

·研究综述·

# 视网膜母细胞瘤诊治研究进展<sup>①</sup>

吴中耀

(中山医科大学中山眼科中心; 广州, 510060)

**摘要** 概述目前小儿常见的视网膜母细胞瘤在诊断、治疗和预防方面的进展, 结合我院临床、影像、实验诊断和治疗取得的一些成果, 着重介绍诊断阳性率准确性极高的房水血清神经元特异性烯醇化酶的检测, 以及激光、冷冻、放疗(巩膜板和外放射)、化疗和手术治疗的适应证和效果。

**关键词** 视网膜母细胞瘤/诊断; 视网膜母细胞瘤/治疗; 视网膜母细胞瘤/预防和控制; 预后; 神经元特异性烯醇化酶/诊断应用

中图分类号 R 739.72

## THE ADVANCES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RETINOBLASTOMA

Wu Zhongyao

(Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510060)

**Abstract** Diagnosis, treatment and prevention of retinoblastoma (RB) were reviewed generally. Combing with our accomplishment on the diagnosis and treatment of RB, emphasis was laid on the measurement of neuron-specific enolase in aqueous humor which is highly accurate in diagnosing RB, and the indication and effect of photocoagulation, cryotherapy, radiotherapy, chemotherapy and surgery were also discussed.

**Subject headings** retinoblastoma/diagnosis; retinoblastoma/therapy; retinoblastoma/prevention and control; prognosis; neuron-specific enolase/diagnostic use

视网膜母细胞瘤(Retinoblastoma, RB)是小儿最常见的恶性肿瘤, 占我国眼内恶性肿瘤的第1位, 其活产儿发病率国内(上海)<sup>[1,2]</sup>为1:11 800至1:23 160, 国外约为1:15 000至1:28 000<sup>[1~3]</sup>。中山眼科中心每年接诊的新患者有40~50人。RB常常严重危害患者视力、眼球和生命, 给患者及其家人带来极大痛苦, 其诊断和治疗已成为我们眼科医务人员关注和探讨的热点和难点。

## 1 诊断

### 1.1 早期诊断和及时治疗

国内外许多资料告诉我们: 对RB早期诊断和及时治疗是提高疗效的关键<sup>[4~6]</sup>。在我国, 过去由

于许多RB患者来诊时常常已是青光眼期或眼外期, 需要采用手术治疗, 增加了肿瘤转移和死亡的机会, 影响了疗效<sup>[5,7,8]</sup>。随着社会的发展, 医疗条件的改善, 我们要重视宣传对RB的早期诊断、及时治疗 and 预防的知识, 使广大群众认识小儿出现“猫眼”、斜视或眼球震颤时, 就要及早找眼科医生诊查, 必要时在安睡或基础麻醉下作细致的眼部检查, 如能早期发现较小的肿瘤, 就有机会采取各种保守治疗方法破坏肿瘤, 保住眼球和有利的视力<sup>[5,6]</sup>。

### 1.2 临床与影像技术结合, 提高了诊断水平

近10年来, 随着临床经验的积累和各种影像技术的应用, 对RB的诊断水平大大提高, 诊断准确率大大提高, 误诊或漏诊明显减少。我们紧密结

合临床表现、研究和观察各种影像技术在 RB 的应用<sup>[8~11]</sup>, 系统地比较了 X 线、A 型、B 型超声和 CT 扫描诊断 RB 的准确率, 提出了 RB 在各种影像检查的典型图像特征, 充分证明超声和 CT 扫描对 RB 可疑病例, 尤其是屈光间质混浊、视网膜脱离和眼球突出等不能看到肿物的情况, 以及 RB 颅内侵犯时具有重要诊断意义, 在国内首次报告 1 例 3 侧性 RB 病例, 充分显示影像检查在 RB 诊断中的应用价值。

### 1.3 实验诊断的新进展—神经元特异性烯醇化酶诊断的应用

对 RB 患者房水和血清烯醇化酶的定性和定量检测研究<sup>[12~16]</sup>发现 RB 患者眼房水中神经元特异性烯醇化酶(NSE)阳性率为 100%, 对照组均为阴性, 显示阳性率极高, 是国内首次报告, 也是国内外报告 RB 实验诊断方法中阳性率和准确性最高的一种诊断方法, 与 Coat's 病、转移性眼内炎及永存性玻璃体增生等白瞳症病例有鉴别诊断意义, 优于以往报告的乳酸脱氢酶在 RB 房水和血清的检测方法。在 RB 患者血清中, 神经元特异性烯醇化酶的阳性率也达 80% 左右, 检测 RB 治疗前后血清 NSE 含量的变化, 发现治疗后第 6 个月 NSE 含量开始下降, 1 年半以上逐渐下降到对照组的平均水平。此检测方法简便、快速, 所需样本量少, 对一些非典型病例的诊断和鉴别诊断具有很大参考价值<sup>[13~15]</sup>。在临床应用中发现有些视网膜脱离患者, 经临床和影像检查怀疑视网膜下有细小肿物(既不能肯定又不能否定)的病例, 患眼房水检查显示 NSE 强阳性, 结果, 眼球摘出证实了 RB; 也有临床和影像检查怀疑 RB 者, 房水检查 NSE 阴性而避免了误摘眼球者, 可见, 诊断水平的提高, 对 RB 漏诊或误诊的病例已明显减少。

## 2 治疗

### 2.1 RB 治疗的新概念

有关 RB 的治疗已经提出了新概念<sup>[5]</sup>。随着早期诊断治疗病例的增加和新技术新疗法的应用, 多年来常用于治疗 RB 的眼球摘出比例已经下降, 更多地根据肿瘤的大小、位置和范围以及分期, 分别提出了光凝、冷冻、放疗(巩膜板敷贴或外放射)、化疗和眼球摘除等的相对适应证或联合治疗方案<sup>[2, 6, 17]</sup>, 大大提高了治疗效果<sup>[4~6]</sup>。

### 2.2 光凝治疗<sup>[5, 6, 17]</sup>

光凝治疗可用于赤道部至后极区域、较细小的选择性肿瘤(直径 3 mm、厚度 2 mm 以内), 局限于视网膜, 没有侵犯视神经或黄斑, 没有侵犯脉络膜或瘤细胞在玻璃体种植者, 可通过手术显微镜或间接眼底镜检查, 应用 Xonon 或 Argon 激光治疗, 可在肿瘤周围作 2 排光凝, 数周后瘤体可能退变, 必要时可应用第 2 或第 3 次。亦可用于放射或冷冻治疗后的补充治疗。

### 2.3 冷冻疗法<sup>[5, 6, 17]</sup>

对位于周边部视网膜靠近锯齿缘的较细的肿瘤(直径约 3.5 mm, 厚度 3 mm 以内), 或应用于外放射后不完全退变的肿瘤或复发肿瘤, 冷冻温度宜在  $-90^{\circ}\text{C} \sim -110^{\circ}\text{C}$ 。可应用 3 次冻融技术, 间接眼底镜观察下每个冷冻点每次持续冷冻 15~30 s, 瘤体厚者 60 s 见肿瘤结冰, 重复 3 次, 3~4 周后复查, 必要时可重复。但禁用于已有瘤细胞种植于玻璃体者。

### 2.4 巩膜板放射治疗<sup>[6, 17]</sup>

较常用于瘤体直径  $< 15\text{ mm}$ , 距视乳头或黄斑至少 2 mm 者。可用于治疗双眼或单眼患者, 也可用于轻或中度瘤细胞种植玻璃体者, 复发或外放疗、冷冻或光凝未能完全控制的残留肿瘤。相对禁忌用于直径  $> 15\text{ mm}$  的肿瘤, 累及视乳头或中心凹或已发生瘤细胞全玻璃体种植者。巩膜板放疗在选择性病例中应用比外放射治疗较少出现并发症。

### 2.5 外放射治疗<sup>[5, 6, 17]</sup>

RB 对放射治疗敏感, 外放射疗法是有效的方法, 最常应用于发展较快, 已摘除眼球后的第 2 眼。若第 2 眼肿瘤  $> 15\text{ mm}$ , 与视神经或中心凹相邻或有多个肿瘤或有广泛肿瘤细胞玻璃体种植存在; 双眼有中度发展、已有一半视网膜脱离者, 可作双侧外放射治疗。外放射也适用于眼外期 RB 已摘除眼球者或摘出眼球后肿瘤复发者, 但禁忌用于 RB 青光眼期。外放射治疗可产生放射性干眼病、白内障、放射性视网膜和视神经病变、眼眶发育畸形、眼睑皮下组织及结膜萎缩、骨或软组织肉瘤等第 2 肿瘤。

### 2.6 眼球摘出<sup>[6, 17]</sup>

在单侧 RB 患者, 若肿瘤充满眼球大部分、已很少完好视网膜及有用视力者; 在双眼患者, 一侧眼发展快、肿瘤很大者摘除, 而受累较轻眼可放疗或其它保守方法处理。若双眼肿瘤发展快速无希

望保存视力者,则宜双侧眼球摘出。眼球摘出后如发现眼外受累,宜外侧放疗或化疗,对于眼球摘出患者目前已多采用一体化的羟基磷灰石球植入眶内,使患者能安装外观较好、活动较大的义眼。若已有眼球突出,CT显示RB已向球后生长,则需行眶内容剜除。不宜义眼座植入。

## 2.7 化学疗法<sup>[18~21]</sup>

过去相当一段时间,由于化疗疗效低,副作用较大、可有全身并发症,较少用于眼内RB,而多用于眼外期或转移期RB。由于外放射治疗眼内和眼外期RB所产生的并发症引起人们的注意和重视,以及其它小儿恶性肿瘤化疗的进展,近几年,一些学者采用和发展了一些化疗方案治疗眼内RB,提高了化疗效果。新近有关眼内RB的化疗联合局部治疗的研究,较普遍认为长春新碱、鬼臼乙叉甙(或鬼臼噻吩甙)及卡铂联合使用其它药物[例如环孢霉素A(CSA)],能有效控制眼内RB<sup>[18~21]</sup>。Shields等<sup>[18]</sup>应用VCR-鬼臼乙叉甙-卡铂方案治疗20例患者31只眼的54个RB瘤体,2个疗程后,43%瘤体有明显萎缩和钙化,54%瘤体有部分反应,化疗完成后,22只眼局部治疗肿瘤获得控制。Chan等<sup>[20]</sup>报告采用VCR-鬼臼乙叉甙-CSA联合治疗21例眼内RB患儿的26只眼,化疗和局部治疗后,平均随访3.3年,76%患儿(80%患眼)未见复发,其中初次诊断者为92%。即使有玻璃体瘤细胞种植、黄斑后极部、直径>1.5cm或累及锯齿缘者,大多数效果均很好,平均未复发率为80%~86%。由此可见,新的化疗方案(化疗联合激光、冷冻、巩膜板放疗等),接近或有些超过外侧放疗的效果,使化疗在眼内RB中的应用进入了新水平,尤其是大剂量CSA的联合使用,增强了肿瘤对化疗的有效反应。有研究认为眼内RB化疗可降低眼球摘除率,并能替代外侧放射治疗,避免发生严重并发症。但这一结论尚需进一步研究,对远期化疗的毒副作用仍需进一步观察。

化学疗法的适应证包括常规眼球摘出或外放射治疗的RB<sup>[18~21]</sup>:①RB瘤体>15mm,超过玻璃体腔之1/2;②玻璃体已有瘤细胞种植;③眼内有多个瘤体;④瘤体在视神经及黄斑旁激光光凝易损<sup>[5]</sup>;⑤RB瘤体较大,累及锯齿缘、冷冻不能治疗者;⑥曾经放疗及化疗失败的眼内RB;⑦眼外期RB。

## 2.8 RB治疗的展望<sup>[2~4]</sup>

目前,对RB的光化学疗法(又称光动力学治

疗,是静脉注射光敏剂后,其特异地高浓度聚积在肿瘤中,72h后再用特定光谱的激光照射肿瘤)、单克隆抗体介导的导向治疗和RB基因介导的基因治疗均处于研究阶段。相信,随着医学科学技术的不断发展,RB的基础和临床治疗研究的深入开展,RB的治疗研究必将有更大的进展。

## 3 预后和预防

### 3.1 RB的预后<sup>[2~4,22]</sup>

RB治疗的预后与很多因素密切相关,包括肿瘤的大小、位置与分布,疾病的分期,诊断和治疗的迟早,治疗措施是否合理都有很大关系。预后还与组织学改变有关,分化程度好的较分化程度低的预后好,肿瘤限于视网膜者较侵犯脉络膜、视神经或已有眼外扩散者好,眼内期比青光眼期要好。

据报道<sup>[4,22]</sup>,发达国家由于早期诊断和及时治疗,眼内期I~IV期患者的5年生存率可达100%,总体病患者5年生存率87%~97%,不少患者可保持较好的视力。

### 3.2 RB的预防<sup>[2~4]</sup>

RB的流行病学调查结果显示,仅10%的RB患者有家族史,约90%为散发病例。从遗传学看,40%的RB患者属遗传型,60%为非遗传型,遗传型RB的第1次基因突变发生在生殖细胞,第2次发生在体细胞;而非遗传型RB2次基因突变均发生在体细胞,这些体细胞的突变和新发生的生殖细胞突变的诱发因素是否由病毒感染、环境污染、或其它原因仍有待深入研究。此外,深入研究RB的自发消退机理,对RB的防治具有意义。积极的预防措施有<sup>[2~4,22]</sup>:①加强对经治疗患者及有高危险家族的定期随访,对每例RB患者经治疗后根据其临床和病理检查制定随访观察计划,包括高危家庭出生的每1个婴儿,坚持定期进行全身麻醉下的眼部(眼底)检查,一般在1岁以内3个月1次,2岁以内4个月1次,3~5岁半年1次,6~7岁1年1次。②开展遗传咨询和产前诊断,预测患者后代或其双亲再育子女罹患的危险,对于减少RB患儿的出生具有重要意义。目前国内外主要应用聚合酶链反应—单链构象多态性(PCR-SSCP)、反转录聚合酶反应(RT-PCR)、变性梯度凝胶电泳(DGGE)和DNA测序等技术分析RB患者肿瘤组织、外周血细胞及其后代和家族成员的外周血细胞或怀孕

胎儿羊水细胞的 DNA, 以确定其是否具有和患者同样的 RB 基因突变, 估计其病变危险度。

当前, 视网膜母细胞瘤的诊治研究已成为眼科、儿科、肿瘤和遗传等多科性共同关注的重点之一, 其诊断治疗成果与许多恶性肿瘤的诊治密切相关, 需要相关学科相互配合、共同努力才能有所进步。我们高兴地看到, 近年来在 RB 的基础和临床的研究有不同程度的进展, 有些方面已接近国际先进水平。我们热切期望今后有关各科的有志者在 RB 的基础和临床诊治研究中加强联系、协作和配合, 为进一步迅速提高我国 RB 的防治水平、早日攻克这一严重危害儿童健康的疾病而努力!

#### 参 考 文 献

- 1 王国民, 郭秉宽, 褚仁远, 等. 上海地区视网膜母细胞瘤的调查研究. 中华眼科杂志, 1985, 21: 288
- 2 李凤鸣, 主编. 眼科全书. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 2382~2390
- 3 Abrams D H. The focal treatment of fetinoblastoma with emphasis on xenon are photocoagulation. Acta Ophthalmol, 1989, 67 (suppl 194): 3~63
- 4 陈大年, 罗成仁. 进一步提高我国视网膜母细胞瘤的临床诊治与基础研究水平. 中华眼底病杂志, 1997, 13(1): 1, 2, 12, 16, 17
- 5 吴中耀, 周文炳. 视网膜母细胞瘤治疗的新概念. 国外医学眼科分册, 1990, 14(6): 335
- 6 吴中耀, 杨华胜, 陈智聪, 等. 视网膜母细胞瘤的激光、冷冻和放射治疗. 中华眼底病杂志, 1996, 12(1): 48
- 7 陈智聪, 吴中耀, 冯官光, 等. RB 复发、转移及死亡原因分析. 眼科学报, 1995, 11(4): 221
- 8 吴中耀, 易玉珍, 冯官光, 等. 大龄视网膜母细胞瘤 81 例. 中华眼底病杂志, 1993, 9(4): 205
- 9 吴中耀, 易玉珍, 吴德正, 等. 视网膜母细胞瘤的 A 和 B 型超声诊断. 眼科学报, 1985, 1(1): 59
- 10 侯光辉, 吴中耀, 莫燕琼, 等. 影像检查在视网膜母细胞瘤诊断中的应用. 眼底病杂志, 1992, 8(4): 201
- 11 吴中耀, 侯光辉, 陈君录, 等. 52 例视网膜母细胞瘤的 CT 诊断. 眼科, 1993, 2(2): 97
- 12 Shine B S F, Hungenford J, Vaghela B, *et al*. Electrophoretic assessment of aqueous and serum neuron-specific enolase in retinoblastoma and ocular malignant melanoma. Br J Ophthalmol, 1990, 74: 427
- 13 吴中耀, 杨华胜, 潘苏华, 等. 房水和血清神经元特异性烯醇化酶测定在视网膜母细胞瘤的诊断价值. 中华眼科杂志, 1996, 32(3): 219
- 14 吴中耀, 毛羽翔, 杨华胜, 等. 血清神经元特异性烯醇化酶测定量检测在 Rb 诊断的病情监测的应用. 中华眼科杂志, 1998, 34(2): 117
- 15 毛羽翔, 吴中耀, 杨华胜, 等. 房水 NSE 定量测定在 RB 诊断中的应用. 中华眼底病杂志, 1997, 13(3): 185
- 16 唐宝懿, 赵素贞, 赵中珩, 等. RB 房水和血清乳酸脱氢酶及其同工酶的测定. 中华眼科杂志, 1992, 28(2): 113
- 17 Shields J A, Shields C S. Intraocular Tumors. Philadelphia: W B Saunders, 1992. 305~392
- 18 Shields C L, Shields J A. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol, 1996, 114: 1330
- 19 Murphree A L, Villablanca J G, Deegan III W F, *et al*. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular RB. Arch Ophthalmol, 1996, 114: 1348
- 20 Chan H S L, DeBoer G, Thiessen J J, *et al*. Combining cyclosporine with chemotherapy controls intraocular RB without radiation. Clin Cancers Res, 1996, 2: 1499
- 21 吴军, 费佩芬. 化学疗法治疗眼内视网膜母细胞瘤的进展. 国外医学眼科分册, 1998, 22(1): 1
- 22 孙桂眉, 李齐岳. 小儿恶性肿瘤诊断与治疗. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1994. 232

(1998 - 06 - 12 收稿 1998 - 06 - 18 修回)