

儿童视网膜母细胞瘤临床特点分析

邹黎¹, 刘虎², 陆超^{1*}, 戴芸¹, 陈志钧², 邵庆², 陆彬彬¹, 李俊霞¹, 韩婷婷¹, 胡毓华¹

(¹南京医科大学第一附属医院儿科, ²眼科, 江苏 南京 210036)

[摘要] 目的:分析视网膜母细胞瘤患者的临床特点。方法:对 21 例(23 只眼)视网膜母细胞瘤患者的临床资料进行回顾性分析。结果:21 例中男 10 例,女 11 例,总体平均诊断年龄(17.9±9.8)个月。初诊主要表现为白瞳症(猫眼样反光),占 57.14%。通过 CT 或(和)MRI 检查 21 例患者均有球内不规则钙化病灶。根据国际 Rb IRC 分期 21 例患者均在 C~E 期,除 2 例自动放弃治疗外,其余 19 例采取 VEC 标准化疗方案,其中 9 例在 VEC 方案治疗后接受玻璃体切割术,4 例行眼球摘除术,1 例接受自体干细胞移植。随访近 3 年其中 2 例放弃治疗死亡,6 例 VEC 疗程中失访,3 例 1 年内复发,其中 2 例局部复发,予眼球摘除术,1 例局部复发伴有颅内转移,接受奥沙利铂+伊立替康+替莫唑胺化疗后颅内转移灶消失。11 例目前治疗结束,无病生存。结论:视网膜母细胞瘤患者发病年龄小,85%以上 3 岁前发病,白瞳症为其常见首发症状。眼底镜、CT 及 MRI 均可帮助其临床诊断,且 CT 平扫显示眼球内钙化灶及病理检查有确诊价值。全身化疗联合局部治疗仍是理想的治疗方法。

[关键词] 视网膜母细胞瘤;儿童

[中图分类号] R739.72

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2017)12-1687-04

doi:10.7655/NYDXBNS20171242

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)是儿童最常见眼内实体恶性肿瘤^[1],约占儿童全部恶性肿瘤的 4%,其发病率为 1/18 000~1/30 000^[2],仅次于白血病,占小儿恶性肿瘤的第 2 位。严重威胁患儿的视力乃至生命,早期诊断和及时治疗是保存有用视力及挽救患儿生命的关键。为更好地了解 Rb 的临床特点和诊治、预后等情况,对经治的 21 例 Rb 患儿的临床资料进行分析与总结。

1 对象和方法

1.1 对象

本院 2012 年 1 月—2015 年 10 月共收治 21 例 Rb 患儿,其中男 10 例,女 11 例,2 例双眼 Rb,19 例单眼 Rb,共 23 只眼。

1.2 方法

采用回顾性分析,对患儿的初诊年龄、初诊症状、主诉时间、性别构成、临床分期、治疗方案、疗效及预后等进行分析。

1.2.1 诊断标准及分期

根据眼眶 CT 及 MRI,RetCam 眼底照相机眼底检查结果及眼球摘除后病理检查完成诊断。根据国际视网膜母细胞瘤分期(international retinoblastoma

classification,IRC)将 Rb 病眼分为 A~E 期。

1.2.2 综合治疗方案

经影像学及眼底镜检查诊断者行化疗 2~5 个周期,采用 VEC 方案:年龄大于 3 岁卡铂 560 mg/m²,dl;长春新碱 1.5 mg/m²,d1,依托泊苷 150 mg/m²,d1、2、3;年龄<36 个月剂量调整为:卡铂 18.6 mg/kg,依托泊苷 5 mg/kg,长春新碱 0.05 mg/kg;体重<10 kg,将依托泊苷剂量改为 3.3 mg/kg。明确球外侵犯同时行鞘内注射治疗(阿糖胞苷、地塞米松、甲氨喋呤);待肿瘤缩小后行局部治疗。对于化疗 3~6 个周期球内肿瘤缓解不明显或持续进展及球外侵犯患儿行眼球摘除手术,术后根据病理结果及肿瘤侵犯范围巩固化疗;复发难治及球外侵犯患儿行自体外周血干细胞移植及新方案化疗。

1.2.3 化疗不良反应评价

化疗不良反应按 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准进行评价。

1.3 统计学方法

统计数据采用 SPSS19.0 软件分析,数据采用卡方检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Rb 患者诊断年龄分布及性别构成比

21 例中男 10 例(单侧 10 例),女 11 例(单侧 9 例,双侧 2 例),本组 Rb 患儿男性与女性差异无统计学意义($P=0.546$)。总体平均诊断年龄(17.9±9.8)个月,

[基金项目] 国家自然科学基金(81170487)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail:luchaodoctor@163.com

单眼 Rb 平均诊断年龄为(18.9±9.7)个月,双眼 Rb 诊断年龄为 5~12 个月。其中 0~3 岁者 18 例(85.71%),3~5 岁者 3 例(14.29%)。发病时间以 3 岁以下居多。

2.2 Rb 患者初诊症状

Rb 患儿初次就诊时的症状有白瞳症(猫眼样反光)12 例(57.14%),眼痛、畏光流泪 5 例(23.80%),斜视 1 例(4.76%),眼球突出 1 例(4.76%),眼球增大 1 例(4.76%),无症状因外伤检查发现 1 例(4.76%)。以白瞳症(57.14%)就诊的患儿最多。

2.3 Rb 患者影像学表现

21 例均行 CT 检查,其中 11 例同时接受眼眶 MRI 检查,9 例同时接受 RetCam 眼底镜检查。23 只眼 CT 显示玻璃体内均见均匀或者不均匀软组织密度肿块,肿块大小不等,边界清晰,位置以球内后部为主,其内可见斑点状或斑块状钙化(图 1A),3 只眼(13.04%)发现视神经增粗(图 1B);1 只眼(4.34%)提示肿物向眶内蔓延。11 例接受 MRI 检查患儿均为单眼发病,MRI 表现为球内不规则形肿块,与邻近眼外肌比较肿块在 T2 加权呈低信号,在 T1 加权呈等或稍高信号,增强后病变明显强化;其中 1 只眼(4.34%)伴视网膜脱离,表现为视盘处视网膜呈“V”字形改变;3 只眼(13.04%)发现视神经增粗(图 1C)。RetCam 眼底照相机眼底检查表现:除 1 例因右眼角膜雾状水肿,眼内窥不清外,其余 8 例均可见玻璃体或/和视网膜上黄白色病灶(图 2),1 例伴有视网膜脱离。

2.4 Rb 患者病理表现

Rb 病理检查的典型表现为 HE 染色片中常可见生长活跃呈深紫色的小圆形肿瘤细胞,此种细胞核深染、胞浆少,常可见分裂相,同时伴有组织钙化及坏死(图 3A、C)。分化型 Rb 镜下可见肿瘤细胞呈菊形团样表现(图 3B)。因 Rb 细胞主要是向神经元系统分化,所以 Rb 肿瘤组织免疫组化检查常可

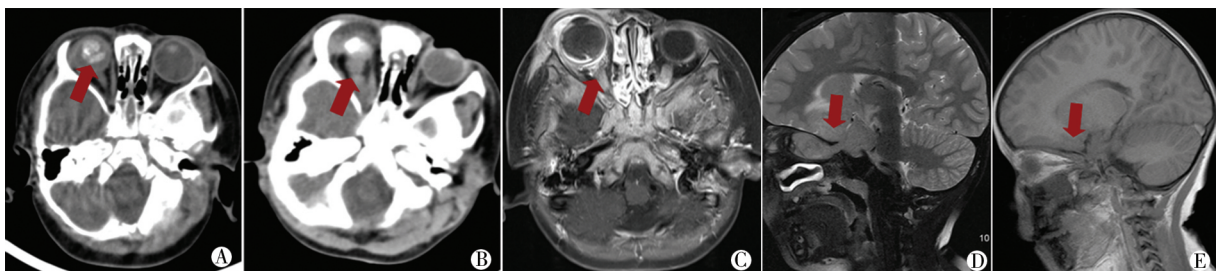
见神经元性标记物神经元特异性烯醇化酶(neuron specific endolase,NSE)呈阳性反应(图 3D)。此外,部分患儿突触素(synaptophysin,Syn)及 S100 蛋白(S-100 protein,S100)也可表现为阳性反应(图 3E、F)。本研究共收集到 4 例患儿病理检查结果,3 例免疫组化检查结果。其中包括 3 例眼球切除术后及 1 例活检术后标本。免疫组化结果中,3 个患儿均表现为 NSE(+),其中 1 例 S100(+)及 1 例 Syn(+)。

2.5 Rb 患者分期及治疗效果

根据国际 Rb IRC 分期 21 例中 2 例为 C 期,16 例为 D 期,3 例为 E 期,综合考虑其临床分期及自身情况,除 2 例自动放弃治疗死亡外,其余 19 例采取 VEC 标准化疗方案,化疗后 15 例出现轻度骨髓抑制,6 例出现轻度胃肠道反应,3 例出现肝功能异常,对症治疗后均恢复。多数患者化疗反应较好,化疗后病灶缩小,其中 9 例在 VEC 方案治疗 3~4 疗程后接受玻璃体切割术,4 例行眼球摘除术,1 例接受自体干细胞移植。3 例 1 年内复发,其中 2 例局部复发,予眼球摘除术。1 例局部复发伴有颅内转移,该患儿初诊时已有视神经及眼球周围组织累及,分期为 E 期,VEC 方案化疗 4 个疗程后行眼球摘除术,术后 VEC 巩固化疗 2 个疗程,第 2 疗程白细胞恢复后经外周血采集干细胞共 298 mL,MNC 8.64×10⁸ /Kg,CD34⁺细胞 2.12×10⁶ /Kg,1 个月后接受自体干细胞移植。移植后 8 个月患儿出现左眼视物不清,经眼眶 CT、头颅眼眶 MRI 及眼底镜检查,确诊肿瘤右眼眶内复发伴颅内转移,给予奥沙利铂+伊立替康+替莫唑胺化疗 4 个疗程后复查眼眶 MRI 提示颅内转移灶消失(图 1D、E)。

2.6 随诊及疗效

随访 3 年其中 2 例放弃治疗死亡,6 例 VEC 疗程中失访,1 例目前患者目前接受 VEC 化疗中,11 例治疗结束,其中 2 例为 C 期,9 例为 D 期,目前无病生存。



A: 患儿男,3 岁,CT 示右侧眼环内软组织肿块,并伴有局部点状或斑片状的不规则钙化病灶;B: 患儿女,2 岁,CT 提示视神经增粗;C: 患儿女,2 岁,MRI 提示视神经增粗;D、F: 患儿女,3 岁,肿瘤侵犯颅内,予奥沙利铂+伊立替康+替莫唑胺化疗 4 个疗程后复查眼眶 MRI(图 F)提示颅内转移灶消失。

图 1 右眼视网膜母细胞瘤

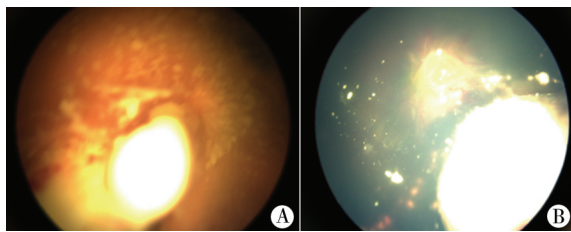
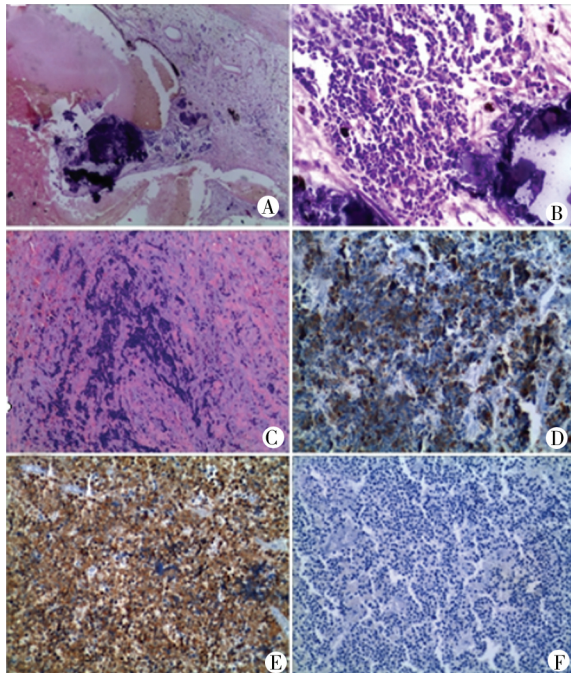


图 2 眼底镜下见肿瘤视网膜、玻璃体内种植



A: 肿瘤细胞及钙化坏死组织(HE,×40);B: 深染的肿瘤细胞呈菊形团样排列(HE,×200);C: 核深染胞浆稀少的肿瘤细胞(HE,×100);D: 神经元特异性烯醇化醇(NSE)在肿瘤细胞中阳性表达(免疫组化,×200);E: 突触素(Syn)在肿瘤细胞中阳性表达(免疫组化,×200);F: S100 蛋白在肿瘤细胞中呈阳性表达(免疫组化,×200)。

图 3 视网膜母细胞瘤病理结果

3 讨论

对 21 例患儿的临床观察中发现, 患儿年龄越小, 患病率越高。在年龄分组中 0~3 岁患儿占观察病例 85.71%, 3~5 岁患儿占观察病例 14.29%。

本组分析发现, 白瞳症(猫眼样反光)(占 57.14%)是主要的临床首发症状, 表现为患儿瞳孔区出现黄白色反光, 出现此种症状说明患儿眼内 Rb 肿瘤体积已经相当大; 当肿瘤位于后极部时, 可以侵犯黄斑影响视力, 早期出现斜视, 虽然本组斜视在初诊症状中只占 4.76%, 但国内临床研究表明斜视是除白瞳症外 Rb 患儿就诊的第二大症状^[3]。故临床工作中对因斜视就诊的幼儿, 应常规散瞳检查眼底, 以免误诊漏诊。白瞳症是 Rb 最常见的临床表现, 但仍需与儿童表现白瞳症的 Coats 病和永存性原始玻璃体增殖症(EGEH)相鉴别, 这依赖于 CT 等辅助检查

手段。

目前临床上对 Rb 的常用检查方式有眼底镜、CT 及 MRI 检查, 以上 3 种检查方式各有优势。Rb 的典型 CT 表现为眼球内含有钙化的肿块。既往文献报道钙化发生率为 90%以上^[4], 本组病例 CT 检查 23 只眼(100%)均显示眼环内有钙化灶, 与以往报道相符, 故笔者认为发现眼球内钙化灶是 Rb 定性诊断依据。Rb 的 MRI 征象主要表现为: 眼环内软组织信号肿块, 部分病例可见肿块内更低信号钙化影。MRI 对钙化不敏感^[5], 有文献报道 20 例中仅发现 7 例钙化, 仅占 35%。与 CT 相比, MRI 检查对钙化灶敏感性较低, 但可清楚显示有无视神经累及及周围组织侵犯, 明确肿瘤蔓延方向, 对判断肿瘤分期及预后具有指导作用。RetCam 眼底照相机是早期诊断和发现 Rb 的有效手段。RetCam 眼底镜检查可直接观察瘤体位置、大小, 与眼球重要结构的距离, 有无玻璃体、视网膜种植等, 对判断分期至关重要。眼底镜、CT 及 MRI 均可帮助 Rb 临床诊断, 但 CT 平扫显示眼球内钙化灶与病理检查一样有确诊价值, 眼底镜与 MRI 对肿瘤分期及预后判断有重要指导作用。

与发达国家相比, 我国 Rb 存在发现及就诊较晚, 病情较严重的情况, 根据国际 Rb IRC 分期, 本组 21 例均在 C-E 期。目前国际上针对 Rb 的治疗除了眼球摘除术外, 还有放射疗法、化学疗法、药物疗法、激光光凝疗法、光动力疗法、温热疗法、冷冻疗法、基因疗法等多种^[6], 并已取得了一定的进展。近年来, 欧美一些发达国家多学科联合, 应用全身化疗+局部治疗的综合治疗策略, 使眼内期 Rb 患儿的 5 年生存率达到 95%^[7], 同时保存了一些眼球与视力。本科借鉴国内外 Rb 的治疗理念, 建立眼科、肿瘤内科等多学科联合模式, 应用全身化疗和局部治疗的综合治疗策略进行 Rb 诊治。本组 6 例 VEC 疗程中失访, 目前随访患者共 16 例, 其中 11 例结束治疗无病生存, 1 例目前接受 VEC 化疗中, 生存率达 75%。全身化疗联合局部治疗仍是 Rb 患者目前较为理想的治疗方法, 自体干细胞移植及新的化疗药物的应用则为复发及难治型 Rb 提供了新的治疗方案。

[参考文献]

- [1] 李 超, 钱新华, 千新来, 等. 黄芪多糖对视网膜母细胞瘤细胞侵袭能力的影响[J]. 眼科新进展, 2014, 34(6): 530-532
- [2] 黄东生, 钱冰涛. 视网膜母细胞瘤基因及其遗传性研究[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2015, 20(3): 114-117
- [3] 程 湧, 杨 斐, 赵 敏, 等. 眼外期视网膜母细胞瘤临床特

- 点和生存率分析[J]. 中华眼底病杂志, 2015,31(5): 447-450
- [4] Brian P, Marr MD, Arun D, et al. Retinoblastoma: evaluation and diagnosis [J]. *Clinical Ophthalmic Oncology*, 2015,1(1):1-11
- [5] 张明常, 盛 茂. 26 例儿童视网膜母细胞瘤临床影像和误诊分析[J]. 医学信息, 2013,26(5):53-54
- [6] 陆 焯, 童剑萍. 视网膜母细胞瘤的发生机制及诊断和治疗进展[J]. 现代肿瘤学, 2016,24(6):1007-1014
- [7] Jehanne M, Brisse H, Gauthier-Villars M, et al. Retinoblastoma: recent advances[J]. *Bull Caner*, 2014, 101:380-387
- [收稿日期] 2017-02-03

(上接第 1686 页)

前, 学者们对应用咽鼓管球囊导管扩张器治疗难治性慢性 OME 也有较多研究^[9], 但主要用于成人, 虽然也见用于治疗儿童 OME 的报道, 但主要用于鼓膜穿刺、鼓膜置管或腺样体术后等治疗失败的患儿, 仅作为二线治疗方案^[10]。当然, 能否将使用改良 Politzer 仪进行咽鼓管吹张作为治疗慢性 OME 的一线治疗方案, 还需要应用该治疗方案对更多 4 岁以下儿童, 青少年和成人疗效以及该治疗方案的长期效果进行评估。

[参考文献]

- [1] Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion (Update) [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016, 154 (1Suppl): S1-S41
- [2] Qureishi A, Lee Y, Belfield K, et al. Update on otitis media: prevention and treatment [J]. *Infect Drug Resist*. 2014;, 7(1): 15-24
- [3] Williamson IG, Dunleavy J, Bain J, et al. The natural history of otitis media with effusion: a three-year study of the incidence and prevalence of abnormal tympanograms in four South West Hampshire infant and first schools [J]. *Laryngol Otol*, 1994, 108(11): 930-934
- [4] Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, et al. Clinical practice guideline: tympanostomy tubes in children [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149(1 Suppl) : S1-S35
- [5] 谷 丽, 郭其云, 狄国华, 等. 儿童分泌性中耳炎手术治疗后生活质量的评估 [J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14 (3): 396-399
- [6] Bidarian-Moniri A, Ramos MJ, Gon?alves I, et al. A new device for treatment of persistent otitis media with effusion [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77 (12): 2063-2070
- [7] Arick D, Silman S. Nonsurgical home treatment of middle ear effusion and associated hearing loss in children. Part I: clinical trial [J]. *Ear Nose Throat*, 2005, 84(9): 567-576
- [8] Bidarian-Moniri A, Ramos MJ, Ejnell H. Autoinflation for treatment of persistent otitis media with effusion in children: A cross-over study with a 12-month follow-up 1 [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngo*, 2014, 78(8): 1298-1305
- [9] Dai S, Guan GF, Jia J, et al. Clinical evaluation of balloon dilation Eustachian tuboplasty surgery in adult otitis media with effusion [J]. *Acta Otolaryngol*, 2016, 136(8): 764-767
- [10] Leichtle A, Hollfekder D, Wollenberg B, et al. Balloon Eustachian Tuboplasty in children [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274(6):2411-2419
- [收稿日期] 2017-05-17