【临床经验】

视网膜母细胞瘤眼外复发报道 9 例并文献回顾

李 楠，王一卓，张 谊，张伟令，黄东生*
（首都医科大学附属北京同仁医院儿科，北京 100176）

摘要：回顾性分析首都医科大学附属北京同仁医院儿科原发性肿瘤稳定的视网膜母细胞瘤（retinoblastoma，RB）眼外复发 9 例患儿的临床资料。所有患儿复发后均接受全身静脉化疗，根据病情选择联合放疗、手术治疗或造血干细胞移植等综合治疗。9 例患儿发病中位年龄为 23 个月，7 例骨转移，5 例淋巴结转移，2 例腮腺受累，3 例骨髓浸润。随访至 2021 年 8 月，6 例存活，2 例死亡，1 例失访，复发后中位总生存时间 26.0 个月。提示 RB 需早期诊断和综合治疗以改善预后，RB 眼外复发由于缺乏眼部症状，易导致早期诊断和治疗延误，还需与继发性肿瘤鉴别。

关键词：视网膜母细胞瘤；眼外复发；综合治疗
中图分类号：R739.7 **文献标志码：**C **文章编号：**1672-9188(2023)06-0638-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.06.021

Extraocular recurrence of retinoblastoma: a report of 9 cases with literature review

LI Nan, WANG Yizhuo, ZHANG Yi, ZHANG Weiling, HUANG Dongsheng*
(*Department of Pediatrics, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100176, China*)

Key words: retinoblastoma; extraocular recurrence; comprehensive treatment

视网膜母细胞瘤（retinoblastoma，RB）是儿科最常见的原发性眼癌之一，也是全球第二常见的眼内癌，约占儿童所有恶性肿瘤的 4%[1]，患儿预后取决于早期诊断和及时治疗[2]。RB 复发及转移是治疗中的重要问题，眼外播散和转移严重影响患儿生存及预后。

本研究总结了 RB 远处复发的 9 例患儿的临床资料，这些患儿在接受初次治疗后获得了眼部疾病的完全缓解（complete response，CR），几个月甚至几年后又发病变，故认为是 RB 复发而非单纯转移，涉及颅内及眼部以外远处部位，现结合文献复习，对 RB 眼外复发的临床特征、诊断鉴别及预后等进行讨论，以提高对该病的认识。

1 病历资料

以 2016 年 1 月至 2020 年 12 月于北京同仁医院儿科诊治的远处转移但无眼部、眶部及颅内受累证据的 RB 患儿 9 例。本研究经本院伦理委员会批准［TRECKY2021-096］。眼内分期参照 RB 国际分类系统（international intraocular retinoblatoma classification，IIRC），将眼内期 RB 分为 A、B、C、D、E 共 5 期[3]；眼外疾病参照 RB 临床分期系统、TNM 分期系统[1]。

9 例患儿中，包括男 2 例，女 7 例，发病中位年龄为 23(6 ～ 34) 个月。所有患儿均无 RB 家族史。3 例患双眼疾病，6 例患单眼疾病，所有患儿均有 IIRC 分期 D/E 期病眼。8 例为眼摘后复发，其中 3 例 (42.8%) 患儿伴病理高危因素 (1 例缺失)，1 例为保眼治疗后复发。

2 诊治经过

收集所有患儿发病年龄、性别、发病临床特征、肿瘤偏侧、家族史、肿瘤分期、复发前治疗、复发年龄、复发转移部位、复发后的治疗及转归等。

经临床表现、眼底检查、眼部核磁和（或）病

收稿日期：2022-11-28；修回日期：2023-04-02
作者简介：李楠，主治医师，硕士研究生，研究方向：儿内科学。
通信作者：黄东生，主任医师，博士生导师，研究方向：儿内科学。
基金项目：首都卫生发展科研专项(2022-2-2055)

理学检查符合 RB 诊断的患儿，在诊断复发后完善全身检查，包括骨髓穿刺、腰椎穿刺、淋巴结超声、头部或局部 MRI、正电子发射断层摄影术、转移灶病理学检查，证实眼球和眼眶以外的其他结构受累。每 2 ～ 3 个月复查肿瘤原发部位及转移灶影像学检查。

转移 RB 患儿的治疗方案主要包括全身静脉化疗、放射治疗（radiation therapy，RT）、手术治疗、鞘内注射化疗及自体干细胞移植（autologous stem cell transplantation，ASCT）等。化疗药物选用多药联合治疗，常用化疗药物有卡铂（carboplatin，CBP）560 mg/m^2、依托泊苷（etoposide，VP-16）120 ～ 150 mg/m^2、长春地辛（vindisine，VDS）3 mg/m^2 及顺铂（cisplatin，DDP）90 ～ 105 mg/m^2 等，根据患儿化疗耐受情况及骨髓抑制情况，调整用量，复杂病例采用个体化治疗方案。疗效评价分为 CR、部分缓解（partial remission，PR）、疾病进展（progressive disease，PD）/ 复发、死亡，收集总体生存时间、无事件生存时间等 [4]。

初始治疗结束与眼外复发诊断之间的中位间隔为 12 个月（3 ～ 96 个月）。其中 2 例患儿因治疗后随访通过 MRI 发现颅面骨转移，1 例出现颞部肿块就诊，4 例患儿因肢体疼痛或外伤检查发现，2 例以淋巴结炎和腮腺炎起病。9 例患儿诊治延误时间中值为 2.5 个月（1 ～ 7 个月）。所有患儿均为 cM1 期或 pM1 期。

8 例患儿复发或后续随访血清神经元特异性烯醇化酶（neuron specific enolase，NSE）水平升高（42 ～ 679 ng/ml）。淋巴结转移多经超声检查显示淋巴结增大伴结构紊乱，在 MRI 检查中表现为软组织结节影可伴融合，可呈等 T1 稍长 T2 信号影，增强后强化。骨转移多经 CT 检查提示骨质破坏可伴软组织肿胀，骨扫描病灶呈放射浓聚区域。4 例患儿接受了转移部位的组织学活检证实 RB 转移。

所有患儿均接受全身静脉化疗，其他治疗方法包括局部放疗（4/9）、手术治疗（2/9），鞘内化疗（5/9），ASCT 治疗（1/9）。1 例保眼复发患儿治疗 8 个月后出现眼部复发，行眼部摘除术。随访至研究结束，1 例患儿失访，2 例死亡，6 例存活（其中 2 例未结束治疗）。随访至 2021 年 8 月，随访时间中位数为 26.0 个月，发病后总生存期中位数为 40.0 个月（26 ～ 159 个月）；复发后的中位总生存期为 26.0 个月（6 ～ 38 个月），见表 1。

3 讨论

通常 RB 复发是指眼部或眼眶肿瘤复发，患病率约为 6% ～ 45%。目前，已有在视网膜、玻璃体和视网膜下区域复发的报道 [5]，眼外复发病例报道较少。Choi 等 [6] 曾报道 1 例双侧 RB 患儿在完成化疗 13 年后鼻腔复发，在接受高剂量化疗及 ASCT 后完全缓解；Liu 等 [7] 报道了 1 例接受单眼摘除术的双侧 RB 病例，缓解 13 年后，股骨 RB 复发，在接受大剂量化疗及 ASCT 后完全缓解。提示眼外 RB 的复发可能于长达 10 年以后发生，经综合治疗仍可缓解。

推测这种少见的 RB 复发有两种可能的原因：① RB 患儿在发病时可能存在远处转移，但由于转移性肿瘤细胞较少、全身化疗抑制或其他因素影响，肿瘤可能在转移部位处于休眠状态，数个月或数年后有重新激活的可能。②患儿未接受病理检查，可能有极微小的病变逃脱了影像学检查而未被发现。上述推断解释了既往报道及本研究中眼外复发病例多为带病眼生存患儿的情况，可能由于静脉化疗的良好效果而忽视眼部复发，我们报道的 8 个月后出现眼部复发的患儿亦印证了这点。

RB 复发是一个重要问题，需在随访期间密切监测。既往多数文献报道复发在 1 年内，一般不超过 3 年 [8]。本研究中，眼外复发患儿平均间隔为 12 个月复发，超一半患儿超过 3 年，最长达 8 年，相对时间更久。RB 复发时多以眼部受累为主，以眼球突出、眼睑肿胀为主 [9]。本研究眼外复发的 RB 患儿则以肢体疼痛、转移区包块等起病，由于缺乏眼部症状，复发间隔时间长，常导致诊治延迟。因此，在原发

表 1 9 例 RB 患儿临床资料总结

Table 1 Summary of clinical data of 9 children with RB

编号	性别	起病年龄/个月	IIRC	复发表现	转移部位	治疗概况	治疗时间	转归
1	F	11	D	淋巴结炎	腮腺、淋巴结	起病误诊淋巴结炎，淋巴结活检确诊复发后，于我院化疗（主要药物 CBP、VP-16、VDS、CTX、DDP、TPT、THP、IFO 及贝伐珠单抗等），并先后予淋巴结清扫术、腮腺肿物切除术、RT 等，CR ～ PD	2018 年 6 月开始化疗；2019 年 4 月淋巴结清扫；2019 年 11 月腮腺肿物切除；2020 年 9 月 RT；2021 年 4 月死亡	死亡
2	F	23	E/B	腮腺炎	腮腺、淋巴结	起病误诊腮腺炎，淋巴活检确诊复发后，于我院化疗（主要药物 CBP、VP-16、VDS、CTX），PR	2019 年 8 月开始化疗；2020 年 1 月失访	失访
3	F	15	E/C	右膝疼痛	骨、淋巴结	骨活检确诊复发后，于我院化疗（主要药物 CBP、VP-16、VDS、CTX、THP），CR	2020 年 10 月开始化疗	存活
4	F	28	E	复查核磁	骨、鼻窦	复发确诊后，于我院化疗（主要药物 CBP、VP-16、VDS、CTX、IFO），联合外院病灶 RT，CR	2018 年 7 月开始化疗；2018 年 11 月 RT	存活
5	F	6	E	复查核磁	骨	复发确诊后，于我院化疗（主要药物 CBP、VP-16、VDS、CTX、DDP、TPT、IFO），治疗期间眼部复发，CR	2019 年 3 月开始化疗；2020 年 9 月眼摘	存活
6	M	34	E	外伤骨髓炎	骨	足部活检确诊复发后，于我院化疗（主要药物 CBP、VP-16、VDS、CTX、TPT），联合外院病灶 RT，PR	2019 年 8 月开始化疗；2020 年 3 月 RT；2020 年 10 月死亡	死亡
7	F	22	E/C	外伤骨折	骨、骨髓、淋巴结	复发确诊后，于我院化疗（主要药物 CBP、VP-16、VDS、CTX、DDP、TPT），CR	2019 年 11 月开始化疗；2020 年 7 月 ASCT	存活
8	M	27	E	上肢疼痛	骨、骨髓、淋巴结	复发确诊后，于我院化疗（主要药物 CBP、VP-16、VDS、CTX、TPT），CR	2019 年 6 月开始化疗	存活
9	F	28	E	颞骨包块	骨、骨髓	复发确诊后，于我院化疗（主要药物 CBP、VP-16、VDS、CTX、DDP），联合外院病灶 RT，PR	2020 年 7 月开始化疗；2021 年 7 月 RT	存活

注：环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）；异环磷酰胺（ifosfamide，IFO）；吡柔吡星（pirambiein，THP）；拓扑替康（topotecan，TPT）。

Note: cyclophosphamide（CTX）; ifosfamide（IFO）; pirambiein（THP）; topotecan（TPT）.

性肿瘤缓解情况下，有 RB 病史的患儿出现淋巴结病、腮腺炎、四肢疼痛或外伤需予以重视，必要时完善系统检查以排除转移。

研究显示，发病年龄小、双侧疾病、伴 RB 家族史或阳性 *RB1* 突变、玻璃体播种或肿瘤较大[6,10]及眼球摘除后的一些组织病理学高危特征[11]被认为可能与 RB 复发相关。本研究 9 例患儿均无 RB 家族史，3 例患儿为双侧疾病，发病时晚期病眼比例较高，病理高危因素可能与眼外复发相关，但尚需更多样本的前瞻性研究以证明这种相关性。

眼外复发 RB 的治疗可参照转移性 RB 患儿，一般包括静脉化疗、放疗、手术及 ASCT 等，目前尚无统一的指南及方案。既往有通过静脉化疗联合放疗成功治疗软组织转移、骨转移和中枢神经系统转移病例的报道，但是均为小样本研究[12—14]。ASCT 被认为是治愈转移性 RB 的新希望，大剂量化疗后 ASCT 可能将转移期 / 眼外期 RB 生存率提升 50% ～ 70%，然而伴中枢神经系统转移的患儿预后依然不良[15]。本研究所有患儿均接受了在静脉化疗基础上的综合治疗，5 例患儿获得 CR，包括 1 例 ASCT 治疗后的患儿。综合治疗可能对转移性 RB 有效，而转移性 RB 可能受益于 ASCT 治疗。眼内复发 RB 一般预后良好，而 RB 眶内浸润死亡率在 25% ～ 100%，伴远处转移的患儿预后不良[16]。本研究至随访结束已有 22.2% 的患儿死亡，远处转移是 RB 患儿的重要死亡原因。

目前，经典卡铂＋依托泊苷＋长春新碱方案对眼内期 RB 的疗效已得到验证，然而对晚期 RB 患儿则有其局限性。研究显示，在鞘内化疗中注射拓扑替康可能有效[17]，其他推定候选药物包括罗米替普星、VP-16 及替尼泊苷[18]。Zhang 等[19]使用雷珠单抗联合 CBP 治疗晚期 RB，较单一用药疗效更佳。靶向疗法、免疫疗法及溶瘤病毒等新的治疗方式正在成为可能的非化疗选择[20]，但较多还在研究阶段。

另外，不伴眼部受累的 RB 复发 / 转移需注意与第二原发恶性肿瘤鉴别。病理诊断上，转移性 RB 诊断性免疫组织化学标记包括视网膜光感受器分化主调节因子和突触素，并可与 *RB1* 基因突变或缺失及 V-Myc 骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物骨髓细胞瘤病毒相关基因扩增相结合以判断 [21]。此外，血清 NSE 水平升高也用以区分 RB 复发与第二原发恶性肿瘤。

4 结论

我们报告了 9 例 RB 眼外复发的病例，有别于眼部肿瘤复发，在 RB 随访期间可能在其他位置发生肿瘤复发。由于缺乏眼部症状，易被误诊，导致早期诊断和治疗延误，且需与第二原发恶性肿瘤鉴别。

参考文献：

[1] 魏文斌, 周楠. 重视视网膜母细胞瘤的规范化治疗提升视网膜母细胞瘤的治疗水平[J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(6): 413-418.

[2] Tomar AS, Finger PT, Gallie B, *et al*. Global retinoblastoma treatment outcomes: association with national income level[J]. Ophthalmology, 2021, 128(5): 740-753.

[3] Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification[J]. Ophthalmol Clin North Am, 2005, 18(1): 41-53.

[4] Watanabe H, Okada M, Kaji Y, *et al*. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline(version 1.1)[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2009, 36(13): 2495-2501.

[5] Berry JL, Kogachi K, Murphree AL, *et al*. A review of recurrent retinoblastoma: children's hospital Los Angeles classification and treatment guidelines[J]. Int Ophthalmol Clin, 2019, 59(2): 65-75.

[6] Choi JY, Kang HJ, Lee JW, *et al*. Very late relapse of bilateral retinoblastoma[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2015, 37(4): e264-e267.

[7] Liu A, Ray A. An unusual case of late recurrence of bilateral retinoblastoma[J]. Bone Rep, 2021, 15: 101135.

[8] Shah SU, Shields CL, Lally SE, *et al*. Hydroxyapatite orbital implant in children following enucleation: analysis of 531 sockets[J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2015, 31(2): 108-114.

[9] Kim JW, Kathpalia V, Dunkel IJ, *et al*. Orbital recurrence of retinoblastoma following enucleation[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(4): 463-467.

[10] Wilson MW, Haik BG, Billups CA, *et al*. Incidence of new tumor formation in patients with hereditary retinoblastoma treated with primary systemic chemotherapy: is there a preventive effect?[J]. Ophthalmology, 2007, 114(11): 2077-2082.

[11] Uusitalo MS, Van Quill KR, Scott IU, *et al*. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination[J]. Arch Ophthalmol, 2001, 119(1): 41-48.

[12] Wang P, Li YJ, Zhang SB, *et al*. Metastatic retinoblastoma of the parotid and submandibular glands: a rare case report[J]. BMC Ophthalmol, 2017, 17(1): 229.

[13] Purkayastha A, Sharma N, Pathak A, *et al*. An extremely rare case of metastatic retinoblastoma of parotids presenting as a massive swelling in a child[J]. Transl Pediatr, 2016, 5(2): 90-94.

[14] Vempuluru VS, Jakati S, Kaliki S. Delayed metastasis in patients with intraocular retinoblastoma: a review of three cases[J]. Eur J Ophthalmol, 2021, 31(4): 2042-2047.

[15] Clarissa A, Sutandi N, Fath AA. Stem-cell therapy following high-dose chemotherapy in advanced retinoblastoma: a systematic review[J]. Asia Pac J Ophthalmol(Phila), 2021, 10(4): 397-407.

[16] Cicinelli MV, Kaliki S. Orbital relapse of retinoblastoma in patients with high-risk histopathology features[J]. Ther Adv Ophthalmol, 2019, 11: 2515841419844080.

[17] Sampor C, Correa Llanos MG, Oller A, *et al*. Intrathecal topotecan as part of retinoblastoma treatment[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, S4: 66.

[18] Cancela MB, Zugbi S, Winter U, *et al*. A decision process for drug discovery in retinoblastoma[J]. Invest New Drugs, 2021, 39(2): 426-441.

[19] Zhang Q, Cheng Y, Huang L, *et al*. Inhibitory effect of carboplatin in combination with bevacizumab on human retinoblastoma in an *in vitro* and *in vivo* model[J]. Oncol Lett, 2017, 14(5): 5326-5332.

[20] Schaiquevich P, Francis JH, Cancela MB, *et al*. Treatment of retinoblastoma: what is the latest and what is the future[J]. Front Oncol, 2022, 12: 822330.

[21] Meredith DM, Charville GW, Fletcher CDM, *et al*. Distantly metastatic retinoblastoma to soft tissue and bone: a challenging diagnosis highlighting the utility of CRX[J]. Am J Surg Pathol, 2021, 45(6): 820-824.

(编辑：虞 瑛)