

儿童视网膜母细胞瘤诊疗规范

(2019 年版)

一、概述

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, Rb) 是小儿眼部最常见的恶性肿瘤, 其发病率在所有年龄段眼部恶性肿瘤中排第三位, 起源于原始视网膜干细胞或视锥细胞前体细胞。视网膜母细胞瘤是一种婴幼儿疾病, 95% 的病例发生在 5 岁之前。2/3 的视网膜母细胞瘤患者会出现单侧疾病, 中位年龄峰值为 2~3 岁。主要包含为两种不同临床表型: (1) 双侧或多灶遗传型 (约占所有病例的 40%), 其特征存在于存在 *RB1* 基因种系突变, 多灶视网膜母细胞瘤的基因突变可以来源于父辈先证者, 也可来源于新的种系突变; (2) 单侧或单灶型 (约占所有病例的 60%), 其中 90% 为非遗传性, 约 15% 的单侧型病例携带种系突变。视网膜母细胞瘤是一种独特的肿瘤, 基因型可影响疾病的易感性, 倾向于常染色体显性遗传, 外显率极高 (85%~95%)。新生儿 RB 的发生率为 1/20000~1/15000。全世界每年大约有 9000 例新增患者。我国每年新增患者约为 1100 例, 且 84% 为眼内期晚期高风险患者。

二、本规范适用范围

本规范适用于经眼底检查、眼眶 CT、眼眶 MR、头颅 MR、胸部 X 线片、腹部超声临床诊断为眼内期视网膜母细胞瘤患

者及眼摘后存在高危病理因素的患者。除外眼外期患者及难治复发眼内期患者。

三、诊断

(一) 临床表现

由于绝大多数是婴幼儿患者，早期不易被家长注意。

1. 白瞳症：俗称“猫眼”，即瞳孔可见黄白色反光。肿瘤发展到眼底后极部，经瞳孔可见黄白色反光，如猫眼样的标志性白瞳症。

2. 斜视：患眼可因肿瘤位于后极部，视力低下，而发生知觉性斜视。

3. 继发青光眼：患者因高眼压疼痛，患儿哭闹才被发现就医。

4. “三侧”视网膜母细胞瘤：是指同时存在双眼视网膜母细胞瘤和不同期颅内肿瘤的联合疾病，占有双眼视网膜母细胞瘤的10%以下。大多数颅内肿瘤为松果体区PNET（松果体母细胞瘤），其中，有20%~25%的肿瘤位于蝶鞍上或蝶鞍旁。三侧视网膜母细胞瘤的诊断中位年龄为23~48个月，而双侧视网膜母细胞瘤诊断和脑瘤诊断之间的间隔时间一般为20个月以上。

5. 13q综合征：一小部分双侧患者(5%~6%)存在13q14片段缺失，患者表现典型面部畸形特征、细微骨骼异常及不同程度的智力迟钝和运动障碍的表现；还可表现其他畸形特征，如：耳垂前倾且较厚、前额高宽阔、人中突出和鼻子较

短等。另有部分患者出现叠指/趾、小头畸形和骨骼成熟延迟。

（二）实验室检查

1. 眼底检查：一旦怀疑视网膜母细胞瘤，要尽快进行眼底检查（全麻或局麻）。检查方法：检查前半小时用扩瞳眼水充分散大瞳孔，麻醉满意后用开睑器将眼睑分开，在Retcam下进行眼底检查，并顶压检查周边视网膜。可进行130°视网膜检查和数字记录，有利于对疾病进行诊断和监测。初次眼底检查后对视网膜母细胞瘤进行分期。

2. 超声：B超显示玻璃体内弱回声或中强回声光团，与眼底光带相连，多见强回声钙化斑。也可见眼底光带不均匀增厚，呈波浪或“V”型。少数患者可伴有视网膜脱离。彩色多普勒超声成像检查可见瘤体内与视网膜血管相延续的红蓝伴行的血流信号。

3. CT：CT检查多用于初诊时，可发现眼内高密度肿块、肿块内钙化灶、视神经增粗、视神经孔扩大等。CT检查对于眶骨受侵更敏感。当视网膜脱离时，CT有助于鉴别Rb或其它非肿瘤病变如Coats病。

4. MRI：多于后极部见类圆形结节样病灶，T1WI为等信号或稍低信号，T2WI为中信号或稍低及稍高混杂，增强扫描为轻度或中度强化。DWI显示病灶为显著高信号。头部和眼眶的MRI可以评估是否有视神经和眼外受累，以及“三侧性RB”，同时可排除异位性颅内Rb、排除颅内肿瘤（如松果

体母细胞瘤和异位性颅内视网膜母细胞瘤)。

5. 脑脊液及骨髓：用于判断患者是否出现中枢及全身转移。

6. 病理：对于手术标本开展的规范化病理诊断工作需引起病理医师的高度关注。首先，对于眼球摘除标本规范化取材、制片，要求取材时选取经瞳孔和视神经的眼球环状组织标本，包括有视乳头、筛板、筛板后视神经及全部眼球组织，同时应切取视神经断端进行切片制作；其次，完整的病理诊断信息需包括肿瘤性质、大小、周围侵犯及切缘情况（视乳头、筛板、筛板后视神经有无肿瘤侵犯及侵犯范围、视神经切端及鞘间隙受累情况、脉络膜侵犯及侵犯范围、巩膜导管受累情况、眼前节受累情况、虹膜表面新生血管的有无等）。

（1）组织学特点：根据肿瘤分化程度可分为未分化型与分化型。未分化型占绝大多数，镜下形态由大片紧密排列的核深染、胞质稀少的小圆细胞构成，细胞异型性明显，核质比高，染色质细腻，核仁不明显，核分裂像多见，肿瘤细胞常呈现出围绕血管的生长方式以及梁状、巢状结构，瘤体内血管虽丰富，仍不能满足肿瘤生长需要，因此常出现大片坏死，瘤体内有细砂样或不规则斑块状钙质沉着；分化型视网膜母细胞瘤特征性形态是出现 F-W 菊形团（Flexner-Wintersteiner rosette），由核位于周边、胞质向腔内伸出的数个及十数个突起的肿瘤细胞围成，中心有空腔，此外还可见 H-W 菊形团（Homer-Wright rosette）。

（2）超微结构:

电镜下菊形团的中心腔内可见刷状突起，酷似视神经花状饰（fleuret）的扇状突出的超微结构，提示视网膜母细胞瘤与视细胞同源。

（3）免疫组织化学：肿瘤细胞可表达 NSE、SYN、CD56 等，具有视网膜视感细胞分化的肿瘤细胞还可表达视网膜结合蛋白、锥体视蛋白、视网膜视杆蛋白、MLGAPC 等特异性标记物，此外，Ki-67 往往呈现高表达。

（4）分子检测:

RB1 基因突变，1q、2p、6p 和 13q 获得，16q 丢失，NMYC，MDMX，MDM2 基因扩增等。

7. 基因检测：遗传型 Rb 患者中占 45%，为常染色体显性遗传，外显率约为 90%。有条件的地方建议同时进行外周血和肿瘤中 *RB1* 基因突变检测，目前首选二代测序（外显子组或基因组测序）。随着突变分析方法和技术的显著改善，目前检出率已提高至 90% 以上。

（三）诊断标准

通常，无需病理确认即可临床诊断眼内视网膜母细胞瘤。在全身麻醉，巩膜压迫器下的散瞳眼底检查可以检查全部视网膜，B 型超声波检查对于临床诊断有重要意义，CT 可见肿瘤内钙化，MRI 均可显示肿瘤的位置、形状、大小及眼外蔓延情况。约 10%~15% 的患者可以发生肿瘤转移，其眼内常出现典型组织学特征，如侵入深脉络膜和巩膜或虹膜受累

或睫状体受累或视神经受累越过筛板。须对这类患者行检查和再分级，检查手段包括骨扫描、骨髓穿刺活检及腰穿。

(四) 鉴别诊断

1. 转移性眼内炎：患儿通常于高热后发病，病原体经血液循环进入眼内。患眼前房、玻璃体内大量渗出，前房积脓或积血，可表现为白瞳症。眼压一般低于正常。

2. Coats 病：患者多为健康男性青少年，单眼眼底显示视网膜血管异常扩张，常见微血管瘤，视网膜下大量黄白色渗出，可呈白瞳症。检眼镜眼底检查无实性隆起块。

3. 早产儿视网膜病变：患儿低体重，具有早产史和高浓度吸氧史。双眼不同程度的增生性病变，严重者可发生牵拉性视网膜脱离，增生病变收缩至晶状体后，可呈白瞳症表现。

4. 原始玻璃体持续增生症：单侧小眼球、白瞳症，B超和CT无占位病变。

5. 增殖性玻璃体视网膜病变、Norrie 病或相关疾病：这类疾病有时表现与不典型 Rb 相似，但睫状突牵引、小角膜、合并全身异常（如：小头）等特征之一应考虑鉴别诊断。B超、CT 检查以及其它疾病相关基因突变检测也有鉴别诊断价值。

四、肿瘤分期

RB 的分期对个体化治疗及预后判断有重要意义。常用分期：眼内期视网膜母细胞瘤国际分期（International

Intraocular Retinoblastoma Classification, IIRC), 用于预测化学治疗联合局部治疗的效果和评估疾病预后。

2016 年美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 发布了第 8 版 TNM 分期, 提出了临床分期和病理分期。最新版 TNM 分期结合 IIRC 对眼内期肿瘤原发病灶和播散情况进行的分类, 包括肿瘤的眼眶浸润、淋巴结转移、视神经转移和血液转移等眼外期进展情况, 还根据肿瘤的发病特点和基因检测结果, 引入 H 分期, 即遗传特性分期, 用以记录 *RB1* 基因的体细胞突变情况和 Rb 家族史等因素。

本规范着重眼内期患者的诊治, 目前国内通用的为 IIRC 分期, 故继续根据 IIRC 分期进行方案的选择, 有条件的医院可应用新版 AJCC 分期 (表 2)。

眼内期视网膜母细胞瘤国际分期 (International Intraocular Retinoblastoma Classification):

1. Group A: 远离黄斑中心凹和视盘的小视网膜内肿瘤
 - 所有肿瘤的最长径小于等于 3mm, 限制于视网膜内
 - 所有肿瘤距黄斑中心凹的距离大于等于 3mm, 距视盘的距离大于等于 1.5mm。
2. Group B: 所有限制于视网膜内的残留的孤立的肿瘤。
 - 限制于视网膜内的非 A 组的其它肿瘤;
 - 小于 3mm 的肿瘤伴随的视网膜下积液不伴有视网膜

下种植。

3. Group C: 伴有局限的视网膜下液或玻璃体种植。

- 孤立的肿瘤；
- 有或既往曾有视网膜下积液，种植小于 1/4 视网膜；
- 局部微小的晶状体种植可接近孤立肿瘤；
- 来自肿瘤的局部视网膜下种植小于 3mm (2DD)。

4. Group D: 肿瘤位于眼内，伴有广泛的玻璃体及视网膜下种植。

- 巨大或弥漫的肿瘤；
- 有或既往曾有视网膜下积液不伴有种植，可致全视网膜脱离；
- 弥漫或巨大玻璃体内种植，可包括细小“脂样”玻璃体内种植或无血管的巨大瘤块；
- 弥漫的视网膜下种植可包括结节样瘤体种植。

5. Group E: 存在至少 1 个预后不良因素。

- 肿瘤触及角膜；
- 肿瘤前端至晶状体前表面可累及睫状体或前段；
- 弥漫浸润的视网膜母细胞瘤；
- 新生血管性青光眼；
- 出血机化；
- 伴有无菌性眼眶蜂窝织炎的肿瘤坏死；
- 眼球痨。

五、治疗

(一) 治疗原则

目前，国际上儿童眼内期 Rb 的治疗原则相似，本规范提供的治疗方案重点参考加拿大多伦多 Rb 方案和中国单侧眼内期 Rb 专家共识。各医院根据各自情况选择应用，部分病人可结合所在医院实际情况适当改良。在应用一些特殊或有争议的治疗时，首先考虑参考《中国单侧眼内期视网膜母细胞瘤专家共识》【中华眼科杂志 2019 年第 55 卷第 4 期】。

治疗视网膜母细胞瘤的目的是挽救生命和保存视力，依据病人的具体情况，医院的设备，医生的技术经验等，实行个体化治疗方法。原则上转移风险的，选择眼摘。因此需要个体化对症治疗。需考虑的因素包括单侧或双侧疾病、保留视力的可能性及眼内和眼外分期情况。眼内期 Rb 的一般治疗原则：AB 期患者，行局部治疗（激光或冷冻治疗）；C 期、D 期患者行化学治疗联合局部治疗，再用局部治疗控制残留病灶；E 期无临床高危因素患者是保眼还是摘眼，临床仍然存在争议，在密切观察治疗反应的前提下，可以先采用化学治疗联合局部治疗保眼，一旦发现治疗效果不佳，尽快摘除眼球；E 期伴有临床高危因素患者，行眼球摘除术。

(二) 治疗前准备

1. 详细询问病史：需包括过去健康状况、家族中肿瘤性疾病史及有关接触有害理化因素的生活社会环境。

2. 查体：视力、眼位、眼前后节情况。肿瘤描述：眼别、部位、大小、形状、边界、观察有无玻璃体出血、肿瘤与黄

斑、视乳头等重要功能区的关系，有无玻璃体种植、视网膜下种植等。

3. 实验室检查：诊断时血常规；血液生化检查：肝功能（丙氨酸氨基转移酶、直接胆红素）及输血前性病筛查：乙肝、丙肝抗体、梅毒、艾滋病毒检查；肾功能（尿素氮、肌酐、尿酸）；电解质及血淀粉酶测定；乳酸脱氢酶；凝血功能；心脏功能检查：ECG、UCG、心肌酶测定等；PPD 试验或干扰素释放试验。

4. 影像学检查：胸部 X 线正侧位片；腹部 B 超，观察有无肿大的淋巴结及其他病灶；头颅与眼部 MRI 平扫+增强，检查脑实质、眼眶周围组织及视神经有无浸润。

5. 其他：对患儿进行营养状态及体能状态评估，积极改善机体状况。有条件化疗前行 PICC 插管或植入输液港。积极清除感染。病情解释及心理疏导，签署知情同意书。

（三）治疗方案

1. 局部治疗：

局部治疗包括巩膜外冷冻，视网膜激光光凝和经瞳孔温热疗法。局部疗法适用于小肿瘤（小于 3~6mm），多用于双侧疾病患者，常需要同时配合全身化疗。常使用氩激光光凝疗法治疗眼赤道部及其后部肿瘤。该技术仅限于基底不大于 4.5mm、厚度不大于 2.5mm 的肿瘤。激光可直接阻断肿瘤的血供。此外，还常使用冷冻疗法治疗赤道及其附近大小不超过 3.5mm、厚度不大于 2mm 的肿瘤。

一般情况下，连续治疗 1~2 个月，每月或每两个月实施一次三个循环的冷冻治疗即可获得较好的肿瘤控制率。经瞳孔温热疗法也是一种重要的局部疗法，该方法通过二极管激光器将热量集中在次光凝水平。局部疗法与化疗方法可相互协同。这种综合治疗的局部控制率可达 70%~80%。局部疗法的并发症包括一过性浆液性视网膜脱离、视网膜牵拉及局部纤维化等。

2. 眼内期视网膜母细胞瘤的化疗

化疗用于治疗眼内及眼外 Rb，其给药可以是系统性的、结膜下、动脉内或玻璃体内。全身化疗治疗 Rb 可以避免放疗并发症及其所致的第二肿瘤的发生。

(1) 系统化疗可以用于眼内期和低转移风险的疾病。可以预防松果体母细胞瘤和第二肿瘤。

① 化学减容：化学减容也叫辅助化疗，眼内期 Rb 采用化学减容治疗的目的是缩小肿瘤以便于应用局部治疗。仅 10% 的患者单用化学减容治疗有效，90% 的患者仍需联合局部治疗。单双眼患者均可以使用化学减容治疗。两疗程后肿瘤缩小明显，眼底径线平均缩小 35%，肿瘤厚度平均缩小 50%。标准的化疗方案包括长春新碱、足叶乙甙和卡铂(VEC 方案)。

VEC 方案

长春新碱：<3 岁 0.05mg/kg；1.5mg/m²(最大 2mg)，第一天静脉注射。卡铂 (CBP)：18.6mg/(kg·次)，适用于<3 岁者；或 560mg/(m²·次)，适用于≥3 岁者，第 1 天，，静脉

滴注。足叶乙甙 (VP16): 5mg/ (kg·次), <3 岁者; 或 150mg/ (m²·次), ≥3 岁者, 第 1、2 天, 静脉滴注。VEC 方案具有良好的眼内通透性。化疗间隔 21~28 天, 至少 6 疗程。2 疗程后肿瘤缩小, 网膜下积液减轻, 可以联合局部治疗。

②辅助系统化疗: 眼摘后患者伴有病理高危因素需给予辅助化疗。病理高危因素包括: 肿瘤侵及前房、视神经和脉络膜: a. 脉络膜显著侵犯: 肿瘤侵袭病灶的最大直径 (厚度或宽度) ≥3 mm; b. 任何程度的脉络膜和视神经受累; c. 筛板后视神经受累 (断端阴性); d. 巩膜受累 (未穿透); e. 单独前节受累 (睫状体和/或虹膜侵袭)。这部分患者仍应给予 VEC 方案治疗。而不伴有病理高危因素的患者, 不建议化疗。包括: a. 单独局限性脉络膜侵犯: 肿瘤病灶直径 (厚度或宽度) 小于 3 mm 且未到达巩膜; b. 单独筛板前视神经侵犯; c. 局限性脉络膜侵犯和筛板前视神经侵犯。

(2) 动脉内灌注化疗治疗

根据肿瘤所在解剖位置, 利用数字减影血管造影机 (digital subtraction angiography, DSA) 技术, 经皮穿刺股动脉, 通过 DSA 显像, 导引导管进入颈内动脉, 使微导管头端位于眼动脉开口处。注射美法仑 (Melphalan): 4~6 个月 2.5mg; 6~12 个月 3.0 mg; 1~3 岁 4.0 mg; >3 岁 5.0mg。有明显的副作用时降低剂量的 25%, 当反应不足时增加剂量的 25%。最大剂量不能超过 0.5mg/kg/疗程; 用生理盐水 50ml 稀释后缓慢灌注。采用输液泵持续泵入, 泵入时

间 30 ~ 45min。排除眼动脉及颈内动脉血栓形成后结束手术。术后加压包扎穿刺部位 6h。1 次化疗后 1 个月复查化疗效果，根据检查结果决定是否继续超选介入动脉内灌注化疗治疗。重复进行动脉化疗 2 ~ 6 次治疗，间隔 3 ~ 4 周。临床证实疗效显著的药物主要有：马法兰、卡铂、拓扑替康。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；拓扑替康：0.5-1.0mg。

（3）玻璃体内化疗

为了更好地控制玻璃体腔内种植的视网膜母细胞瘤患者病情，应在玻璃体腔内注射美法仑。在麻醉下，通过从前房抽取少量液体或通过按摩来降低眼压。将美法仑（或与拓扑替康组合）通过结膜，巩膜和睫状体扁平部用小针头注射到晶状体后面的玻璃体中。注射后拔针时，将注射部位密封并用冷冻疗法灭菌，轻轻摇动眼睛以将药物分布在整个玻璃体内。超声生物显微镜用于评估虹膜后隐藏于睫状体区域的肿瘤，以确认注射部位无肿瘤存在。但是玻璃体腔内化疗药物注射存在眼内毒性。临床医生还应该意识到反复玻璃体内注射，会增加肿瘤细胞眼外扩散的风险。

3. 放射治疗

外放射技术适用于整个眼球受累的患者及保留眼球或治疗眼眶外、中枢神经系统及其他部位转移性病变。视网膜母细胞瘤是高度放射敏感的肿瘤，局部放疗效果好。目前常用三维适形和调强放疗技术，剂量：35 ~ 45Gy，依据肿瘤大

小决定。分次放疗，单次剂量不超过 180cGy。目前常用直线加速器 X 线或电子线治疗。应用放疗能减少正常组织的照射剂量，减少远期副作用和第二肿瘤发生风险。

放射治疗的应用过程中，应注意最大程度减少患者的累积放射剂量，避免治疗并发症，如迟发正常组织损伤和第二肿瘤。即使不使用放射治疗，该患者群体的第二肿瘤发病率也十分高。

4. 眼球摘除术

眼球摘除术的指征为肿瘤较大，充满整个玻璃体；或肿瘤侵及前房或者出现新生血管性青光眼，视力保存的可能性极小，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。此手术应由经验丰富的眼科医生实施；眼球须完好无损取出，避免眼球穿孔，确保眼眶不发生恶性肿瘤种植。为了更好分期，摘除眼球时应同时剪除一段视神经（10~15mm）。术后根据病理选择是否进行预防性化疗。对于存在眶内转移的患儿，应合理选择化疗、手术（摘除术）和放射治疗以达到控制肿瘤。

六、并发症及辅助治疗

（一）肝脏毒性

每个疗程前一般需要检查肝功能以确定是否可以按时化疗。

1. 转氨酶升高：ALT 和（或）AST 达正常高限 10 倍或以上时可延缓化疗，1 周后仍有异常者可以在严密观察下化疗。

2. 胆红素升高：每一个疗程前的直接胆红素 $\geq 24 \mu\text{mol/L}$ 者(正常值 1.5 倍)可以延迟化疗使用 VCR。直接胆红素小于 $24 \mu\text{mol/L}$ 时，VCR 应予 50% 剂量，直接胆红素恢复到 $< 24 \mu\text{mol/L}$ 后应恢复全剂量。

(二) 神经毒性

长春新碱剂量不得超过 2mg。常见的轻度毒性有下颌疼痛、便秘、深反射减弱。有时可以有发声障碍，应和念珠球菌性喉炎相鉴别。如果有持续存在的腹绞痛、步态不稳、严重的疼痛或抗利尿激素尿激素分泌异常 (SIADH) 等明显的中毒表现者应暂停使用。恢复至 1 级毒性，可予 50% 剂量。

(三) 耳毒性

常规剂量的卡铂对听力影响较小，但高剂量的卡铂则同样可以导致较高的听力损伤率。耳毒性特点为高频部分 (4-8kHz) 听力下降。每疗程前进行患者畸变产物耳声发射检测，大于 2000 Hz，听力下降小于 20dB，下疗程卡铂减量 50%；大于 20dB，停用卡铂。

(四) 中性粒细胞缺乏伴发热

粒细胞缺乏合并感染，来势凶猛，进展迅速，因此及时对感染进行恰当处理至关重要。在取送各种培养后，须立即给予初始经验性治疗，待病原体明确后，再进行针对性治疗。

(五) 复方磺胺甲噁唑 (SMZco) 预防卡氏肺囊虫感染

建议长期服用 SMZco 预防卡氏肺囊虫感染，25mg/kg/天，分两次，最大剂量每次 0.5，每日两次，每周 3 天，直至化

疗结束后 3 个月。

(六) 血液毒性

1. 贫血：血红蛋白 $<60\text{g/L}$ 可通过输注红细胞缓解贫血。
2. 血小板减少：血小板计数 $<20 \times 10^9/\text{L}$ 时，应输注血小板，伴有明显出血症状或感染表现时输注指征可适当放宽。
3. 中性粒细胞缺乏：对预期会出现较长时间粒细胞缺乏者可以使用粒细胞集落刺激因子 $3 \sim 5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ ，皮下注射。

以上化疗药物毒性分级标准详见附表 3。

(七) 化疗前的血象、肝肾功能要求

疗程已到预定时间且符合以下所有条件 $\text{WBC} \geq 1.5 \sim 2.0 \times 10^9/\text{L}$ 、 $\text{ANC} \geq 0.75 \times 10^9/\text{L}$ 、 $\text{PLT} \geq 75 \times 10^9/\text{L}$ 、 $\text{TBIL} < 34 \mu\text{mol/L}$ 、 $\text{DBIL} < 24 \mu\text{mol/L}$ 、 $\text{ALT} < \text{正常高限} 10 \text{ 倍}$ 。疗程已到预定时间血象中 WBC 或 ANC 不符合条件，但血小板恢复正常超过 1 周者可以开始化疗，否则需观察 1 周，期间符合条件者可开始化疗；连续 2 疗程化疗延迟 1 周以上者，下疗程卡铂及足叶乙甙减量 25%。

七、随访

(一) 全麻下眼底检查

双眼每 3~4 周复查至少 3 次无活性肿瘤，每 6~8 周复查至 3 岁，4~6 月复查至 10 岁，单眼患者每 6~8 周复查一次，4~6 月复查一次，至 10 岁。如患者配合可采用局麻检查。

(二) 影像学检查

对于任何年龄双眼侧 Rb 患者，小于 1 岁的单眼 Rb 患者和有家族史的患者每 6 个月行一次眼眶及头颅 MRI 检查直至 5 岁。

（三）免疫功能

化疗后每 3 个月行 Ig 系列、CD 系列检查至免疫功能正常。

（四）听力检测

停药后 5 年内每 6 月进行听力检测，之后每年进行听力检测。

八、转诊条件

（一）适用对象

1. 具有以下可疑视网膜母细胞瘤症状的初诊患儿：白瞳、斜视、眼球震颤和眼部发炎发红、眼痛、眼球凸出等症状；
2. 经麻醉下眼底检查及影像学检查确诊的视网膜母细胞瘤；
3. 病理确诊的视网膜母细胞瘤。

（二）转诊标准

1. I 级转诊：症状及影像学怀疑视网膜母细胞瘤，如具有以下条件之一，则建议由县级医院转至上级医院。

- （1）无眼科专科医师无法进行眼科相关检查者；
- （2）不具备进行麻醉下眼底检查者；
- （3）不具备进行核磁、CT 等影像检查条件者；
- （4）医院无儿童肿瘤或眼肿瘤治疗经验者。

2. II级转诊：符合以下条件之一者建议转诊至具有儿童肿瘤专科或眼科的省、市级医院。

(1) 当地医院无具有诊治视网膜母细胞瘤经验的眼科医生，无法确诊及分期；

(2) 已明确诊断及分期分组，但当地医院眼科医师不具有麻醉下眼底检查疗效评估能力；

(3) 需行眼球摘除手术，但当地医院无法进行眼球摘除手术者。

(三) 不纳入转诊标准

经拟转诊双方医院评估，无法接受转诊患儿进一步诊疗。

附：

表 1. 视网膜母细胞瘤诊疗流程图

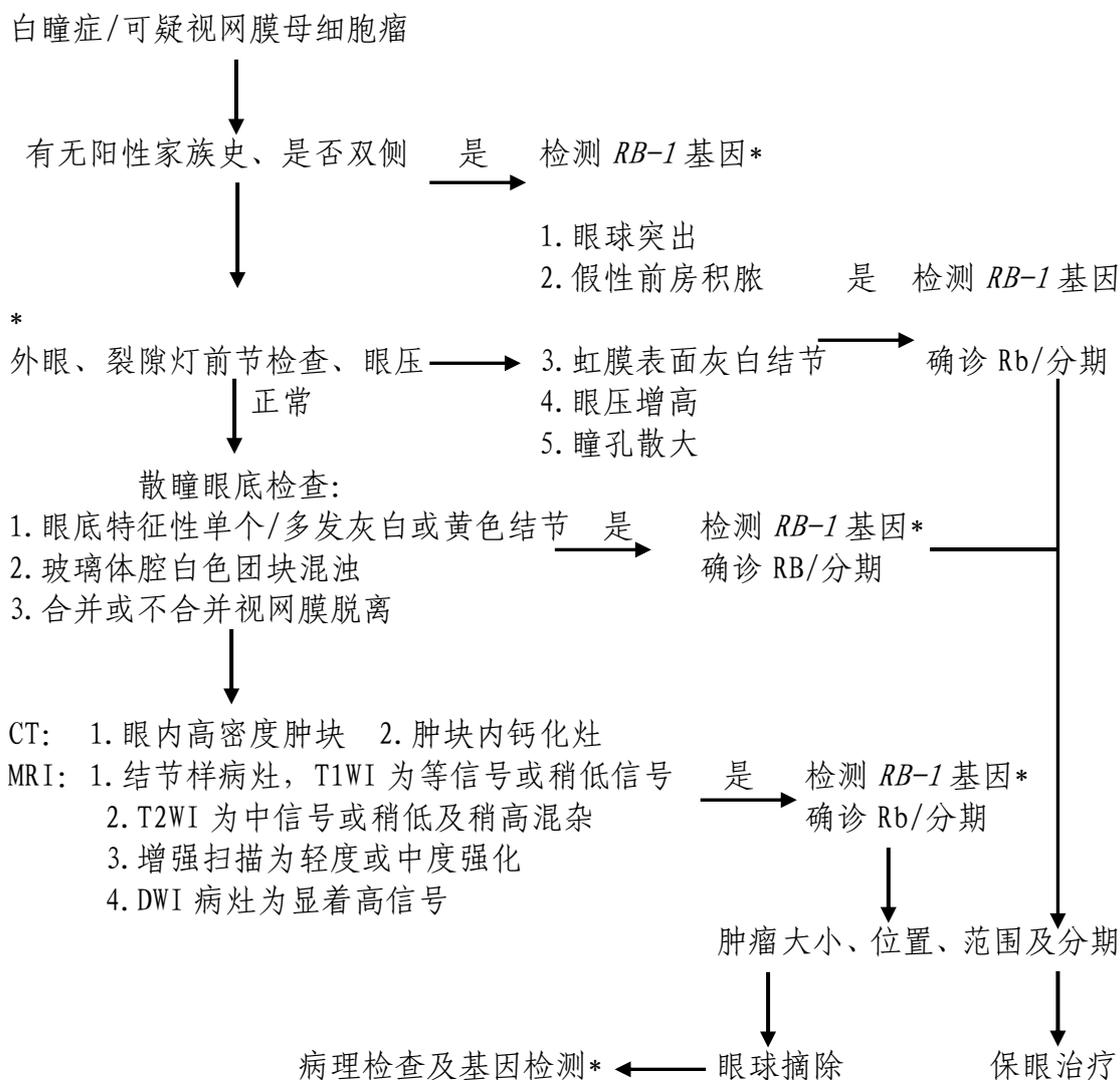
表 2. 视网膜母细胞瘤 AJCC 第 8 版 TNMH 分期

表 3. 化疗药物（血液、胃肠肝、肾肺心、脑、神经、听力）毒性反应分级标准

4. 儿童视网膜母细胞瘤诊疗规范（2019 年版）编写
审定专家组

附表 1

视网膜母细胞瘤诊疗流程图



**RB-1* 基因 (可选)

附表 2

视网膜母细胞瘤

AJCC 第8版 TNMH 分期

临床分期 (cTNMH)

原发性肿瘤的分期 (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 > 1.5 mm

cT1b 肿瘤直径 > 3 mm 或距离黄斑视盘距离 > 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

淋巴结转移的定义 (cN)

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

远处转移的定义 (M)

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

遗传特征的定义 (H)

H 分类	H 标准
HX	未知或没有充分证据证明 <i>RB1</i> 基因突变
H0	为正常的 <i>RB1</i> 等位基因
H1	为双侧性 RB、RB 伴中枢神经系统中线的胚胎性肿瘤 (如三侧性 RB)、有 RB 家族史或分子诊断 <i>RB1</i> 基因突变

病理分期 (pTNM)

原发性肿瘤的分期 (pT)

pT 分类	pT 标准
pTX	未知的眼内肿瘤的证据
pT0	没有眼内肿瘤的证据
pT1	眼内肿瘤没有任何局部侵犯: 局灶性脉络膜侵犯, 或视神经乳头的前或内层受累
pT2	眼内肿瘤伴局部浸润
pT2a	伴随的局灶性脉络膜侵犯, 或视神经乳头的前或筛板间受累
pT2b	肿瘤侵犯虹膜、小梁网和 schlemm' s 管
pT3	眼内肿瘤伴有明显的局部侵袭
pT3a	脉络膜侵犯 (> 3mm 直径, 或多发脉络膜浸润总直径 > 3mm, 或全

	层脉络膜浸润)
pT3b	视乳头浸润，未累及视神经横切端
pT3c	任何累及巩膜的部位超过其内层 2/3
pT3d	侵犯巩膜外层 1/3
pT4	有球外肿瘤的证据：位于视神经断端，视神经周围脑膜腔内，侵犯全层巩膜，侵犯相邻的脂肪组织，眼外肌，骨骼，结膜或眼睑

淋巴结转移的定义 (pN)

pN 分类	pN 标准
pNX	区域性淋巴结无法评估
pN0	无淋巴结浸润
pN1	区域淋巴结浸润

远处转移的定义 (M)

M 分类	M 标准
cM0	没有征象显示颅内或远处转移
cM1	远处转移无显微镜确认
cM1a	临床发现或影像检查提示的远处肿瘤(骨骼，肝脏等)
cM1b	影像检查提示中枢神经系统累积(不包括三侧性视网膜母细胞瘤)
pM1	显微镜下证实的远处转移
pM1a	病理证实的肿瘤远处转移(如骨骼，肝脏等)
pM1b	病理证实的脑脊液或中枢神经系统的肿瘤转移

附表 3

化疗药物（血液、胃肠肝、肾肺心、脑、神经、听力）毒性反应分级标准

	0度	I度	II度	III度	IV度
血液学					
血红蛋白 (g/L)	≥ 110	95-109	< 95 (80-94)	(65-79)	(< 65)
白细胞 (10 ⁹ /L)	≥ 4.0	3-3.9	2-2.9	1-1.9	< 1.0
粒细胞 (10 ⁹ /L)	≥ 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
血小板 (10 ⁹ /L)	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25
出血	无	轻微	中度	重度	威胁生命
胃肠道（包括肝脏）					
恶心、呕吐	无	轻微恶心；无需治疗	呕吐需补液治疗	不能进食，需鼻饲或肠外营养	危及生命，需紧急治疗
腹泻	无	短暂（2天）；与基线相比，大便次数增加每天<4次	能耐受（>2天）；与基线相比，大便次数增加4-6次	与基线相比，大便次数增加≥7次；需治疗	血性腹泻；危及生命，需紧急治疗
胆红素	≤ 1.25 × N*	1.26-2.5 × N*	2.6-5 × N*	5-10 × N*	> 10 × N*
血清转氨酶	≤ 1.25 × N*	1.26-2.5 × N*	2.6-5 × N*	5-10 × N*	> 10 × N*
口腔黏膜炎	无	无症状或轻微；无需治疗	中度疼痛或溃疡、不影响经口进食；需调整饮食	溃疡、重度疼痛；影响经口进食	危及生命，需紧急救治
便秘	无	轻度	中度	腹胀	肠麻痹
泌尿系统					
BUN (mmol/L)	≤ 7.14	7.50-14.28	14.64-21.42	>21.42	症状性尿毒症
肌酐 (umol/L)	无异常	1-1.5N*	1.5-3.0N*或基线值	3-6N*或>3倍基线值	> 6N*
蛋白尿	无	尿蛋白+，24小时尿蛋白≥N*-1.0g	尿液中蛋白质/肌酐比值0.5-1.9	尿液中蛋白质/肌酐比值>1.9	-
血尿	无	无症状；仅为临床或诊断所见；无需治疗	有症状，需导尿管或膀胱清洗	大量血尿，需治疗	危及生命，需紧急救治
肺毒性（并登记胸片所见）					

呼吸困难	无	中度活动时呼吸短促	少量活动时呼吸短促	休息时呼吸短促	危及生命,需紧急治疗
心脏					
心律、心率	正常	窦性心动过速, (依据年龄)	单灶性早搏	多灶性早搏	严重心律不齐
功能	正常	无症状,有异常体征	短暂心动功能不全无需治疗	有症状的心功能不全、需治疗	充血性心衰
皮肤					
皮肤	无异常	红斑、色素沉着	水泡、瘙痒、干性脱皮	湿性脱皮、溃疡	剥脱性皮炎坏死
神经系统					
神志	清醒	短暂嗜睡	嗜睡时间 < 50%	≥ 50% 时间嗜睡	昏迷
周围神经	正常	感觉异常/或腱反射减退	严重感觉异常或轻度无力	不能耐受的感觉异常或显著运动障碍	瘫痪

听力损伤

无	$26 \leq \text{PTA} \leq 40 \text{ dB HL};$ 或8kHz听阈位于26-40 dB HL	$41 \leq \text{PTA} \leq 55 \text{ dB HL};$ 或8kHz听阈位于41-55 dB HL	$56 \leq \text{PTA} \leq 70 \text{ dB HL};$ 或8kHz听阈位于56-70 dB HL	$71 \leq \text{PTA} \leq 90 \text{ dB HL};$ 或8kHz听阈位于71-90 dB HL
---	---	---	---	---

注: 以 CTCAE5.0 版为参考标准; N*=正常值上限; PTA: (0.5-4k Hz); 平均听阈 (dB HL)

附 4

儿童视网膜母细胞瘤诊疗规范（2019 年版）

编写审定专家组

（按姓氏笔画排序）

组长：倪鑫

成员：马晓莉、王焕民、王珊、孙晓非、吴晔明、张福泉、
何乐健、汤静燕、金眉、赵军阳、赵强、倪鑫、
翟晓文