



视网膜母细胞瘤治疗中需要考虑的要点

梁建宏

100044 北京大学人民医院眼科 视觉损失与修复教育部重点实验室 北京大学医学部眼视光学院
视网膜脉络膜疾病诊治研究北京市重点实验室

通信作者: 梁建宏, Email: jianhongliang@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2018.03.002

【摘要】 随着视网膜母细胞瘤 (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。尽管目前有冷冻、激光光凝、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, 但要形成合理的治疗方案并取得良好疗效仍有些许要点需要考虑。如明确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联合化疗、如何安排RB患者的随诊及后续治疗等。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。

【关键词】 视网膜母细胞瘤/外科学; 视网膜母细胞瘤/药物疗法; 化学疗法, 肿瘤, 局部灌注; 冷冻疗法; 激光凝固术; 述评

中图分类号: R739.72

The main points in the treatment for retinoblastoma Liang Jianhong

Department of Ophthalmology, Peking University People's Hospital; Key Laboratory of Vision Loss and Restoration, Ministry of Education; Beijing Key Laboratory for the Diagnosis and Treatment of Retinal and Choroid Diseases, Beijing 100044, China

Corresponding author: Liang Jianhong, Email: jianhongliang@hotmail.com

【Abstract】 Thanks to the treatment of retinoblastoma (RB) having improved significantly in recent years, there is an increasing trend to use conservative treatment modalities that aim to preserve the globe as well as vision with minimum mortality. RB therapy is a long-term systemic treatment in clinical practice. Although there are many treatment options for RB therapy, such as cryotherapy, photocoagulation, systemic chemotherapy, enucleation and ophthalmic chemotherapy, it is recommended to consider in accordance with the following key points in gaining a reasonable treatment strategies: to make sure that RB is an intraocular period; to determine whether the intraocular RB to be treated with eye preservation or enucleation; what is the case of eye preservation therapy combined with chemotherapy and how to arrange the follow-up of RB patients. It's more complicated to choice the therapeutic measures for RB in clinical practice. So, the patient's condition, economic capability and medical condition should be evaluated comprehensively. The principle of RB treatment should be followed, which is protecting eyeball and visual function without life damage.

【Key words】 Retinoblastoma/surgery; Retinoblastoma/drug therapy; Chemotherapy, cancer, regional perfusion; Cryotherapy; Laser coagulation; Editorial

视网膜母细胞瘤 (RB) 是恶性度很高的肿瘤, 未经治疗者几乎没有生存的可能。眼球摘除手术作为曾经治疗RB的经典方法挽救了大量患者的生命; 但随着医学技术的发展, 自20世纪后期开始, RB的治疗理念发生了重大改变, 治疗目的不再仅为挽救生命, 还要尽可能地保留眼球和保存视力。目前针对RB的治疗, 冷冻、激光光凝、经瞳孔温热疗法 (TTT)、全身化疗和眼球摘除手术是一线治疗方案; 近距离放射治疗

(放射敷贴治疗)、远程放射治疗以及通过眼内、球周和眼动脉介入途径的局部化疗是二线治疗方案。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。

1 RB是否有眼外生长和全身转移

对于RB患儿, 在考虑治疗时首先要借助眼部超声、眼眶和头颅CT、MRI以及脑脊液检查等辅助检查

帮助判断肿瘤是否是眼内期以及三侧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经等情况则为眼外生长（眼外期），此类患儿行眼球摘除手术后要追加全身化疗、鞘内化疗和局部放射治疗，其5年存活率约为55%~60%^[1,2]。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自体干细胞移植进行治疗，具有一定疗效^[3]。

由于RB肿瘤出现眼外生长和全身转移会严重威胁生命，因此在制定治疗方案前以及在随后治疗的整个过程中都要加以关注和排除。在治疗过程中一旦发现肿瘤眼外生长的迹象，应及时调整原治疗方案。

2 眼内期肿瘤是选择保眼治疗还是眼球摘除

一旦明确眼内期RB，接下来要考虑的问题便是是否选择保眼治疗，这也是临床医生和患者家属最为纠结的问题之一。而眼内期RB国际分类法（简称为国际分类）对于治疗方法选择和判断预后有很大帮助^[4,5]。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≤3 mm；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 mm以内。C级（风险中等）：伴有局部视网膜下或玻璃体种植的所有大小和位置的肿瘤。玻璃体和视网膜下种植细小而局限；视网膜下液局限于1个象限内。D级（高风险）：出现弥漫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1个象限的视网膜脱离。E级（极高风险）：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RB；眼球瘁。

2.1 眼球摘除手术的指征

眼球摘除手术治疗RB的文献最早记载于1809年，至今已有200年历史。虽然近半个多世纪来已发展出多种保眼治疗，但眼球摘除目前仍然是治疗晚期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。

眼球摘除手术的指征为：（1）国际分类部分D级和大部分E级的肿瘤眼，如肿瘤占据了眼内大部分空间，出现严重玻璃体积血，出现弥漫性玻璃体腔或视网膜下种植，继发青光眼等；（2）肿瘤复发，其他治疗手段难以控制；（3）保眼治疗过程中出现全视网膜脱离、严重眼内出血、严重晶状体和玻璃体混浊等导

致眼内肿瘤不能很好观察和治疗的严重并发症。眼球摘除手术前应再次散瞳检查双眼以确认手术眼，手术中应尤其注意避免弄破眼球，断视神经时断端尽量留长至10 mm以上。是否I期植入义眼胎目前尚存争议。患眼摘除后如有条件可取新鲜肿瘤组织做基因分析。病理检查出现以下情况为高危因素：（1）肿瘤细胞越过视神经筛板会增加肿瘤扩散到脑膜和脑脊液的风险；（2）肿瘤侵犯到脉络膜、巩膜、前房、睫状体、虹膜等会增加肿瘤转移的风险。一旦出现以上情况，眼球摘除手术后应联合全身化疗以降低肿瘤转移的发生率。眼球摘除手术主要的并发症为手术中出血、手术后感染、义眼胎暴露和排斥等^[4]。

随着医学技术的发展，眼球摘除手术在RB治疗中的应用会越来越来少。如近年来逐渐开展起来的眼动脉化学药物灌注治疗（IAC）和眼内注入化学药物治疗使得部分D、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，避免了眼球摘除手术。

2.2 保眼治疗的方法和手段

除了上述眼球摘除手术的指征外，其他国际分类的内眼肿瘤均可尝试保眼治疗，但应注意盲目保眼会增加危及患儿生命的风险。保眼治疗是通过眼局部治疗单独或联合化疗等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、TTT、局部放射治疗等。其中冷冻和激光光凝最简便常用，这两者对分裂期和非分裂期的肿瘤细胞均有破坏作用，适用于国际分类A、B级中瘤体较小的肿瘤和经全身化疗后残存的肿瘤。为减少并发症的出现，须多次治疗，每次治疗间隔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2~3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视视网膜屏障，有利于药物渗透，对于D级肿瘤和有局部玻璃体种植以及复发的肿瘤，可以先对瘤体或临近玻璃体种植处的正常视网膜进行冷冻，然后在72 h内再行全身化疗，如此可增加眼内化学药物浓度以提高化疗效果。

激光光凝可选用绿激光（波长532 nm或536 nm）、红外激光（波长810 nm）和远红外激光（波长1064 nm），通过头戴式间接检眼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。

3 保眼治疗在何种情况联合化疗

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光凝治疗,其余分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,均宜或必须通过眼局部治疗联合化疗的方式治疗。此外,应结合不同种类化疗的特点选择适当的化疗方式。根据给药途径的不同,治疗RB的化疗方式主要有全身化疗、眼动脉介入化疗、玻璃体腔注射化疗、眼球周局部化疗等4种方式。临床中对于瘤体较大、明显视网膜下和玻璃体种植、肿瘤复发等较为复杂的病例,亦可选择不同化疗方式联合应用^[6,9]。

3.1 全身化疗

自上世纪90年代以来,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主要为静脉注射长春新碱(vincristine)、依托泊甙(etoposide)或替尼泊甙(teniposide)、卡铂(carboplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)^[11-14]。

正如前文所述,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光凝治疗;但C、D、E级以及部分B级的肿瘤,一般肿瘤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。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^[7,8]。

全身化疗应由儿科协助制定并实施。每次化疗间隔3~4周时间。其常见并发症为呕吐、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。值得注意的是,年龄小于3个月的患儿接受全身化疗此风险会明显增大。

3.2 眼动脉介入化疗

眼动脉介入化疗是在全身麻醉下通过导管把化疗药物选择性地注入到眼动脉,在眼部形成高浓度的药物聚集以更好地杀灭肿瘤细胞。常用的化疗药物为马法兰(melphalan)、卡铂(carboplatin)、托泊替康(topotecan)等,可单独应用或联合用药。IAC对中晚期(C~E期)肿瘤以及复发的肿瘤疗效肯定,相对于全身化疗,其全身副作用较小,可以明显提高中晚期肿瘤眼的眼球保存率。目前对于晚期RB的治疗,IAC的应用越来越广泛,逐渐上升为一线治疗^[9-11]。

眼动脉介入化疗需要血管介入科医师合作完成,治疗费用昂贵,全身风险主要有支气管痉挛、心脑血管意外等。眼部并发症主要有玻璃体积血、脉络膜视网膜萎缩、视网膜血管阻塞、眼睑水肿等。

3.3 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:(1)注药前进行前房穿刺降低眼内压,防止玻璃体外流的发生;(2)在玻璃体腔注射前先在注射部位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,防止肿瘤眼外转移;(3)注射完毕后在注射部位进行冷冻。目前经玻璃体腔注射的化疗药物主要有卡铂、马法兰、甲氨蝶呤等。对于出现较明显的玻璃体种植的肿瘤,玻璃体腔注射化疗药物可以明显降低其眼球摘除率^[12,13]。

3.4 眼球周局部化疗

眼球周局部化疗通常是其他化疗方式的补充治疗,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。球周组织的纤维化和粘连、球周脂肪萎缩是其最常见的并发症。

4 RB的随诊和后续治疗

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 d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,直到病情得以控制。眼球摘除者手术后每3~6个月复诊,应注意对侧眼的情况。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^[4]。

在实际临床工作中,制定RB治疗方案时要面临的问题可能很复杂,要全面综合地评估患者本身病情、社会经济状况、宗教习俗、就诊条件等具体情况,必须明确任何治疗均应遵循RB的治疗原则,即在以保生命为前提的条件下保眼和挽救其视功能。

5 参考文献

- [1] 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](https://doi.org/10.1002/cncr.11647).
- [2] Shah PK, Narendran V, Kalpana N. Outcomes of intra- and extraocular retinoblastomas from a single institute in South India[J]. *Ophthalmic Genet*, 2015, 36(3): 248-250. DOI: [10.3109/13816810.2013.867450](https://doi.org/10.3109/13816810.2013.867450).
- [3] 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](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00258-6).
- [4] Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, et al. High-risk retinoblastoma based on international classification of retinoblastoma: analysis of 519 enucleated eyes[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(5): 997-1003. DOI: [10.1016/j.ophtha.2012.10.044](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.10.044).
- [5] Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2006, 17(3): 228-234. DOI: [10.1097/01.icu.0000193079.55240.18](https://doi.org/10.1097/01.icu.0000193079.55240.18).
- [6] 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](https://doi.org/10.1007/s00417-015-3202-0).
- [7] 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](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309710).
- [8] Kunkele A, Jurklics 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](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303452).
- [9] Shields CL, Alset AE, Say EA, et al. Retinoblastoma control with primary intra-arterial chemotherapy: outcomes before and during the intravitreal chemotherapy era[J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2016, 53(5): 275-284. DOI: [10.3928/01913913-20160719-04](https://doi.org/10.3928/01913913-20160719-04).
- [10] 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](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309298).
- [11] 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: 40. DOI: [10.1186/s40942-017-0093-8](https://doi.org/10.1186/s40942-017-0093-8).
- [12] 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: [10.1186/s40942-017-0093-8](https://doi.org/10.1186/s40942-017-0093-8).
- [13] 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: [10.1001/jamaophthalmol.2017.4600](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.4600).
- [14] 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](https://doi.org/10.3129/i09-194).

(收稿日期: 2017-05-12)
(本文编辑: 杨婷婷)

读者 • 作者 • 编者

本刊对稿件的总体要求

本刊报道范围包括视网膜、葡萄膜、玻璃体、视觉通路、与全身病相关的内眼疾病等眼后节疾病的临床与基础研究成果。文稿资料应真实可靠,数据准确,必要时应做统计学处理;论点鲜明、结构严谨;文字精炼,表达规范;应体现出科学性、新颖性、规范性。包括摘要、图表及参考文献在内,论著一般不超过4000字;述评、综述、会议纪要等一般不超过5000字;短篇论著不超过2000字;病例报告等不超过1500字。