1 基因突变，而在肿瘤组织中发现 RB1 的突变，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) 双侧、或单侧伴家族史的患者的基因检查

大部分双侧发病的病例，患者均携带有一个杂合的生殖细胞 RB1 突变^{1, 18, 25}。故这类病人如果血样基因检测中未发现 RB1 突变，那便提示是嵌合现象²⁴。

亦有 1%携带有 RB1 一个等位基因突变的儿童并没有发病，然而他们的后代仍有 50%的几率会遗传这个突变并存在患病风险。

2, 基因检测方法:

血液和/或肿瘤组织提取高质量 DNA:

- 1)、通过定量 PCR 或基因芯片或高通量测序等技术检测有无重排、缺失或插入等变异;
- 2)、已知常见突变位点进行等位基因特异性 PCR;
- 3)、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，则取新的血样，提取 RNA 进行 RT-PCR。

若初始分子生物学检查未发现 RB1 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 (FISH) 等。

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

3, RB 基因检测建议

- 1) 每位先证者都进行 RB1 基因突变的检测
- 2) Rb 患者手术摘除的组织，应以适合的方式保存（快速冰冻），以便进行后续的 DNA 检测研究;
- 3) 对脑脊液、骨髓进行分子生物检测，必要时可作为检测远处转移的手段¹⁰;
- 4) 双侧发病、单侧发病且有家族史的患者，都应留取血液以及肿瘤组织以备后续检测;
- 5) 单侧发病、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），则检测血液。

若发现染色体 13q14 缺失：

- 6) 检查发现染色体 13q14 缺失的儿童或成人，应在 48-72 小时内至眼科专科就诊检查。

若已知家族中存在 RB1 基因突变：

- 7) 所有存在患病风险（可能携带突变）的个体都进行基因检测
- 8) 携带有家族中突变的 RB1 等位基因的儿童，应定期且多次进行 Rb 相关临床检测管控
- 9) 携带有突变 RB1 等位基因的成人，应对其家属进行肿瘤相关检查
- 10) 无患病风险的家属的临床跟踪可终止（比如，无家族史，患者的父母未检测到 RB1 突变，则其祖父辈可停止临床跟踪）²⁶
- 11) 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结果的或为携带者的新生儿，尽早开始进行肿瘤的检查治疗（对明确携带突变的胎儿，可在孕 36 周予以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 超发现大的眼内肿瘤）^{26, 27}

若未知家族中是否存在 RB1 基因突变：

- 12) 阳性家族史但是无 RB1 突变，建议每一个高风险的家族成员在 7 岁之前应定期进行相关眼科检查。

七、RB 筛查和早期诊断

早期诊断是提高 RB 治疗预后，挽救患儿眼睛和生命，保存视力的关键。RB 最早最常见的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，还有视力低下引起的异常行为。但是，临床上因出现眼部异常才来就诊的患眼绝大多数都已到晚期。即使得到良好的治疗，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 的产前的预防性检测（见基因检测）以及出生后的定期筛查，尤其是有 RB 家族史的患儿。

RB 筛查的检查方式有：

- 1) 光照白瞳症：当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排除 RB；
 - 2) 电筒照射检查：多数情况下儿科医生会用手电筒照射瞳孔区观察眼底红光反射，方法如下：暗光线环境下，距被检查眼 50cm，直接检眼镜调至+4.00D 可以更好的观察眼底红光，分别检查两只眼睛后；将电筒置于患儿正前方 1m (Bruckner Test)，同时观察双眼，当发现瞳孔不等大，虹膜颜色不同，角膜长大，白瞳时需进一步检查；
 - 3) 散瞳眼底镜检查：2.5%肾上腺素和 0.5%盐酸环喷托酯点眼 20-40 分钟后瞳孔散大，可检查眼底，眼底发现一个或多个实性白色占位，伴或不伴玻璃体腔肿瘤细胞种植。
 - 4) 斜视检查：1 月以内的新生儿约 50%有眼位不正，通过斜视检查判断 RB 准确度不高，但是对严重的斜视要注意眼底检查。
 - 5) 眼底相机筛查：如有条件可利用儿童眼底相机进行眼底检查，可以很好的发现早期病变。
- 一旦通过上述方法发现眼部异常，须马上安排或转诊至专科医师进一步检查。

八，关注 RB 患儿的生活质量

生活质量涵盖了一个人的身体、心理、情感等各个方面，视网膜母细胞瘤患儿正处于发育期，其身体、智力和情感都会受到极大影响，若单纯关注于眼病，而不考虑患儿的远期生活，这样的治疗不是个不完整的治疗。¹⁰ 面对视网膜母细胞瘤患儿，我们需要综合考虑患儿治疗方案的选择、定期随访、家庭支持、心理支持以及社会支持等方面。

1. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1971;68(4):820-823.
2. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *The British journal of ophthalmology*. 2009;93(1):21-23.
3. Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma. *J Child Neurol*. 2016;31(2):227-236.

4. Zhao J, Li S, Shi J, Wang N. Clinical presentation and group classification of newly diagnosed intraocular retinoblastoma in China. *The British journal of ophthalmology*. 2011;95(10):1372-1375.
5. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9824):1436-1446.
6. Fernandes AG, Pollock BD, Rabito FA. Retinoblastoma in the United States: A 40-Year Incidence and Survival Analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2018;55(3):182-188.
7. Gregersen PA, Urbak SF, Funding M, Overgaard J, Jensen UB, Alsner J. Danish retinoblastoma patients 1943-2013 - genetic testing and clinical implications. *Acta Oncol*. 2016;55(4):412-417.
8. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*. 1988;42(4):511-520.
9. Bowles E, Corson TW, Bayani J, et al. Profiling genomic copy number changes in retinoblastoma beyond loss of RB1. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007;46(2):118-129.
10. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15021.
11. Lee JH, Han JW, Hahn SM, Lyu CJ, Kim DJ, Lee SC. Combined intravitreal melphalan and intravenous/intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma with vitreous seeds. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(2):391-394.
12. Fabian ID, Stacey AW, Johnson KP, et al. Primary intravenous chemotherapy for group D retinoblastoma: a 13-year retrospective analysis. *The British journal of ophthalmology*. 2017;101(1):82-88.
13. Kunkele A, Jurklies C, Wieland R, et al. Chemoreduction improves eye retention in patients with retinoblastoma: a report from the German Retinoblastoma Reference Centre. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(10):1277-1283.
14. Abramson DH, Shields CL, Jabbour P, et al. Metastatic deaths in retinoblastoma patients treated with intraarterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) worldwide. *Int J Retina Vitreous*. 2017;3:40.
15. 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. *The British journal of ophthalmology*. 2017;101(8):1086-1093.
16. Francis JH, Abramson DH, Ji X, et al. Risk of Extraocular Extension in Eyes With Retinoblastoma Receiving Intravitreal Chemotherapy. *JAMA Ophthalmol*.

2017;135(12):1426-1429.

17. Francis JH, Brodie SE, Marr B, Zabor EC, Mondesire-Crump I, Abramson DH. Efficacy and Toxicity of Intravitreal Chemotherapy for Retinoblastoma: Four-Year Experience. *Ophthalmology*. 2017;124(4):488-495.
18. Canadian Retinoblastoma S. National Retinoblastoma Strategy Canadian Guidelines for Care: Strategie therapeutique du retinoblastome guide clinique canadien. *Can J Ophthalmol*. 2009;44 Suppl 2:S1-88.
19. American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force. Electronic address pec, Committee AO. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014;13(1):1-14.
20. Brennan RC, Qaddoumi I, Billups CA, et al. Comparison of high-risk histopathological features in eyes with primary or secondary enucleation for retinoblastoma. *The British journal of ophthalmology*. 2015;99(10):1366-1371.
21. 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. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(8):1017-1023.
22. 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. *中华眼科杂志*. 2014(10):725-728.
23. Sippel KC, Fraioli RE, Smith GD, et al. Frequency of somatic and germ-line mosaicism in retinoblastoma: implications for genetic counseling. *American journal of human genetics*. 1998;62(3):610-619.
24. Rushlow D, Piovesan B, Zhang K, et al. Detection of mosaic RB1 mutations in families with retinoblastoma. *Human mutation*. 2009;30(5):842-851.
25. Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma: revisiting the model prototype of inherited cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004;129C(1):23-28.
26. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Tarone RE, Fraumeni JF, Jr. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(1):24-31.
27. Xu K, Rosenwaks Z, Beaverson K, Cholst I, Veeck L, Abramson DH. Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma: the first reported liveborn. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(1):18-23.