

# 人工智能技术在视网膜母细胞瘤中的应用现状

袁路<sup>1</sup>, 杨卫华<sup>2</sup>, 陆斌<sup>1</sup>

引用:袁路,杨卫华,陆斌. 人工智能技术在视网膜母细胞瘤中的应用现状. 国际眼科杂志, 2024,24(5):758-761.

作者单位:<sup>1</sup>(310052)中国浙江省杭州市,浙江大学医学院附属儿童医院 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心;<sup>2</sup>(518040)中国广东省深圳市眼科医院 深圳市眼病防治研究所

作者简介:袁路,博士,主治医师,研究方向:儿童眼科。

通讯作者:陆斌,硕士,主任医师,研究方向:儿童眼科. zjulb@zju.edu.cn

收稿日期:2023-11-17 修回日期:2024-03-28

## 摘要

视网膜母细胞瘤是一种常见于儿童的眼部恶性肿瘤,是威胁儿童视力和生命的主要原因之一。视网膜母细胞瘤的诊断和评估一直是临床的热点问题。在过去的几年,人工智能(AI)技术的应用在医学领域取得了显著进展,为视网膜母细胞瘤的诊断和治疗提供了新的机会和挑战,如利用AI算法分析海量临床数据,可以帮助医生更准确地诊断疾病,提供个性化的治疗方案。此外,AI技术还在医学图像分析、基因组学研究等多方面发挥重要作用,可以助力新药开发、改善患者预后。本文结合近年研究情况,综述AI在视网膜母细胞瘤中的应用进展。

**关键词:**人工智能;视网膜母细胞瘤;疾病诊断;医学图像分析;深度学习;辅助诊断

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.5.18

## Application status of artificial intelligence techniques in retinoblastoma

Yuan Lu<sup>1</sup>, Yang Weihua<sup>2</sup>, Lu Bin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine; National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China; <sup>2</sup>Shenzhen Eye Hospital; Shenzhen Eye Institute, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Lu Bin. Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine; National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, Zhejiang Province, China. zjulb@zju.edu.cn

Received:2023-11-17 Accepted:2024-03-28

## Abstract

• Retinoblastoma is a kind of malignant eye tumor commonly seen in children, which is one of the main causes threatening children's vision and life. The diagnosis and evaluation of retinoblastoma has always been a hot topic in clinic. In the past few years, the

application of artificial intelligence (AI) technology has made significant progress in the medical field, providing new opportunities and challenges for the diagnosis and treatment of retinoblastoma, for example, the use of AI algorithms to analyze massive clinical data, which can help doctors diagnose the disease more accurately and provide personalized treatment plans. In addition, AI technology also plays an important role in medical image analysis, genomics research and other aspects, which can help the development of new drugs and improve patient prognosis. This article reviews the application progress of AI in retinoblastoma.

• **KEYWORDS:** artificial intelligence (AI); retinoblastoma; disease diagnosis; medical image analysis; deep learning; auxiliary diagnosis

**Citation:** Yuan L, Yang WH, Lu B. Application status of artificial intelligence techniques in retinoblastoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(5):758-761.

## 0 引言

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是一种发生在儿童眼部的恶性肿瘤,其起源于视网膜光感受器前体细胞<sup>[1]</sup>。RB是儿童中最常见的恶性肿瘤之一,发病率仅次于白血病。每15 000-20 000名活产儿中就有1例新发RB患儿,相当于每年全球新发病例约9 000例,占有儿童恶性肿瘤的10%以上<sup>[2]</sup>。有效的筛查和随访可以改善预后,提高患者生活质量,欧洲地区RB患儿5 a生存率可超过90%<sup>[3]</sup>,然而,在肯尼亚、洪都拉斯等资源有限地区因缺乏足够的监测,RB患儿死亡率可达70%以上<sup>[4-5]</sup>。

近年来,随着科学技术的不断发展,人工智能(artificial intelligence, AI)技术在临床医学领域应用范围越来越广。AI可以根据个体化数据、病史和全球最新的临床实践,为患者提供个性化的治疗方案和药物选择建议。常用的AI技术包括三大类:(1)依赖人工神经网络和深度学习的AI应用类型,如反向传播神经网络、径向基函数网络、自动编码器神经网络、混合堆叠自动编码器网络、深度信念网络、卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)和极限学习机等;(2)依赖机器学习的各种应用类型,如决策树、模糊C均值、备选模糊C均值、支持向量机和决策树分类器等;(3)取决于不同的图像处理技术和基于Apriori的算法<sup>[6]</sup>。通过结合大数据和机器学习,AI可以帮助医生进行疾病的风险评估、预后检测以及制定个体化治疗方案。帮助提供更加精确和有效的治疗方法,减少误诊和治疗失败的风险,提高治疗成功率<sup>[7]</sup>。我国专业儿童眼科医生缺乏,且不同年资的医生之间诊断水平存在差异,这可能会影响对儿童眼病的判断和治疗。作为协作的补充手段,AI可以提供更准确、快速和方便的医疗服务,帮助初级医生更好地诊断和治疗RB。

## 1 AI 辅助 RB 筛查

RB 的发病率低,难以为此开展大规模的社区筛查,RB 患儿最常见的首发症状是瞳孔区失去正常的黑色而表现出白色,临床上称之为“白瞳症”<sup>[8-10]</sup>。AI 辅助 RB 筛查是一种将 AI 技术应用于图像筛查的方法。

首先,AI 辅助 RB 筛查可以提高筛查的敏感性和准确性。通过对儿童瞳孔照片的筛查和早期诊断可以改善 RB 的临床结局。Henning 等<sup>[11]</sup>利用 CNN 帮助实现“白瞳症”的快速诊断,其准确率超过 97%。Bernard 等<sup>[12]</sup>在埃塞俄比亚采集手机照片训练 ImageNet (ResNet) 机器学习模型并检测了该模型的性能,图像分析的敏感性为 87%,特异性为 73%,受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积为 0.93。上述研究证实了手机应用程序联合机器学习具有较好的 RB 识别潜力。深度学习算法将使得更多的患者在早期就能够被筛查出来并接受及时的治疗,避免病情恶化。

其次,AI 辅助 RB 可以提高筛查的效率和速度,AI 技术可以融合多种算法,克服图像光线不足、肤色差异等困难<sup>[13]</sup>。传统的视网膜筛查需要专业训练的医生进行繁琐的操作和图像判断,花费大量的时间和精力。转移学习模型 (transfer learning models) 可以在短时间内自动分析大量的瞳孔图像,实现快速而准确的诊断,大幅缩短筛查的时间,提高工作效率,并降低医疗资源的消耗<sup>[14]</sup>。Munson 等<sup>[15]</sup>用计算机辅助的手机应用程序分析家长主动上传的生活照片,结果发现,对于 80% 患有眼部疾病的儿童,该应用程序能够在确诊前 1.3 a 的生活照片中检测到白瞳症 (95% 置信区间为 0.4-2.3 a)。说明 AI 辅助 RB 筛查能够明显提高临床筛查效率。

此外,AI 辅助 RB 筛查还可以促进医疗资源的合理配置和优化。由于传统的筛查依赖于医生的经验,专业小儿眼科医生的缺乏可能导致某些地区存在着误诊和漏诊,导致某些患者无法得到及时治疗,同时也造成了医疗资源的浪费。AI 算法升级更新较快,可以融合多种技术,用于疾病影像学数据及分割,形成支持性诊断工具,减少人为因素的干扰,降低误诊和漏诊的发生率<sup>[16-17]</sup>。这将有助于医疗资源的更加合理分配和利用。

## 2 AI 辅助 RB 诊断和评估

早期的 RB 病灶较小且无症状,容易被忽视,通常难以被家长发现,错失了治疗的最佳时期。深度学习算法是一种基于人工神经网络的机器学习方法,其在图像处理和模式识别领域展现出了强大的能力。在医学影像诊断方面,深度学习也取得了显著成果<sup>[18]</sup>。在 RB 诊断中,常用的训练数据集是图像,如眼底彩照、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 图像、电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 图像和磁共振 (MR) 图像等。深度学习算法可以通过对大量的图像进行训练来自动检测和诊断 RB。

首先,深度学习算法可以提取视网膜图像中的关键特征。传统手工的特征提取方法依赖于医生的经验,在不同年资的医生中准确率波动很大<sup>[19]</sup>。而深度学习算法可以通过多层神经网络自动学习图像中的重要特征,并将其编码成高维向量。通过对已知的病例数据进行训练,深度学习算法可以提取到与 RB 最相关的特征,从而实现自动诊断。Lin 等<sup>[20]</sup>早在 2003 年就提出, Kohonen 竞争学习 (Kohonen competitive learning, KCL) 算法应用于磁共振成像 (MRI) 和磁共振血管成像 (MRA) 眼科分割在使用学习

机制降低医学图像噪声影响方面效果是显著的, KCL 算法被推荐用于 MR 图像分割,有助于识别 RB 的微小病变。Ciller 等<sup>[21]</sup>提出了一个在多序列 MRI 中自动分割眼部结构和眼部肿瘤的新框架,通过引入了一种病理眼模型,采用 CNN 技术自动计算眼部疾病患者特异性特征,最终获得更优越的图像分割算法。

其次,深度学习算法能够实现 RB 的自动检测和分类。经过训练的深度学习模型可以从大量的视网膜图像中识别和定位潜在的 RB 病灶。通过对图像中的病灶进行特征匹配和分类深度学习算法可以根据不同的形态学特征和分布规律,判断病灶的恶性程度并提供准确的诊断结果。Kumar 等<sup>[22]</sup>提出了一种基于 CNN 算法的分类器,可以对 RB 的肿瘤区域和非肿瘤区域进行分类,采用自动阈值法识别 RB 的肿瘤样区,之后使用 ResNet 和 AlexNet 算法与分类器对癌变区域进行分类,结果发现其分类准确率为 93.16%,具备较高的临床参考价值。

AI 可以帮助医生在诊断阶段进行更准确的判断,通过分析患者眼底图像或其他影像学检查结果,辅助医生判断肿瘤的大小、位置和远处转移等关键信息,提高早期发现和诊断的准确性,避免了患者需要多次检查。人机合作可以取得 1+1>2 的效果,眼科医师与深度学习算法的协作大大提高了诊断和分级的准确性,基于深度学习算法的筛查和监测具有高性价比,并且可以纳入远程医疗计划<sup>[23]</sup>。然而,深度学习算法在 RB 诊断中也面临一些挑战:(1)深度学习算法需要大量的标注样本进行训练,单中心的数据集可能相对较小,并且需要耗费大量的人力和时间进行标注,限制了推广;(2)深度学习模型的解释性较差,很难解释模型在诊断过程中的决策依据,而在医疗领域对透明性和可信度有着高度需求,造成了深度学习算法的普及性不够。研究者正尝试解决这个“黑匣子”问题,Aldughayfiq 等<sup>[24]</sup>发现结合深度学习模型和可解释的 AI 技术 (LIME 和 SHAP) 为 AI 提供局部和全局解释,具有改善 RB 诊断和治疗的潜力。

由于 AI 技术能够处理海量的医疗数据,因此,在长期数据培养后,AI 可发现其中的模式和关联,为医生提供更准确的预后评估。数据挖掘和机器学习可以帮助医生从大规模的数据集中发现潜在的预后因素。进入预测模型的数据集通常包括基因表达、肿瘤特征或人口学信息等<sup>[25]</sup>。通过分析患者的临床特征、突变基因、生物标志物等信息,可以识别与预后相关的保护因素和危险因素。这些模式和因素可以帮助医生更好地理解 RB 的发展和预后情况。机器学习技术可以构建预测模型,用于预测患者的预后结果。通过将多个预后因素输入到模型中,机器学习可以学习这些因素之间的复杂关系,并对新的患者数据进行预测。这样的预测模型可以提供更准确的预后评估,帮助医生做出更好的治疗决策。数据挖掘和机器学习可以用于早期转移的检测和诊断,通过分析患者的临床资料和影像,可以发现转移病灶的存在和位置,这有助于早期发现肿瘤转移并及时优化治疗方案,从而改善患者的预后。

## 3 AI 辅助 RB 治疗

RB 的复杂性 (罕见性、侧位性、多病灶性、遗传易感性、全球地理分布) 使传统的临床试验受到干扰,个体化治疗的目的在于最大限度提高治疗效果,并减少治疗带来的副作用和并发症。AI 的智能算法和数据分析能力可以



帮助医生进行个体化治疗规划,并实时监测患者的病情。基于AI的治疗规划可以根据患者的个体情况和病理特点制定最佳的治疗方案。Alvarez-Suarez等<sup>[26]</sup>利用人类转录组阵列2.0(human transcriptome array 2.0, HTA2.0)对原代RB进行RNA分析,使用无监督和有监督的计算工具发现了7 681个基因,这说明了肿瘤的高度异质性,对核心集群的蛋白组学分析发现了4个潜在的激酶治疗靶点。这种新的分析方法通过肿瘤转录水平差异分析有助于发现治疗新靶点,实现针对性治疗。

近年来,房水基因检测在眼科领域逐渐得到应用,其对于RB等眼部疾病的早期诊断和治疗具有重要意义。Im等<sup>[27]</sup>发现借助机器学习技术对RB患者房水样本进行分析,可提升对肿瘤活动性的评估、诊断准确度与效率,这说明AI辅助可帮助评估患者病情,从而及时调整治疗方案,改善预后。上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科范先群教授团队鉴定并命名了全新的长链非编码RNA RBAT1(retinoblastoma associated transcript-1),发现这种RNA在RB中发挥着重要作用,通过靶向RBAT1/E2F3可显著抑制RB的发生;同时,范先群教授团队还积极探索了RB的新治疗方法,他们利用GapmeR小干扰片段在来源移植性肿瘤动物模型(patient-derived tumor xenograft, PDX)中取得了显著的治疗效果,这为RB的临床治疗提供了新的靶点;此外,范先群教授团队还建立了RB转移瘤细胞系、结膜黑色素瘤转移瘤细胞系和眼恶性肿瘤PDX动物模型,这些模型对于研究眼肿瘤的发病机制和治疗方法具有重要意义<sup>[28]</sup>。至于RB的自我退化(自愈)基因研究,目前还没有明确的研究成果。有研究发现一些基因可能参与RB的自我退化过程,这些基因可能涉及细胞的增殖、分化、凋亡等过程,但具体机制还需要进一步研究和探索。Liu等<sup>[29]</sup>开发了一种基于机器学习的房水代谢指纹图谱RB监测平台,具有高重现性和灵敏度,并通过精确质谱和串联质谱结合通路分析确定了7种代谢物以监测RB,说明AI辅助有助于眼科疾病的高级代谢分析,包括但不限于RB和筛选新的潜在代谢靶点进行治疗干预。

从理论上分析,通过输入大量的临床数据和文献资料,AI算法可以预测不同治疗方案对患者的疗效和副作用,这样可以帮助医生为每位患者制定最适合的治疗方案,提高治疗效果。同时,AI算法可以分析和比较不同时间点的图像,检测病变的变化和进展,可以帮助医生及时调整治疗方案,并提供个性化的监测策略。但目前临床关于AI算法预测副作用与疗效的研究较少,其应用有效性还需要进一步分析。除个体化分析外,AI算法还可以解释RB治疗过程中可能的耐药机制。化疗耐药是RB患者视力丧失的原因之一,提高对RB化疗耐药的认知可为未来新药研发及治疗方式调整提供参考。Kakkassery等<sup>[30]</sup>采用神经网络和机器学习算法揭示了未来对依托泊苷耐药的RB的潜在治疗方案,为临床药物应用提供参考。

#### 4 AI用于RB的病理辅助分析

RB的高危组织病理学特征有助于评估全身转移的风险,但高危RB的定义并没有统一。较为一致的全身转移高风险因素包括筛板后视神经浸润、视神经断端阳性和巩膜外受累<sup>[31]</sup>。一些新的高危表型也在不断被发现,如新的菊形团<sup>[32]</sup>,病理上的新发现有助于指导RB的治疗。然而,传统的病理分析方法需要大量的时间和人力,而且可

能受到主观性和误差的影响。AI技术可以提供自动化的病理分析工具,通过图像处理和深度学习技术可以快速、准确地进行病理特征的识别和量化。Zoroquiain等<sup>[33]</sup>利用算法生成全视野数字切片(whole slide imaging, WSI),相比于常规的光学显微镜读片,WSI分析表现出100%的一致性,100%的敏感性和特异性。说明AI辅助的数字病理学诊断具有和传统病理学相当的诊断能力,有助于临床医生更直观和更快地理解肿瘤。此外,AI还可以用于病理资料的分析 and 解读。如通过自然语言处理技术,可以自动提取和分析大量的医疗文献,帮助医生了解最新的治疗方法和研究进展。

#### 5 小结

AI在RB中的应用已取得了显著进展。在筛查方面,AI不仅提高了RB筛查的敏感性和准确性,还提升了效率,促进了医疗资源的优化配置。在诊断和评估环节,AI通过对大量图像的训练,实现了自动检测和分类,为医生提供了更准确的判断依据及预后评估。在治疗阶段,AI的智能算法和数据分析能力助力医生制定个体化治疗方案,并实时监控病情,确保治疗的有效性和安全性。此外,AI在病理辅助分析中也展现出优势,通过自动化工具快速准确地识别和量化病理特征<sup>[34-35]</sup>。总之,AI技术在RB的全流程管理中发挥了重要作用,提高了诊疗效率和精准度,优化了医疗资源配置,为患者带来了更好的治疗体验和生存预后。

虽然AI技术在医学领域的应用可以带来很多便利,但也存在一些不足之处:(1)AI系统训练和性能在很大程度上依赖于大量高质量数据。对于RB等罕见疾病,获取足够数量和多样性的病例数据可能是一个挑战,这可能限制了AI模型的准确性和泛化能力。迄今为止,AI的应用只局限于图像形态学上的诊断,未来有望结合病理切片图像和临床表现,进行多模态机器学习来提高准确率。(2)目前许多深度学习模型,尤其是“黑箱”模型,虽然能够做出准确的预测,但往往无法提供明确的解释。在医疗决策中,缺乏透明度可能导致医生和患者对AI系统的不信任。(3)随着AI技术在医疗领域的广泛应用,涉及患者隐私和数据安全的问题也日益凸显。(4)AI系统也可能在不公平地处理某些人群(如不同种族、性别或年龄段)时产生偏见,这需要仔细考虑和监管。

总体而言,AI在RB评估中的应用正在呈现出巨大的潜力,其可以提高筛查、诊断的准确性和效率,促进个体化治疗的发展,但目前AI还存在一些不足之处。相信在不久的将来,随着技术的不断进步和临床实践的积累,AI有望成为临床医学中的强有力工具。随着RB领域AI临床研究的普遍开展,使用眼科AI临床研究模型评价指标和方法<sup>[36]</sup>,可提升临床RB诊断的准确性和效率,为患者提供更好的医疗服务。

#### 参考文献

- [1] 陈靖,许诺,崔乙,等. 视网膜母细胞瘤基因表达谱的生物信息学分析. 国际眼科杂志, 2023,23(3):449-455.
- [2] Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. Br J Ophthalmol, 2009,93(9):1129-1131.
- [3] MacCarthy A, Draper GJ, Steliarova - Foucher E, et al. Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978 -

- 1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project. *Eur J Cancer*, 2006,42(13):2092–2102.
- [4] Rodrigues KES, Latorre Mdo R, de Camargo B. Delayed diagnosis in retinoblastoma. *J Pediatr (Rio J)*, 2004,80(6):511–516.
- [5] Koochakzadeh L, Yekta A, Hashemi H, et al. Epidemiological aspect of retinoblastoma in the world: a review of recent advance studies. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(6):962–968.
- [6] Allam E, Alfonse M, Salem ABM. Artificial intelligence techniques for classification of eye tumors: a survey. 2022 5th International Conference on Computing and Informatics (ICCI). IEEE, 2022: 175–179.
- [7] Han L, Cheng MH, Zhang M, et al. Identifying key genes in retinoblastoma by comparing classifications of several kinds of significant genes. *J Cancer Res Ther*, 2018,14(Supplement):S22–S27.
- [8] Owoeye JFA, Afolayan EAO, Ademola–Popoola DS. Retinoblastoma—a clinico–pathological study in Ilorin, Nigeria. *Afr J Health Sci*, 2006,13(1–2):117–123.
- [9] Kao LY, Su WW, Lin YW. Retinoblastoma in Taiwan: survival and clinical characteristics 1978–2000. *Jpn J Ophthalmol*, 2002,46(5):577–580.
- [10] Abramson DH, Frank CM, Susman M, et al. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr*, 1998,132(3):505–508.
- [11] Henning R, Rivas–Perea P, Shaw B, et al. A Convolutional Neural Network approach for classifying leukocoria. 2014 Southwest Symposium on Image Analysis and Interpretation. IEEE, 2014:9–12.
- [12] Bernard A, Xia SZ, Saleh S, et al. EyeScreen: development and potential of a novel machine learning application to detect leukocoria. *Ophthalmol Sci*, 2022,2(3):100158.
- [13] Rivas–Perea P, Baker E, Hamerly G, et al. Detection of leukocoria using a soft fusion of expert classifiers under non–clinical settings. *BMC Ophthalmol*, 2014,14(1):110.
- [14] Duraivenkatesh S, Narayan A, Srikanth V, et al. Retinoblastoma detection via image processing and interpretable artificial intelligence techniques. 2023 IEEE Conference on Artificial Intelligence (CAI). IEEE, 2023:166–167.
- [15] Munson MC, Plewman DL, Baumer KM, et al. Autonomous early detection of eye disease in childhood photographs. *Sci Adv*, 2019,5(10):eaax6363.
- [16] Yang MS, Lin KCR, Liu HC, et al. Magnetic resonance imaging segmentation techniques using batch–type learning vector quantization algorithms. *Magn Reson Imaging*, 2007,25(2):265–277.
- [17] Jaya I, Andayani U, Siregar B, et al. Identification of retinoblastoma using the extreme learning machine. *J Phys: Conf Ser*, 2019,1235(1):012057.
- [18] Chandrabhatla AS, Horgan TM, Cotton CC, et al. Clinical applications of machine learning in the management of intraocular cancers: a narrative review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(10):29.
- [19] Jin K, Ye J. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology: current status and future perspectives. *Adv Ophthalmol Pract Res*, 2022,2(3):100078.
- [20] Lin KCR, Yang MS, Liu HC, et al. Generalized Kohonen’s competitive learning algorithms for ophthalmological MR image segmentation. *Magn Reson Imaging*, 2003,21(8):863–870.
- [21] Ciller C, DeZanet S, Kamnitsas K, et al. Multi–channel MRI segmentation of eye structures and tumors using patient–specific features. *PLoS One*, 2017,12(3):e0173900.
- [22] Kumar P, Suganthi D, Valarmathi K, et al. A multi–thresholding–based discriminative neural classifier for detection of retinoblastoma using CNN models. *Biomed Res Int*, 2023,2023:5803661.
- [23] Zhang RH, Dong L, Li RY, et al. Automatic retinoblastoma screening and surveillance using deep learning. *Br J Cancer*, 2023,129(3):466–474.
- [24] Aldughayfiq B, Ashfaq F, Jhanjhi NZ, et al. Explainable AI for retinoblastoma diagnosis: interpreting deep learning models with LIME and SHAP. *Diagnostics (Basel)*, 2023,13(11):1932.
- [25] Xiao Y, Hu YJ, Quan WX, et al. Machine learning–based prediction of anatomical outcome after idiopathic macular hole surgery. *Ann Transl Med*, 2021,9(10):830.
- [26] Alvarez–Suarez DE, Tovar H, Hernández–Lemus E, et al. Discovery of a transcriptomic core of genes shared in 8 primary retinoblastoma with a novel detection score analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020,146(8):2029–2040.
- [27] Im DH, Pike S, Reid MW, et al. A multicenter analysis of nucleic acid quantification using aqueous humor liquid biopsy in retinoblastoma: implications for clinical testing. *Ophthalmol Sci*, 2023,3(3):100289.
- [28] 范先群. 重视网膜母细胞瘤的国际分期应用和综合序列治疗. *中华眼科杂志*, 2017,53(8):561–565.
- [29] Liu WS, Luo YX, Dai JJ, et al. Monitoring retinoblastoma by machine learning of aqueous humor metabolic fingerprinting. *Small Methods*, 2022,6(1):e2101220.
- [30] Kakkassery V, Gemoll T, Kraemer MM, et al. Protein profiling of WERI–RB1 and etoposide–resistant WERI–ETOR reveals new insights into topoisomerase inhibitor–resistance in retinoblastoma. *Int J Mol Sci*, 2022,23(7):4058.
- [31] Kaliki S, Shields CL, Cassoux N, et al. Defining high–risk retinoblastoma: a multicenter global survey. *JAMA Ophthalmol*, 2022,140(1):30–36.
- [32] Das D, Deka PN, Bhattacharjee K, et al. Molecular pathologic interpretation of new retinoblastoma rosettes. *Indian J Ophthalmol*, 2017,65(8):764–767.
- [33] Zoroquaiin P, Logan P, Bravo–Filho V, et al. Diagnosing pathological prognostic factors in retinoblastoma: correlation between traditional microscopy and digital slides. *Ocul Oncol Pathol*, 2015,1(4):259–265.
- [34] Kaliki S, Vempuluru VS, Ghose N, et al. Artificial intelligence and machine learning in ocular oncology: Retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*, 2023,71(2):424–430.
- [35] Elliott D, Soifer E. AI technologies, privacy, and security. *Front Artif Intell*, 2022,5:826737.
- [36] 杨卫华, 邵毅, 许言午, 等. 眼科人工智能临床研究评价指南 (2023). *国际眼科杂志*, 2023,23(7):1064–1071.