DOI:10.16016/j.1000-5404.202001051

118 例视网膜母细胞瘤临床治疗分析

郝 冰,李 佳,李秀红,石安杰,刘志彬,袁洪峰 400042 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院眼科

[摘要] **目的** 探讨 118 例视网膜母细胞瘤(retinoblastoma,RB)临床治疗特点及预后。**方法** 以 2008 年 2 月至 2018 年 2 月我科收治的 118 例 RB 病例为研究对象,按 IIRC(A~E 期)和眼外期标准对患眼进行分期,主要根据肿瘤的分期,同时结合患儿身体状况及患儿家长意愿采用静脉化疗、经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy,TTT)、冷凝疗法、眼球摘除等方式治疗,随访 1~10 年,回顾性分析患儿的临床疗效及预后。**结果** 118 例患儿共 154 眼,双眼 36 例,单眼 82 例,男性 70 例,女性 48 例。初诊患儿年龄 1~122(25.94±20.88)个月。化疗 41 例,化疗联合 TTT 治疗 57 例,化疗联合冷凝治疗 10 例,单纯眼摘 10 例。154 眼治疗后保 76 眼,总保眼率 49.35%(76/154),其中采用化疗联合 TTT 治疗保 47 眼,占总保眼数 61.84%(47/76)。手术摘除 78 眼,总摘眼率 50.65%(78/154),E 期手术摘 53 眼,占 E 期患眼 84.13%(53/63)。118 例患儿随访时间(86.66±5.69)个月,死亡 22 例,总死亡率 18.64%(22/118);存活 96 例,总存活率 81.36%(96/118);单眼 RB 5 年累积生存率为 71.40%,双眼 RB 5 年累积生存率为 80.00%。**结论** 静脉化疗联合 TTT 治疗是 RB 患儿保眼球的主要治疗方式,眼球摘除仍然是 E 期的主要治疗方式,E 期 RB 患儿应慎重选择保眼治疗。

[关键词] 视网膜母细胞瘤;化疗;生存率;经瞳孔温热疗法;眼球摘除
[中图法分类号] R181.32; R739.72 [文献标志码] A

Clinical treatment for retinoblastoma: report of 118 cases

HAO Bing, LI Jia, LI Xiuhong, SHI Anjie, LIU Zhibin, YUAN Hongfeng Department of Ophthalmology, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the characteristics of clinical treatment and prognosis of 118 cases of retinoblastoma (RB). **Methods** A total of 118 RB children treated in our department from February 2008 to February 2018 were recruited in this study. All of them were evaluated by the International Classification for Intraocular Retinoblastoma (IIRC, A~E stage) and extraocular staging standard. Mainly according to their tumor stage, combined with their physical condition and the wishes of their parents, treatments such as intravenous chemotherapy, transpupillary thermotherapy (TTT), freezing and enucleation were applied. All cases were followed up for 1 to 10 years, and the clinical efficacy and prognosis of the patients were analyzed retrospectively. **Results** The 118 enrolled children (154 eyes) were 70 males and 48 females, at an average age of 25.94±20.88 months (1~122 months) at first visit, and 36 of them suffered from bilateral RB and 82 from single. Among them, 41 received chemotherapy, 57 chemotherapy combined with TTT, 10 chemotherapy combined with freezing, and 10 enucleation only. After treatment, 76 eyes (76/154) were salvaged, with a total salvage rate of 49.35%, and of them, 47 eyes were treated with chemotherapy combined with TTT, accounting for 61.84% (47/76). Seventy-eight eyes were enucleated, with a total extraction rate of 50.65% (78/154), and among 63 eyes at stage E, 53 were enucleated, accounting for 84.13%. During the mean follow-up time of 86.66±5.69 months, 22 (18.64%) children died, and 96 cases (81.36%) survived. The 5-year cumulative survival rate of single eye was 71.40%, and

[通信作者] 袁洪峰, E-mail:yhf871@sina.com

of bilateral was 80.00%. **Conclusion** Intravenous chemotherapy combined with TTT is one of the main ways for RB salvage. Enucleation is still the primary treatment for stage E eyes.

[**Key words**] retinoblastoma; chemotherapy; survival rate; transpupillary thermotherapy; enucleation

Corresponding author: YUAN Hongfeng, E-mail:yhf871@sina.com

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是儿童眼内最常见的恶性肿瘤,在儿童所有恶性肿瘤发病率中仅次于白血病,年发病率为1/18 000~1/16 000,具有遗传倾向[1]。约95%的患儿发病时年龄小于5岁,单眼RB约占75%,发病年龄2~3岁;双眼RB发病更早[2-4]。发病没有性别差异。RB治疗包括化疗(静脉化疗、动脉化疗、玻璃体腔内注射化疗)、局部治疗[经瞳孔温热疗法(t-ranspupillary thermotherapy,TTT)、冷凝疗法、激光光凝、巩膜敷贴放射治疗、外照射放射治疗]、眼球摘除等方式。目前临床上多根据肿瘤的分期以及单眼或双眼发病,采取相应的治疗方式。静脉化疗主要应用于眼外期或双眼发病的患儿,常用的是VEC(长春新碱+依托泊苷+卡铂)化疗方案[5-6]。但由于静脉化疗的全身毒副作用,以及易发生耐药,眼动脉介入化疗已逐渐成为RB治疗的主要方式。但动脉化疗仍会出现上睑下垂、视网膜出血及股动脉闭塞等并发症。静脉化疗和动脉化疗各有优缺点,并且有不同的适应证。我中心根据RB分期、患眼视功能,结合患儿父母的意愿,以及患儿的家庭经济条件采取相应的治疗方式,目前已治疗118例RB患儿,现对其一般情况、治疗方法、临床疗效进行分析,为RB的临床诊疗提供一定的参考作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008年2月至2018年2月陆军特色医学中心诊治的视网膜母细胞瘤患儿共118例。所有RB患儿均在全麻下进行眼底检查(Retcam),并按眼内期视网膜母细胞瘤国际分期(IIRC)和眼外期标准对病例进行分期。

诊断标准:①患儿白瞳症或斜视等症状;②Retcam检查示视网膜灰白色的实性占位;③CT或MRI提示眼内肿瘤呈高密度或有钙化灶。

纳入标准:在陆军特色医学中心经临床明确诊断为视网膜母细胞瘤的患儿,家长同意在我中心进行治疗。患儿临床资料完整,随访时间不少于1年。

排除标准:其他原因导致死亡的患儿;仅进行一次治疗的患儿。

1.2 治疗方案

按IIRC(A~E期)和眼外期标准对患眼进行分期,主要根据肿瘤的分期,同时结合患儿身体状况及患儿家长意愿,采取不同的治疗方案,包括眼球摘除术、静脉化疗、TTT、冷凝治疗等。

TTT治疗适应证:①A期和B期肿瘤;②化疗后体积明显缩小的肿瘤。

静脉化疗适应证:①双眼RB;②眼外期RB;③具有高风险因素的E期RB眼摘术后;④因经济因素拒绝选择性动脉化疗的单眼C期、D期及E期RB。方法:采取VEC(卡铂+依托泊苷+长春新碱)方案,常规6个疗程,眼外期增加3~6个疗程,高风险E期眼摘术后化疗2~3个疗程。

冷凝治疗适应证:①位于周边部无法行TTT治疗的A期和B期肿瘤;②化疗后体积明显缩小的周边部肿瘤。

眼球摘除术适应证:①单眼D期或E期,且患儿父母坚决要求摘除眼球;②经化疗及TTT等保守治疗保眼失败的D期或E期眼球。

1.3 观察指标

主要观察指标为RB患儿的一般临床资料,包括发病年龄、性别、眼别、临床分期(IIRC和眼外期标准)、死亡率、生存率等。分析眼摘率、保眼率及死亡率与肿瘤分期及治疗的关系。

1.4 随访计划

治疗结束后每3个月随访1次,2年后改为每6个月随访1次,5岁以后每年随访1次,直至15岁。在门诊进行随访,常规检查眼B超和眼底照相。如果发现肿瘤复发,重新进行化疗,直到肿瘤消失,然后重新开始随访计划。

1.5 统计学方法

使用SPSS 20.0统计软件进行分析,数据以$\bar{x}\pm s$表示。应用Kaplan-Meier法,统计总体生存率并绘制生存函数曲线。

2 结果

2.1 临床特点

118例患儿共154眼,男性70例,女性48例。初诊患儿年龄1~122(25.94±20.88)个月,其中1~12个月患儿30例(25.42%),13~24个月患儿35例(29.66%),25~36个月患儿30例(25.42%),37~48个月患儿

10 例(8.47%),49~60 个月患儿 5 例(4.24%),大于 61 个月患儿 8 例(6.78%)。按 IIRC 和眼外期分期标准对患眼进行分期,其中 A 期 4 眼(2.60%),B 期 11 眼(7.14%),C 期 17 眼(11.04%),D 期 52 眼(33.77%),E 期 63 眼(40.91%),眼外期 7 眼(4.55%)。108 例患儿采取化疗,其中单纯化疗 41 例,成功保 12 眼,治疗次数为 3.29±2.09;化疗联合 TTT 治疗 57 例,成功保 47 眼,治疗次数 6.67±4.36;化疗联合冷凝治疗 10 例,成功保 6 眼,治疗次数 4.20±2.94。眼球摘除 78 眼,其中单纯眼摘 10 眼,化疗后眼摘 38 眼,眼摘后化疗 30 眼。临床资料见表 1。

表 1 118 例视网膜母细胞瘤患儿临床资料

基本信息	人数	化疗	化疗+TTT	化疗+冷凝	单纯眼摘
性别					
男	70	26	30	9	5
女	48	15	27	1	5
年龄/月					
0~12	30	7	19	2	2
13~24	35	13	17	2	3
25~36	30	12	11	4	3
37~48	10	3	6	1	0
49~60	5	3	0	1	1
61~	8	3	4	0	1
眼别					
双眼	36	5	29	2	0
单眼	82	36	28	8	10
合计	118	41	57	10	10

2.2 保眼率及摘眼率

118 例患儿中成功保 76 眼,其中 56 眼有视力。眼摘 78 眼中,入院后直接眼摘 10 眼,治疗后眼摘 67 眼;眼摘患儿年龄(29.38±23.19)个月;摘眼率为 50.65%(78/154)。IIRC 分期 A~E 期及眼外期患儿的摘眼率分别为 0%、0%、11.76%、36.54%、84.13%、57.14%(表 2)。

表 2 154 只患眼分期及预后情况[眼数(%)]

分期	患眼数	摘除眼球数	保眼球数
A 期	4	0(0)	4(100)
B 期	11	0(0)	11(100)
C 期	17	2(11.76)	15(88.24)
D 期	52	19(36.54)	33(63.46)
E 期	63	53(84.13)	10(15.87)
眼外期	7	4(57.14)	3(42.86)
合计	154	78(50.65)	76(49.35)

2.3 各期成功保眼的治疗分析

154 只患眼中成功保 76 眼,保眼率为 49.35%(76/154)。采用化疗方法保 12 眼,保眼成功占比 15.79%(12/76);采用化疗联合 TTT 方法保 47 眼,保眼成功占比 61.84%(47/76);采用化疗联合冷凝方法保 6 眼,保眼成功占比 7.89%(6/76);采用 TTT 方法保 11 眼,保眼成功占比 14.47%(11/76),见表 3。

表 3 各期成功保眼的治疗分析

分期	治疗方式				合计
	单纯化疗	化疗+TTT	化疗+冷凝	TTT	
A 期	0	0	0	4	4
B 期	0	2	2	7	11
C 期	3	11	1	0	15
D 期	5	26	2	0	33
E 期	1	8	1	0	10
眼外期	3	0	0	0	3
合计	12	47	6	11	76

表中数据均为保眼成功眼球数

2.4 死亡病例分析

118 例患儿中死亡 22 例,存活 96 例。死亡患儿年龄为(30.50±26.60)个月,总死亡率为 18.64%(22/118),IIRC 分期 D~E 期及眼外期患儿的死亡率分别为 11.36%(5/44)、24.19%(15/62)、33.33%(2/6),A、B、C 期患儿全部存活。E 期患儿死亡人数占死亡总人数的 68.18%(15/22),见表 4。

表 4 22 例死亡患儿病例分析[例(%)]

分期	人数	死亡人数
A 期	0	0
B 期	0	0
C 期	6	0
D 期	44	5(11.36)
E 期	62	15(24.19)
眼外期	6	2(33.33)
合计	118	22(18.64)

双眼患者按 IIRC、眼外期分期标准以较重的患眼分期归类

2.5 生存分析

118 例 RB 患儿双眼 36 例,单眼 82 例,随访时间(86.66±5.69)个月,单眼 RB 5 年累积生存率为 71.40%;双眼 RB 5 年累积生存率为 80.00%(图 1)。

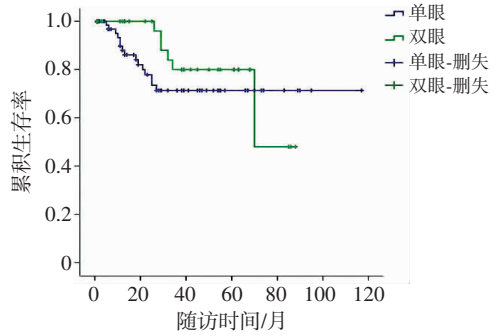


图 1 单眼和双眼 RB 生存分析比较

3 讨论

视网膜母细胞瘤是小儿最常见的原发性眼内恶性肿瘤,我国每年新增患儿约 1 100 例[7-8],全球每年新发病例 7 000~8 000 例[9],死亡患儿达 3 000~4 000 例[10]。据报道,拉丁美洲的 RB 患儿生存率为 80%~89%[11],伊朗 83%[12],中国 81%[13],印度 48%[14],非洲低至 20%~46%[15]。早发现、早治疗对患儿的预后至关重要。半个世纪以前,眼球摘除是 RB 的主要治疗方式。40 多年前,放疗成为主要的治疗选择。但由于放疗导致第二恶性肿瘤发病率高[16],在 20 世纪末,静脉化疗成为主要的治疗方案。21 世纪初 ABRAMSON 等[17]将经颈动脉化疗改进为经眼动脉高选择性动脉化疗,使动脉化疗成为 RB 基础治疗方案之一。

静脉化疗主要采用 VEC 的化疗方案。美国费城儿童医院肿瘤科报道眼内期 RB 采用 VEC 联合局部治疗,R-E 分期Ⅰ~Ⅲ期的 39 例眼内期 RB 均达缓解,避免了眼球摘除和外放疗。R-E 分期Ⅳ和Ⅴ期则分别有 33%和 53%的患眼因进展行眼球摘除和放疗[18]。Wills 眼科中心应用静脉化疗方式进行保眼治疗的成功率为 A 期 100%、B 期 93%、C 期 90%、D 期 47%、E 期 25%[19]。梁建宏等[20]报道的 36 例患儿中 30 例存活,生存率为 83.3%;30 例存活患儿中,肿瘤分期为Ⅰ~Ⅱ期、Ⅲ~Ⅳ期和Ⅴ期保眼率分别为 100.0%、70.0%和 14.3%。我院对 A、B 期患儿进行局部治疗,C、D、E 期患儿给予 VEC 静脉化疗联合 TTT 或冷凝的治疗方案。118 例(154 眼)RB 患儿中,总生存率为 81.36%,总保眼率为 49.35%。A、B 期保眼率为 100.00%,C 期保眼率为 88.24%,D 期保眼率为 63.46%,E 期保眼率为 15.87%。46 例患儿眼摘后病理报告提示有高危因素[21-23],包括视神经或筛板侵犯、脉络膜侵犯、前房侵犯及睫状体侵犯等,眼摘术后我们采用 2~3 个疗程 VEC 静脉化疗方案以防止肿瘤复发。由于我国 RB 患儿农村多于城市,多数家长对卫生保健知识了解较少,极少做过相关的眼部检查,往往因发现白瞳或斜视才就诊,确诊时肿瘤已发展至 D 期、E 期甚至眼外期,对患儿的预后产生不利的影响,因此保眼率和生存率低于发达国家[24]。我们发现的 A 期及 B 期患儿共 15 例,占全部病例的 12.71%,而且均为双眼患儿,由于发现一眼白瞳症后检查才发现另一眼也有肿瘤。由于 A 期及 B 期 RB 的保眼率可达 100%,所以,早检查早发现是提高 RB 保眼率及生存率的最关键因素。结合我国的医疗状况,由于 Retcam 设备昂贵,且大部分三甲医院都没有配备,并且需要专业的眼科医师检查,而 B 超在县医院都常规配备,因此,新生儿 6 个月内常规做一次眼部 B 超检查是一个比较经济且无创的筛查 RB 的方法。

TURAKA 等[25]报道静脉化疗可以有效降低第二恶性肿瘤的发生率。但静脉化疗会引起全身毒副作用,包括骨髓抑制导致中性粒细胞减少、贫血、血小板减少、发热、败血症和感染[17,26-27]等。我中心收治的 RB 患儿经静脉化疗后发生的毒副作用主要表现为白细胞计数降低、血小板和血红蛋白减少。在化疗结束后 1~3 个月患儿的血象都可以恢复正常。虽然选择性动脉化疗对全身的副作用要小于全身静脉化疗,并可提高眼内晚期 RB 的保眼率[17],但动脉化疗对医师的要求较高,技术难度大,需要多学科配合完成。

RB 治疗以挽救患儿生命为基本原则,其次是保眼球,最后是保视力。本研究中早期(A 期及 B 期)患眼仅为 15 眼,中晚期(C 期、D 期、E 期及眼外期)患眼为 139 眼,占总患眼的 90.26%(139/154),对中晚期的 RB 采用化疗的目的有两个:一是化学减容使肿瘤的高度≤3 mm,为 TTT 或冷冻治疗提供条件,以争取达到保眼球的目的;二是减少眼摘术后具有高危病理因素的肿瘤复发及转移的风险[28-29]。由于静脉化疗很难将眼内 RB 肿瘤完全杀死,因此,本研究中仅 12 眼是通过单纯化疗保住,11 眼是通过单纯 TTT 治疗保住,其余 53 眼都是化疗后通过 TTT 治疗或冷凝治疗保住,其中化疗联合 TTT 治疗保 47 眼,占 88.68%(47/53),这是由于冷凝对肿瘤周边网膜及玻璃体的损伤大,仅用于周边部不易用 TTT 治疗的肿瘤。

在我中心治疗的 118 例 RB 患儿中,随访发现存活 96 例(81.36%),死亡 22 例(18.64%),死亡病例中 D 期 5 例,E 期 15 例,眼外期 2 例。22 例死亡患儿中,有 9 例患儿由于父母不同意摘眼球而耽误治疗,有 11 例眼摘后发生眶内转移,2 例患儿眼摘后放弃治疗。发生转移患儿死亡人数占死亡总人数的 50%。在随访过程中发现的 11 例转移患者全部死亡,提示具有高

危因素[21-23]的患儿需要积极给予化疗,预防发生远处转移。RB 患儿在治疗过程中一旦出现转移,死亡率极高。胡慧敏等[30]报道 RB 最常见的转移部位是中枢神经系统(CNS),24 例 RB 患儿中 23 例发生 CNS 转移,随访过程中 23 例伴有 CNS 转移的患儿均死亡,中位生存时间 6 个月。全身化疗结合局部手术治疗是治疗视网膜母细胞瘤眶内浸润的有效方法。但合并颅内转移的视网膜母细胞瘤预后极差。我中心的 RB 患儿在发现转移后,采取了以全身化疗结合局部治疗的治疗措施,但患儿的预后仍较差。

根据肿瘤分期采取相应的治疗是 RB 治疗的基本原则,有研究表明对于 E 期患儿,眼球摘除是最好的选择[31]。本研究 118 例 RB 患儿中,E 期患儿 62 例,死亡 15 例,占总死亡人数的 68.18%(15/22),眼球摘除 78 眼中,E 期 53 眼,占总摘除眼球数 67.95%(53/78)。其中有 38 例患儿因其家长坚决要求保眼球,先行 3~6 次静脉化疗无效后再摘除眼球,与直接摘除眼球相比,增加了化疗对全身的副作用,以及肿瘤转移的风险,甚至有患儿因此失去生命。此外,多次的化疗也明显增加了患儿家庭的经济负担。因此,单眼 E 期 RB 患儿应慎重选择保眼治疗,建议及早行眼球摘除术,以避免肿瘤的转移而造成的死亡。

参考文献:

[1] ABRAMSON D H, SCHEFLER A C. Update on retinoblastoma [J]. Retina (Philadelphia, Pa.), 2004, 24(6): 828-848. DOI:10.1097/00006982-200412000-00002.

[2] KNUDSON A G Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1971, 68(4): 820-823. DOI:10.1073/pnas.68.4.820.

[3] BROADDUS E, TOPHAM A, SINGH A D. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(1): 21-23. DOI:10.1136/bjo.2008.138750.

[4] ORTIZ M V, DUNKEL I J. Retinoblastoma[J]. J Child Neurol, 2016, 31(2):227-236.

[5] SHIELDS C L, SHELIL A, CATER J, *et al*. Development of new retinoblastomas after 6 cycles of chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 106 consecutive patients[J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(11): 1571-1576. DOI:10.1001/archopht.121.11.1571.

[6] DEMIRCI H, EAGLE R C Jr, SHIELDS C L, *et al*. Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction[J]. Arch Ophthalmol, 2003, 121(8): 1125-1131. DOI:10.1001/archopht.121.8.1125.

[7] ZHAO J Y, LI S F, SHI J T, *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.

[8] DIMARAS H, KIMANI K, DIMBA E A, *et al*. Retinoblastoma[J]. Lancet, 2012, 379(9824): 1436-1446. DOI:10.1016/s0140-6736(11)61137-9.

[9] SEREGARD S, LUNDELL G, SVEDBERG H, *et al*. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: advantages of birth cohort analysis[J]. Ophthalmology, 2004, 111(6): 1228-1232. DOI:10.1016/j.ophtha.2003.10.023.

[10] 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. DOI:10.1136/bjo.2008.150292.

[11] LEAL-LEAL C. A multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group[J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88(8): 1074-1077. DOI:10.1136/bjo.2003.035642.

[12] NASERIPOUR M, NAZARI H, BAKHTIARI P, *et al*. Retinoblastoma in Iran: outcomes in terms of patients' survival and globe survival[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(1): 28-32. DOI:10.1136/bjo.2008.139410.

[13] CHANG C Y, CHIOU T J, HWANG B, *et al*. Retinoblastoma in Taiwan: survival rate and prognostic factors[J]. Jpn J Ophthalmol, 2006, 50(3): 242-249. DOI:10.1007/s10384-005-0320-y.

[14] SWAMINATHAN R, RAMA R, SHANTA V. Childhood cancers in Chennai, India, 1990-2001: incidence and survival[J]. Int J Cancer, 2008, 122(11): 2607-2611. DOI:10.1002/ijc.23428.

[15] BOWMAN R J, MAFWIRI M, LUTHERT P, *et al*. Outcome of retinoblastoma in east Africa[J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50(1): 160-162. DOI:10.1002/pbc.21080.

[16] ROARTY J D, MCLEAN I W, ZIMMERMAN L E. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma[J]. Ophthalmology, 1988, 95(11): 1583-1587. DOI:10.1016/s0161-6420(88)32971-4.

[17] ABRAMSON D H, DUNKEL I J, BRODIE S E, *et al*. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma [J]. Ophthalmology, 2008, 115(8): 1398-1404. e1. DOI:10.1016/j.ophtha.2007.12.014.

[18] FRIEDMAN D L, HIMELSTEIN B, SHIELDS C L, *et al*. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(1): 12-17.

[19] SHIELDS C L, MASHAYEKHI A, AU A K, *et al*. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success [J]. Ophthalmology, 2006, 113(12): 2276-2280. DOI:10.1016/j.ophtha.2006.06.018.

[20] 梁建宏, 黎晓新, 尹虹, 等. 视网膜母细胞瘤患者全身化学药物治疗联合眼部治疗的临床疗效观察[J]. 中华眼底病杂志, 2007(5): 332-335.
LIANG J H, LI X X, YIN H, *et al*. Therapeutic effect of chemotherapy combined with ophthalmic therapy on retinoblastoma[J]. Chin J Ocular Fundus Dis, 2007(5): 332-335.

[21] BRENNAN R C, QADDOUMI I, BILLUPS C A, *et al*. Comparison of high-risk histopathological features in eyes with primary or secondary enucleation for retinoblastoma [J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(10): 1366-1371. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306364.

[22] 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[J]. Arch Pathol Lab Med, 2011, 135(8): 1017-1023. DOI:10.5858/2010-0311-OAR2.

[23] 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[J]. 中华眼科杂志,2014(10):725-728.
LI B, XIANG X L. The importance of evaluating histopathologic high risk factors in retinoblastoma and the related issues[J]. Chin J Ophthalmol, 2014(10):725-728.

[24] SHIELDS C L, MASHAYEKHI A, CATER J, *et al*. Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors[J]. Am J Ophthalmol, 2004, 138(3): 329-337. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.04.032.

[25] TURAKA K, SHIELDS C L, MEADOWS A T, *et al*. Second malignant neoplasms following chemoreduction with carboplatin, etoposide, and vincristine in 245 patients with intraocular retinoblastoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2012, 59(1): 121-125. DOI:10.1002/pbc.23278.

[26] BENZ M S, SCOTT I U, MURRAY T G, *et al*. Complications of systemic chemotherapy as treatment of retinoblastoma [J]. Arch Ophthalmol, 2000, 118(4): 577-578.

[27] BERRY J L, JUBRAN R, KIM J W, *et al*. Long-term outcomes of Group D eyes in bilateral retinoblastoma patients treated with chemoreduction and low-dose IMRT salvage [J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(4): 688-693. DOI:10.1002/pbc.24303.

[28] FABIAN I D, STACEY A W, JOHNSON K P, *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.

[29] KÜNKELE A, JURKLIES 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.

[30] 胡慧敏,张伟令,王一卓,等. 视网膜母细胞瘤远处转移期的临床特点和治疗及预后分析[J]. 中华眼科杂志,2017,53(2):121-127. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.02.010.
HU H M, ZHANG W L, WANG Y Z, *et al*. Clinical features, treatment and prognosis of retinoblastoma in distant metastasis stage[J]. Chin J Ophthalmol, 2017, 53(2): 121-127. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.02.010.

[31] 钱江,薛康. 晚期视网膜母细胞瘤可否保眼治疗[J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(10): 728-732. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.10.003.
QIAN J, XUE K. Eyeball salvage treatment or enucleation for advanced retinoblastoma[J]. Chin J Ophthalmol, 2016, 52(10): 728-732. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.10.003.

(**收稿**:2020-01-07;**修回**:2020-02-25)
(编辑 张 维)