

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.10.08

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2020.10.08>

## 视网膜母细胞瘤诊疗的研究进展

林壮玲 综述 张平 审校

(中山大学中山眼科中心病理科, 广州 510060)

**[摘要]** 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, 对其早期诊断和精准治疗是相关学者共同追求的目标。本文就目前RB诊断和治疗的研究进展进行综述。基因检测技术的进步有助于RB的早期和精准诊断, 同时RB的治疗方式也一直朝着提高保眼率和减少并发症的方向发展。

**[关键词]** 视网膜母细胞瘤; 诊断; 治疗

## Research progress on the diagnosis and treatment of retinoblastoma

LIN Zhuangling, ZHANG Ping

(Department of Pathology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

**Abstract** Retinoblastoma (RB) is the most common intraocular malignant tumor in infants and young children, which seriously endangers their life and visual function. Early diagnosis and precise treatment are the common goals pursued by related scholars. This article reviews the current research progress in RB diagnosis and treatment. The progress of genetic testing technologies is conducive to the early and accurate diagnosis of RB, and its treatment has been developing in the direction of higher eye-protective rate and fewer complications.

**Keywords** retinoblastoma; diagnosis; treatment

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤, 占儿童恶性肿瘤的2%~4%, 其发病率在全球范围内约为1/20 000~1/15 000<sup>[1-2]</sup>, 相当于全球每年新增患者约9 000例, 其中我国每年新增患者约1 100例<sup>[3-4]</sup>。约95%的病例发生于5岁前, 其中约2/3发生于2岁前。单眼RB约占75%, 发病年龄在2~3岁; 双眼

RB多在2岁前发病<sup>[1-2,5]</sup>。RB的发病没有种族和性别倾向<sup>[6]</sup>。本文就RB的诊疗方法及其研究进展综述如下。

### 1 诊断

传统的RB诊断主要依靠询问病史、眼底检查

收稿日期 (Date of reception): 2020-07-23

通信作者 (Corresponding author): 张平, Email: pingss@126.com

和影像学检查。白瞳症和斜视是最主要的就诊原因, 较大年龄的患者会主诉视力下降、眼前黑朦等不适<sup>[7]</sup>。眼科检查包括视力、眼压、眼前节和眼底检查, 其中充分散瞳后利用双目间接检眼镜进行眼底检查是诊断RB的主要手段, 检查不合作者需在全身麻醉下进行。影像学检查包括眼底照相、超声、CT和MRI等。

## 1.1 基因诊断

近几十年来, 基因检测技术的发展提高了我们对遗传性疾病分子基础的认识, 其对于RB的早期诊断和治疗方案的选择具有重要意义。

### 1.1.1 RB 基因检测技术

Sanger测序是传统标准的基因突变检测方法, 对于单个基因碱基突变检测结果可靠, 但其效率低、成本高, 且不能同时检测拷贝数变异, 故临床应用受限<sup>[8]</sup>。近年来, 高通量测序技术开始应用于多种疾病的筛查和诊断, 比如下一代测序(next generation sequencing, NGS)可以对数百万个DNA片段进行大规模测序, 有望实现高效率、高灵敏度并降低成本<sup>[8-9]</sup>。此外, 微阵列比较基因组杂交(array Comparative Genomic Hybridization, aCGH)、多重连接依赖性探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)、多重定量聚合酶链反应(quantitative multiplex polymerase chain reaction, QM-PCR)可以识别RB1基因的大片段缺失和重复以及其他基因拷贝数的改变<sup>[10]</sup>。另一方面, 细胞遗传学分析技术主要包括核型分析和荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)。

### 1.1.2 RB 相关基因

RB在遗传学上可分为遗传型(占35%~45%)和非遗传型(占55%~65%)<sup>[11]</sup>。遗传型多表现为双眼或单眼多发RB, 发病年龄较早, 平均就诊年龄15个月, 发生第二肿瘤和传递给后代的风险较高<sup>[3,12]</sup>。遗传型患者中约5%可伴发颅内肿瘤, 即在双眼发病的基础上, 松果体或蝶鞍出现原发肿瘤, 称为三侧性RB(trilateral retinoblastoma, TRB)<sup>[13]</sup>。非遗传型多表现为单眼RB, 平均就诊年龄较晚, 约27个月, 无家族史且几乎没有传递给后代的风险<sup>[3]</sup>。

Knudson<sup>[1]</sup>的“二次打击”学说认为: RB由位于染色体13q14的RB1抑癌基因发生两次突变导

致, 第1次突变发生于生殖细胞, 第2次突变发生于体细胞。约93%遗传型和87%非遗传型RB患者存在RB1双等位基因突变<sup>[11]</sup>。在无家族史的单眼RB患者中, 只有15%患者可在血液中检测到RB1基因突变<sup>[14]</sup>。此类患者存在“嵌合现象”<sup>[15]</sup>, 即早期胚胎仅小部分细胞发生1个RB1基因突变, 因此在外周血基因检测中未发现RB1基因突变的单眼RB患者, 仍需定期检查对侧眼以排除肿瘤的可能。95%双眼RB患者的外周血可检测到RB1基因突变, 另外5%外周血基因检测阴性患者可能是嵌合现象<sup>[14]</sup>。目前已知的RB1基因突变形式多样, 如终止密码子过早出现、剪接位点发生点突变、启动子甲基化等<sup>[16]</sup>。RB1基因突变引起染色体不稳定, 可导致其他肿瘤相关基因发生突变, 这可能是RB患者易发生第二肿瘤的原因之一。

近年来的研究<sup>[5]</sup>显示MYCN基因扩增及染色体突变性断裂重组也与RB的发生有关。在部分单眼非遗传型RB患者中, 发现其RB1基因正常, 而MYCN基因高度扩增。从RB患者基因检测结果中还发现染色体拷贝数改变(somatic copy number alterations, SCNAs), 比如1q, 2p, 6p, 13q和16q等<sup>[17]</sup>。其中, 染色体6p22.3上的DEK和E2F3基因及染色体1q32.1上的KIF14和MDM4基因重复突变是目前发现的RB最常见的伴随基因突变<sup>[17-18]</sup>。尽管这些染色体改变在RB发展中所起的作用尚不清楚, 但有学者<sup>[17]</sup>认为RB SCNAs会影响RB1基因的表达, 从而导致RB的进展。

此外, RB1基因通过调控多种关键的表现遗传过程从而促进肿瘤发生和发展<sup>[18]</sup>。近年来, 表现遗传学研究致力于发现潜在的诊断标志物和治疗靶点, 其中单链非编码小分子miRNA备受瞩目, 其参与转录后基因表达调控, 与肿瘤发生和发展密切相关。目前, 通过微阵列分析、NGS等技术, 已明确RB患者中与增殖、凋亡、转移、化学耐受等相关的多种miRNA改变<sup>[19]</sup>。

### 1.1.3 房水检测

房水检测是近年来新开发的RB检测方式。Berry等<sup>[20]</sup>从RB患者的房水中鉴定出肿瘤来源的无细胞DNA(cf-DNA), 其拷贝数与眼球摘除后肿瘤组织活检的结果一致。他们进一步检测保眼组和眼球摘除组RB患者的房水, 发现两组房水的染色体6p都明显扩增, 且眼球摘除组6p的扩增量显著高于保眼组<sup>[21]</sup>。Gerrish等<sup>[22]</sup>最近的研究证明房

水中>90%的cf-DNA来源于肿瘤。未来房水检测可能会对RB的诊断和治疗产生重大影响。

#### 1.1.4 产前检测

对于有RB家族史的胎儿,在孕早期(妊娠11周)行绒毛膜取样或在孕中期(妊娠16周)行羊膜穿刺取样以分析胎儿DNA,潜在的流产风险分别为0.22%和0.11%<sup>[23]</sup>。对于明确携带RB突变基因的胎儿在孕早期可选择流产,也可在孕36周提前生产以给予患儿及时治疗。

## 2 治疗

### 2.1 化疗

#### 2.1.1 全身静脉化疗

20世纪90年代,新一代安全有效的化疗药物使全身静脉化疗发展为RB一线治疗,显著提高了保眼率,并减少了体外放疗和继发性恶性肿瘤的发生率。目前,全身静脉化疗常作为化学减容法与局部治疗联合使用,即在IIRC C, D, E期及部分体积较大的B期肿瘤行局部治疗前,先行1~3次全身化疗,使肿瘤体积减小,从而减低后续局部治疗的强度,以减轻并发症并保存视功能<sup>[24-25]</sup>。目前国际普遍使用的静脉化疗药物有长春新碱、依托泊苷或替尼泊苷、卡铂、环磷酰胺。化疗药物的组合和疗程尚未形成共识,大多数研究采用两药或三药联合使用3~6个周期的方案。Shields等<sup>[26]</sup>研究表明:使用长春新碱、依托泊苷和卡铂行2个周期全身静脉化疗后,肿瘤直径缩小约35%,厚度减小约50%。Beck等<sup>[27]</sup>研究表明:与联合3种药物行6个或更多周期治疗的组相比,联合2种药物(依托泊苷-卡铂)行3个周期治疗可实现等效的肿瘤控制。Zhu等<sup>[28]</sup>联合3种药物(卡铂、依托泊苷和长春新碱)对IIRC B组眼行3个周期和6个周期治疗的疗效比较,结果显示:5年随访中两组的保眼率没有差异。通常每次化疗间隔时间为3~4周。临床上常见的全身化疗短期并发症有呕吐、脱发、贫血、中性粒细胞减少、血小板减少等,较严重的并发症为依托泊苷诱发的急性淋巴细胞白血病、卡铂导致的耳毒性等,更易发生于年龄较小且治疗周期长的患儿<sup>[29-30]</sup>。

#### 2.1.2 动脉内化疗

近年来,动脉内化疗(intra-arterial chemotherapy, IAC)技术取得较大进展,其对单侧性RB的保眼治

疗具有明显优势,可以明显提高中晚期(C~E期)RB和复发性RB的保眼率,逐渐成为一线治疗方法<sup>[31]</sup>。该治疗方法应在血管发育成熟的患儿(年龄>3个月且体重>5 kg)中进行<sup>[32]</sup>,利用微导管经颈内动脉把化疗药物超选择性输送至眼动脉,使眼局部化疗药物达到最高浓度,同时显著减少对机体其他器官组织的影响<sup>[33]</sup>,因此相较于全身静脉化疗,其全身不良反应很少,但同时也增加了晚期RB全身转移的风险。其常用的化疗药物有美法仑、卡铂、拓普替康,药物组合和疗程尚无共识,根据病情选择1~3种药物,一般行2~4次治疗,每次间隔3~4周。Shields等<sup>[34]</sup>报道:对于原发性RB,ICRB B期、C期患者采用IAC治疗的保眼率为100%,D期患者保眼率高达94%,E期为36%。据研究<sup>[35-36]</sup>报道:IAC治疗后复发的患者再次进行IAC治疗的保眼率约为76%。IAC全身不良反应主要为骨髓抑制、中性粒细胞减少及恶心、呕吐等胃肠道反应,多为自限性;眼部并发症包括眼睑水肿、眼睑下垂、眼球运动障碍、玻璃体出血、脉络膜视网膜萎缩、视网膜血管阻塞等<sup>[37-38]</sup>。

#### 2.1.3 玻璃体腔内注射化疗

对于玻璃体内播散性RB,全身静脉化疗、眼动脉介入化疗及眼周化疗的疗效较差,而玻璃体腔注射化疗因为容易引起肿瘤播散,曾被视为治疗禁区。近年来,随着对化疗药物的深入研究和玻璃体腔注射技术的改进,玻璃体腔内注射化疗已发展成为安全且有效的治疗玻璃体内播散性RB的方法,应用越来越广泛。玻璃体腔内注射化疗最常使用的药物是美法仑,一般推荐使用的剂量是20~30 μg,据报道较低剂量(8 μg)无效,而较高剂量(50 μg)会导致部分患者出现低眼压或眼球萎缩而导致眼球摘除<sup>[39]</sup>。Shields等<sup>[40]</sup>研究动脉内化疗联合玻璃体腔内注射化疗治疗晚期RB,结果显示:ICRB D组保眼率从77%提高到87%,E组保眼率从25%显著提高到73%。另一种较常使用的药物是拓扑替康,通常在单独用美法仑控制肿瘤失败的情况下与美法仑联合使用,也可单独使用。Rao等<sup>[41]</sup>在17个病例中仅使用拓扑替康玻璃体腔内注射,即可控制玻璃体内播散性RB,且在中位随访24个月中未发现眼部并发症。玻璃体注射过程中防止肿瘤播散的措施包括选择离原发灶或播散灶较远处作为注射点;注药前行前房穿刺降低眼压,从而避免玻璃体外流;在注射点的结膜下注

射约2 mL化疗药物;术毕在注射点进行反复冷冻和解冻循环<sup>[42-43]</sup>。玻璃体内注射美法仑无全身并发症<sup>[44]</sup>,眼部并发症少见,包括结膜下出血、轻度玻璃体出血、白内障、视网膜脱离等<sup>[45]</sup>。

#### 2.1.4 眼周注射化疗

目前临床少用眼周注射化疗,主要将其作为其他化疗方式的补充方法。经结膜下、筋膜下或球旁注射卡铂、美法仑,能够使玻璃体腔内化疗药物在30 min内达到较高浓度,据报道其浓度能达到全身静脉化疗浓度的6~10倍,并能维持数小时<sup>[46]</sup>。常见的并发症包括眼眶脂肪萎缩、视神经萎缩、外直肌纤维化导致眼球运动受限、斜视等<sup>[47-48]</sup>。

#### 2.1.5 前房注射化疗

前房播散一直被视为RB的顽固表现,但其不具有高转移风险,因此不宜行全身静脉辅助化疗<sup>[49-50]</sup>。近年来参照玻璃体腔内注射化疗技术,前房注射化疗已被尝试用于治疗前房播散性RB。Munier等<sup>[51]</sup>为了在所有注射眼中获得相同的最终药物浓度,先通过穿刺前房排空房水,再往前房中注入15~20 μg/mL美法仑,在行第二次前房注射化疗后,11只眼的平均无事件随访时间为29个月,其中有5眼最终被摘除<sup>[52]</sup>。目前报道的最常见的并发症是白内障<sup>[53]</sup>。

## 2.2 局部治疗

IIRC A期、B期RB中瘤体较小的肿瘤可单独采用眼局部治疗方法,主要包括冷冻治疗、激光光凝治疗、近距离放射治疗、经瞳孔温热疗法。

#### 2.2.1 冷冻治疗

使用冷冻头经巩膜对RB进行三重冷冻(温度在-90~-80℃以下),使肿瘤细胞内冰晶形成和蛋白质变性,从而导致肿瘤细胞破裂坏死<sup>[53]</sup>。冷冻疗法可单独用于治疗视网膜赤道前部RB,打开结膜后,冷冻头也可达到赤道后部的周边视网膜<sup>[53]</sup>。据报道单纯冷冻疗法可成功治愈90%以上的直径在3 mm以下的RB<sup>[54]</sup>。此外,冷冻可以破坏血-视网膜屏障,有利于药物渗透,化疗前对RB行冷冻治疗可提高化疗效果。冷冻治疗并发症少见,包括一过性结膜水肿、短暂视网膜分离,体积较大或者有放疗史的肿瘤经冷冻治疗后可发生玻璃体出血<sup>[55-56]</sup>。

#### 2.2.2 激光光凝治疗

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1 064 nm)破坏肿瘤血管,后两者因穿透性更强,所以应用更为广泛<sup>[57]</sup>。激光探头的穿透焦点为1~2 mm,且易损伤中央凹和视盘,因此仅适用于治疗直径≤1个视盘直径的视网膜周边部RB<sup>[53]</sup>。治疗过程中功率设置在1 000~2 000 mW,能量不能过高,一是因为激光光斑会阻碍激光对深层组织的穿透,二是避免出现玻璃体种植、出血、视网膜脱离等并发症<sup>[31]</sup>。光凝持续时间为1~2 s,直到通过间接检眼镜观察到肿瘤颜色变白为止<sup>[53]</sup>。激光光凝治疗的并发症包括视网膜分离、血管闭塞、视网膜前纤维增生等<sup>[56]</sup>。

#### 2.2.3 近距离放射治疗

近距离放射治疗即巩膜外敷贴治疗,采用放射性同位素碘125或钇106作为放射源,适用于直径<15 mm、厚度<10 mm且无玻璃体种植或虽有局限玻璃体种植但其与肿瘤表面距离<2 mm的ICRB B期或C期RB的治疗<sup>[58]</sup>,尤其对远离视盘和中央凹的孤立性瘤结节有较好的疗效<sup>[59]</sup>。近距离放疗一般不作为RB的一线治疗选择,而多用于全身化疗或IAC后的辅助治疗和眼内复发RB<sup>[59]</sup>。其并发症包括白内障、新生血管性青光眼、玻璃体出血、放射性视网膜病变、黄斑病变及视神经病变,少见持久斜视和巩膜变薄<sup>[60]</sup>。

#### 2.2.4 经瞳孔温热疗法

利用红外线将肿瘤加热至45~60℃来诱导肿瘤细胞毒性作用,此温度同时能防止视网膜血管凝固坏死。单纯热疗可成功治愈90%以上的直径≤1.5 mm的RB<sup>[61]</sup>。另外,热疗能增强卡铂的细胞毒性<sup>[62]</sup>。热疗的缺点是没有温度监控装置,功率设置完全凭借经验,治疗持续时间通常为5~30 min,以肿瘤颜色变白和表面微出血为良好指标。热疗的并发症包括虹膜萎缩或不伴局灶性晶状体浑浊、视网膜纤维化、视网膜血管闭塞、孔源性视网膜脱离等<sup>[63-64]</sup>。

## 2.3 体外放疗

体外放疗(external beam radiation therapy, EBRT)曾是RB一线治疗方法,但因其明显增加RB基因突变的患者发生第二恶性肿瘤的机会,且可能造成眼眶发育畸形,故目前此法很少使用<sup>[65-66]</sup>。EBRT目前主要应用于眼外期RB行眼球摘除联合全身化疗后的辅助治疗,以协助控制残余的肿瘤

细胞<sup>[31]</sup>。除了可造成眼眶发育畸形, EBRT的其他主要并发症有干眼、白内障、青光眼及视网膜病变等<sup>[67]</sup>。

## 2.4 手术治疗

### 2.4.1 眼球摘除术

眼球摘除术仍是目前治疗晚期RB的主要手段。眼球摘除的手术指征包括单眼RB的D或E期; 双眼RB, 若1只眼A期, 另1只眼E期, 建议摘除E期患眼; 双眼均为E期, 在征得家长同意后, 可行双眼眼球摘除术; 眼内可疑存在活性肿瘤细胞, 但由于屈光间质浑浊无法进行眼底检查及分期的患眼; 影像学检查显示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<sup>[31]</sup>。眼球摘除术后应尽早植入眶内义眼台和义眼片, 以促进眼眶发育。

### 2.4.2 眼眶内容摘除术

肿瘤已穿破眼球向眶内生长, 视神经管扩大等, 应行眼眶内容摘除术, 术后联合放射治疗, 但大多预后不好。此手术会影响患儿容貌, 应严格掌握适应症。

## 2.5 基因治疗

RB基因治疗研究方向包括向肿瘤细胞内导入RB替代基因、抑癌基因、抗血管生成基因、自杀基因、溶瘤病毒等。有研究<sup>[68]</sup>报道, 用正常的RB1基因替代肿瘤细胞中缺陷的RB1基因可以抑制肿瘤生长。野生型p53基因是经典的抑癌基因, 其突变与失活和多种癌症的发生有关; p21基因属于细胞周期依赖性激酶抑制剂家族, 在细胞周期控制及肿瘤发生等方面具有重要作用。Audo等<sup>[69]</sup>研究显示: 将p53和p21基因分别导入RB肿瘤细胞, 能成功抑制肿瘤细胞增殖并促进凋亡。向肿瘤细胞内导入抗血管生成相关基因也是目前研究方向之一, 因为新生血管不仅能为肿瘤细胞提供营养, 还为其浸润和转移创造条件<sup>[70]</sup>, 目前研究较多的是抗VEGF基因治疗<sup>[71]</sup>。自杀基因治疗是将能够表达某种酶的病毒或细菌的基因导入肿瘤细胞, 这些酶具有将无毒或低毒的药物前体转化为细胞毒性产物的能力, 从而干扰细胞DNA合成。Chévez-Barrios等<sup>[72]</sup>证明含单纯疱疹胸苷激酶基因的重组腺病毒载体AdV-TK联合更昔洛韦, 能在一定程度上抑制肿瘤生长, 随后的研究<sup>[73]</sup>表明修饰后的

腺病毒S纤维基因具有更强的抗肿瘤活性。运用基因工程技术降低病毒毒性而形成的溶瘤病毒, 可选择性地进入肿瘤细胞中进行复制, 使肿瘤细胞裂解死亡。近年来, 溶瘤腺病毒VCN-01<sup>[74]</sup>, H101<sup>[75]</sup>, Ad-TERT p-E1<sup>[76]</sup>在RB小鼠模型中被证明能诱导肿瘤细胞死亡。Pascual-Pasto等<sup>[74]</sup>证明玻璃体内注射VCN-01与标准化疗相比, 可改善眼存活率, 并防止肿瘤向脑内转移, 有望为对化疗耐受的患者提供靶向治疗的选择。RB基因治疗有巨大的应用前景, 目前仍处于摸索阶段, 未来将朝着靶向、精准、安全、高效的方向发展和完善。

## 3 结语

将传统诊断模式与新兴检测技术相结合, 以实现RB的早期诊断和精准诊断。随着基础和临床研究的进展, RB的治疗已发展为以保眼率更高、并发症更少的治疗方式为主, 包括动脉内化疗、玻璃体腔内注射化疗、局部治疗等, 同时以全身静脉化疗、体外放疗、眼球摘除等为辅的治疗模式。近年来前房注射化疗、基因治疗等新兴治疗方式也开始投入研究。我们坚信未来RB的诊断和治疗将迈上更精准的台阶。

## 参考文献

1. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1971, 68(4): 820-823.
2. Little MP, Kleinerman RA, Stiller CA, et al. Analysis of retinoblastoma age incidence data using a fully stochastic cancer model[J]. Int J Cancer, 2012, 130(3): 631-640.
3. Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma[J]. Lancet, 2012, 379(9824): 1436-1446.
4. Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(9): 1129-1131.
5. Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma[J]. J Child Neurol, 2016, 31(2): 227-236.
6. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(1): 21-23.
7. Abramson DH, Frank CM, Susman M, et al. Presenting signs of retinoblastoma[J]. J Pediatr, 1998, 132(3 Pt 1): 505-508.

8. Liu L, Li Y, Li S, et al. Comparison of next-generation sequencing systems[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 251364.
9. Quail MA, Smith M, Coupland P, et al. A tale of three next generation sequencing platforms: comparison of ion torrent, pacific biosciences and illumine MiSeq sequencers[J]. *BMC Genomics*, 2012, 13: 341.
10. Gudiseva HV, Berry JL, Polski A, et al. Next-generation technologies and strategies for the management of retinoblastoma[J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(12): 1032.
11. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, et al. The international incidence of childhood cancer[J]. *Int J Cancer*, 1988, 42(4): 511-520.
12. 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.
13. de Jong MC, Kors WA, de Graaf P, et al. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1157-1167.
14. Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(4): 327-334.
15. Rushlow D, Piovesan B, Zhang K, et al. Detection of mosaic RB1 mutations in families with retinoblastoma[J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(5): 842-851.
16. Valverde JR, Alonso J, Palacios I, et al. RB1 gene mutation up-date, a meta-analysis based on 932 reported mutations available in a searchable database[J]. *BMC Genet*, 2005, 6: 53.
17. Corson TW, Gallie BL. One hit, two hits, three hits, more? Genomic changes in the development of retinoblastoma[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2007, 46(7): 617-634.
18. Benavente CA, Dyer MA. Genetics and epigenetics of human retinoblastoma[J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 547-562.
19. Delsin LEA, Salomao KB, Pezuk JA, et al. Expression profiles and prognostic value of miRNAs in retinoblastoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(1): 1-10.
20. Berry JL, Xu L, Murphree AL, et al. Potential of aqueous humor as a surrogate tumor biopsy for retinoblastoma[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2017, 135(11): 1221-1230.
21. Berry JL, Xu L, Kooi I, et al. Genomic cfDNA analysis of aqueous humor in retinoblastoma predicts eye salvage: the surrogate tumor biopsy for retinoblastoma[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(11): 1701-1712.
22. Gerrish A, Stone E, Clokie S, et al. Non-invasive diagnosis of retinoblastoma using cell-free DNA from aqueous humour[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(5): 721-724.
23. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45(1): 16-26.
24. 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.
25. Künkele 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.
26. Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, et al. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma[J]. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114(11): 1330-1338.
27. Beck MN, Balmer A, Dessing C, et al. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(15): 2881-2887.
28. Zhu D, Berry JL, Ediriwickrema L, et al. Long-term outcomes of Group B eyes in patients with retinoblastoma treated with short-course chemoreduction: experience from Children's Hospital Los Angeles/ University of Southern California[J]. *Ocul Oncol Pathol*, 2015, 2(2): 105-111.
29. Shields CL, Lally SE, Leahey AM, et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014, 25(5): 374-385.
30. Jehanne M, Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, et al. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(5): 637-643.
31. 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.  
Ocular fundus disease Group, Ophthalmology Branch, Chinese Medical Association; Ophthalmology Group, Pediatrics Branch, Chinese Medical Association; Ophthalmology Branch, Chinese Medical Association. Chinese Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Retinoblastoma (2019)[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2019, 55(10): 726-738.
32. Klufas MA, Gobin YP, Marr B, et al. Intra-arterial chemotherapy as a treatment for intraocular retinoblastoma: alternatives to direct ophthalmic artery catheterization[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(8): 1608-1614.

33. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(8): 1398-1404, 1404.e1391.
34. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(7): 1453-1460.
35. Francis JH, Abramson DH, Gobin YP, et al. Efficacy and toxicity of second-course ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(5): 1016-1022.
36. Shields CL, Say EA, Pointdujour-Lim R, et al. Rescue intra-arterial chemotherapy following retinoblastoma recurrence after initial intra-arterial chemotherapy[J]. *J Fr Ophtalmol*, 2015, 38(6): 542-549.
37. Tuncer S, Sencer S, Kebudi R, et al. Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intra-ocular retinoblastoma: first 4-year experience from a single institution in Turkey[J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(7): e644-e651.
38. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Lucio-Alvarez JA, et al. Ophthalmic vascular events after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: real-world comparison between primary and secondary treatments[J]. *Retina*, 2019, 39(12): 2264-2272.
39. Francis JH, Abramson DH, Gaillard MC, et al. The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(6): 1173-1179.
40. 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.
41. Rao R, Honavar SG, Sharma V, et al. Intravitreal topotecan in the management of refractory and recurrent vitreous seeds in retinoblastoma[J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(4): 490-495.
42. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous seeding in retinoblastoma: Recent advances and perspectives[J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2013, 27(3): 147-150.
43. Ji X, Hua P, Li J, et al. Intravitreal melphalan for vitreous seeds: initial experience in China[J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 4387286.
44. Francis JH, Marr BP, Brodie SE, et al. Anterior ocular toxicity of intravitreal melphalan for retinoblastoma[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(12): 1459-1463.
45. Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review[J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(3): 292-297.
46. 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.
47. Mulvihill A, Budning A, Jay V, et al. Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma[J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121(8): 1120-1124.
48. Schmack I, Hubbard GB, Kang SJ, et al. Ischemic necrosis and atrophy of the optic nerve after periocular carboplatin injection for intraocular retinoblastoma[J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 142(2): 310-315.
49. Sreelakshmi KV, Chandra A, Krishnakumar S, et al. Anterior chamber invasion in retinoblastoma: not an indication for adjuvant chemotherapy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(11): 4654-4661.
50. Baroni LV, Sampor C, Fandiño A, et al. Anterior segment invasion in retinoblastoma: is it a risk factor for extraocular relapse?[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36(8): e509-512.
51. Munier FL, Gaillard MC, Decembrini S, et al. Intracameral chemotherapy (Melphalan) for aqueous seeding in retinoblastoma: bicameral injection technique and related toxicity in a pilot case study[J]. *Ocul Oncol Pathol*, 2017, 3(2): 149-155.
52. Munier FL, Moulin A, Gaillard MC, et al. Intracameral chemotherapy for globe salvage in retinoblastoma with secondary anterior chamber invasion[J]. *Ophthalmology*, 2018, 125(4): 615-617.
53. Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, et al. Conservative management of retinoblastoma: challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. "Alive, with good vision and no comorbidity"[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 73: 100764.
54. Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma[J]. *Retina*, 2004, 24(6): 828-848.
55. Mendoza PR, Grossniklaus HE. Therapeutic options for retinoblastoma[J]. *Cancer Control*, 2016, 23(2): 99-109.
56. Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2013, 61(9): 479-485.
57. Hamel P, Heon E, Gallie BL, et al. Focal therapy in the management of retinoblastoma: when to start and when to stop[J]. *J AAPOS*, 2000, 4(6): 334-337.
58. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma[J]. *Brachytherapy*, 2014, 13(1): 1-14.
59. Rodriguez-Galindo C, Chantada GL, Haik BG, et al. Treatment of retinoblastoma: current status and future perspectives[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2007, 9(4): 294-307.
60. Flühs D, Anastassiou G, Wening J, et al. The design and the dosimetry of bi-nuclide radioactive ophthalmic applicators[J]. *Med Phys*, 2004, 31(6): 1481-1488.
61. Abramson DH, Scheffler AC. Transpupillary thermotherapy as

- initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success[J]. *Ophthalmology*, 2004, 111(5): 984-991.
62. Lumbroso L, Doz F, Urbietta M, et al. Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma[J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(6): 1130-1136.
63. Gombos DS, Cauchi PA, Hungerford JL, et al. Vitreous relapse following primary chemotherapy for retinoblastoma: is adjuvant diode laser a risk factor?[J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(9): 1168-1172.
64. Tawansy KA, Samuel MA, Shammam M, et al. Vitreoretinal complications of retinoblastoma treatment[J]. *Retina*, 2006, 26(7 Suppl): S47-52.
65. 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.
66. Lee SH, Yoo KH, Sung KW, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with bilateral advanced retinoblastoma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42(6): 385-391.
67. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, et al. Retinoblastoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15021.
68. Xu HJ, Zhou Y, Ji W, et al. Reexpression of the retinoblastoma protein in tumor cells induces senescence and telomerase inhibition[J]. *Oncogene*, 1997, 15(21): 2589-2596.
69. Audo I, Darjatmoko SR, Schlamp CL, et al. Vitamin D analogues increase p53, p21, and apoptosis in a xenograft model of human retinoblastoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(10): 4192-4199.
70. Nesbit M. Abrogation of tumor vasculature using gene therapy[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2000, 19(1/2): 45-49.
71. Assayag F, Nicolas A, Vacher S, et al. Combination of carboplatin and bevacizumab is an efficient therapeutic approach in retinoblastoma patient-derived xenografts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(11): 4916-4926.
72. Chévez-Barrios P, Chintagumpala M, Mieler W, et al. Response of retinoblastoma with vitreous tumor seeding to adenovirus-mediated delivery of thymidine kinase followed by ganciclovir[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31): 7927-7935.
73. Mallam JN, Hurwitz MY, Mahoney T, et al. Efficient gene transfer into retinal cells using adenoviral vectors: dependence on receptor expression[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(6): 1680-1687.
74. Pascual-Pasto G, Bazan-Peregrino M, Olaciregui NG, et al. Therapeutic targeting of the RB1 pathway in retinoblastoma with the oncolytic adenovirus VCN-01[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(476): eaat9321.
75. Song X, Zhou Y, Jia R, et al. Inhibition of retinoblastoma in vitro and in vivo with conditionally replicating oncolytic adenovirus H101[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(5): 2626-2635.
76. Wang H, Wei F, Li H, et al. Combination of oncolytic adenovirus and endostatin inhibits human retinoblastoma in an in vivo mouse model[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(2): 377-385.

本文引用：林壮玲，张平. 视网膜母细胞瘤诊疗的研究进展[J]. 眼科学报, 2020, 35(4): 271-278. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.10.08

**Cite this article as:** LIN Zhuangling, ZHANG Ping. Research progress on the diagnosis and treatment of retinoblastoma[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2020, 35(4): 271-278. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2020.10.08