

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

眼动脉灌注化疗在眼内晚期成视网膜细胞瘤
化学减容中的应用

王 亮, 韩明磊, 吴长华, 王长风, 宋 丹, 李 静, 赵军阳, 郭 磊

【摘要】 目的 经导管眼动脉灌注化疗(IAC)为主体的化学减容治疗在眼内晚期成视网膜细胞瘤(D/E期)患儿有效性和安全性的短期观察。**方法** 回顾性分析 2016 年 9 月至 2017 年 12 月收治的以 IAC 为主体进行化疗减容的眼内晚期成视网膜细胞瘤患儿 102 例,详细记录患儿性别、年龄、肿瘤分期、IAC 途径(颈内动脉-眼动脉/颈外动脉-脑膜中动脉)、先后治疗经过、不良反应及预后情况。**结果** 102 例眼内晚期成视网膜细胞瘤患儿中单眼 86 例,双眼 16 例。共纳入研究 106 只患眼,合计 D 期 68 例,E 期 38 例。共进行 IAC 治疗 337 眼次,总保眼率达 84.9%,其中 D 期为 85.3%,E 期为 84.2%。IAC 术后出现的不良反应有眼睑肿胀 2 例、上睑下垂 4 例、额部红斑 6 例、玻璃体积血 4 例,视网膜脱离加重 1 例,眼球略内陷 2 例;此外,有 10 例出现不同程度的骨髓抑制,其中 2 例需要进行注射白细胞集落刺激因子治疗;6 例患儿出现不同程度的呕吐,次数 2~5 次/d。中位随访时间为 10 个月,仅 6 例复发(D 期 4 例,E 期 2 例),其中 1 例经过局部治疗后稳定,1 例再次行 IAC 后稳定,4 例进行眼球摘除。**结论** 眼动脉灌注化疗术为主体治疗的化学减容治疗可以有效提高患儿保眼率,缩短成视网膜细胞瘤患儿治疗周期,降低患儿不良反应。

【关键词】 成视网膜细胞瘤;经导管眼动脉灌注化疗术;化学减容;治疗;预后

中图分类号:R445.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-07-0680-06

The application of intraophthalmic artery perfusion chemotherapy in the chemoreduction of advanced intra-ocular retinoblastoma WANG Liang, HAN Minglei, WU Changhua, WANG Changfeng, SONG Dan, LI Jing, ZHAO Junyang, GUO Lei. Department of Vascular Anomalies and Interventional Radiology, Qilu Children's Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong Province 250022, China

Corresponding author: GUO Lei, E-mail: etjrxgl@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the short-term efficacy and safety of chemoreduction with intraophthalmic artery chemotherapy(IAC) via catheter as the main therapeutic measure in treating advanced intra-ocular retinoblastoma(RB) of stage D/E in sick children. **Methods** The clinical data of a total of 102 sick children with advanced intra-ocular RB of stage D/E, who were admitted to the Qilu Children's Hospital of Shandong University of China during the period from September 2016 to December 2017 to receive IAC-based chemoreduction, were retrospectively analyzed. The gender, age, tumor staging, IAC approach(via internal carotid artery-ophthalmic artery or via external carotid artery-middle meningeal artery), process of treatment, adverse events and prognosis were recorded in detail. **Results** Of the 102 sick child patients, unilateral RB was seen in 86 and bilateral RB in 16. A total of 106 diseased eyeballs were enrolled in this study, including 68 eyeballs with stage D RB and 38 eyeballs with stage ERB. A total of 337 times of IAC treatment were accomplished. The total eyeball retention rate was 84.9%. The eyeball retention rate in patients with stage D RB was 85.3% and in patients with stage E RB was 84.2%. Post-IAC untoward effects included eyelid oedema ($n=2$), ptosis ($n=4$), forehead erythema ($n=6$), vitreous hemorrhage ($n=4$), worsened retinal detachment ($n=1$)

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.07.010

作者单位: 250022 济南 山东大学齐鲁儿童医院血管瘤科和介入医学科(王 亮、吴长华、王长风、宋 丹、李 静、郭 磊)、眼科(韩明磊);首都医科大学附属北京儿童医院眼科(赵军阳)

通信作者: 郭 磊 E-mail: etjrxgl@hotmail.com

and enophthalmos ($n=2$). Besides, different degrees of bone marrow suppression occurred in 10 patients. Among the 10 patients, 2 had to receive injection of leukocyte colony-stimulating factor, and 6 developed different degrees of vomiting with the frequency of about 2-5 times/d. During the follow-up period for a median time of 10 months, only 6 child patients had recurrence, including 4 patients of stage D and 2 patients of stage E. Among the 6 patients, the disease became stable after local treatment in one and after second IAC in another one, and in the remaining 4 the ophthalmectomy had to be carried out. **Conclusion** For the treatment of advanced intra-ocular RB of stage D/E in sick children, chemoreduction with IAC via catheter as the main therapeutic measure can effectively increase eyeball retention rate, shorten the treatment period and reduce the incidence of adverse reactions. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 680-685)

【Key words】 retinoblastoma; intraophthalmic artery chemotherapy via catheter; chemoreduction; therapy; prognosis

成视网膜细胞瘤(retinoblastoma, RB)是婴幼儿最常见的眼内原发性恶性肿瘤,发病率为 1:18 000~1:20 000^[1],全球每年约新增 8 000 例患儿^[2]。可严重危害患儿的视力,RB 约占所有儿童致盲原因的 5%。若治疗不及时,肿瘤可发生颅内和全身转移,最终威胁患儿的生命。我国是发病大国之一,每年新增患儿为 1 100~1 500 例^[3],占全球总数的 1/6。在发达国家,RB 经系统治疗后其 5 年生存率可达 87%~99%^[3],治疗方式也由早期的眼球摘除为主逐渐转变为化学减容为主的个体化综合治疗。其中,眼动脉灌注化学(IAC)通过微导管将化学药物精准灌注入眼动脉,通过局部高浓度药物作用达到抗肿瘤的目的,同时有效地降低了化疗药物所致的全身不良反应^[4],特别是对于晚期、复发或者对于静脉化疗无效的 RB 患儿,IAC 可有效提高患儿的保眼率。本文回顾性分析我中心收治的经以 IAC 主体进行化疗减容的晚期眼内期 RB 患儿的临床资料,分析其短期临床疗效、安全性、相关不良反应及其影响因素。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2016 年 9 月至 2017 年 12 月于我中心收治的以 IAC 为主体进行化疗减容的 RB 患儿。本研究纳入标准:①依照国际眼内 RB 分级标准(the International Classification of Retinoblastoma)诊断为 D 期或 E 期的 RB 患儿;②所有患儿均以行 IAC 为主要化学减容方式,期间根据病情可给予激光、冷冻、玻璃体腔注药术,甚至 1~4 周期全身化疗。本研究中除进行 IAC 外,其他的化学减容辅助方式包括:①对于合并有 A 期或 B 期以及新发小的肿瘤且病灶位于后极部附近(黄斑区除外)的患儿可辅

以激光治疗,对于部分眼内晚期(D/E 期)病灶钙化良好但仅存小部分未完全钙化病灶也可辅以激光治疗;②对于位于周边的微小病灶可辅以冷冻治疗;③对于部分存在大量玻璃体种植的患儿可于 2 次 IAC 治疗间期辅以玻璃体腔注药术;④对于进行 IAC 治疗后肿瘤完全钙化且无视神经侵犯的患儿,可根据自身意愿决定是否选择玻璃体切割术,且为预防术后肿瘤种植或转移,在进行玻璃体切割术前后预防性给予 1~4 周期全身化疗;⑤同时,对于双眼以及严重眼内晚期的 RB 患儿采用在行 IAC 治疗前后也可辅以全身化疗 1~2 周期以降低肿瘤转移风险。

排除标准:已发生视神经侵犯、颅内或全身转移的患儿。所有患儿进行 IAC 前均已告知其治疗意义及相关风险并签署知情同意书,本研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有手术均在全身麻醉下进行,常规给予心电监护,静脉输液。所有 IAC 过程均采用德国 Siemens Artis ZeeFloor 大型 DSA 设备。患儿去枕平卧,肩部稍垫高,头后仰,臀部稍垫高。羟甲唑啉喷鼻、去氧肾上腺素湿敷患侧额部及眼睑;常规消毒双侧腹股沟区,Seldinger 技术穿刺股动脉,置入 4F 小儿血管鞘(日本 Terumo 公司),并行全身肝素化(肝素 75U/kg)。用 4 F 超滑 Cobra 导管(日本 Terumo 公司,后接 Y 阀、三通管,1 U/mL 肝素水缓慢静滴冲洗导管)选择性插入患侧颈总动脉。C 臂转至 90°,人工手推对比剂碘克沙醇(320 mg I/mL)行颈总动脉侧位造影。眼动脉显影后予以路标,用 1.7 F ev3 45°微导管(美国 Micro Therapeutics 公司,后接 Y 阀、三通管,1 U/mL 肝素水缓慢静滴冲洗导管),行眼动脉超选择性插管。进行稀释造影(0.9%NaCl 溶

液和对比剂 1:1)显示微导管在眼动脉内且脉络膜显影清晰后,将化疗药物滤过后进行眼动脉灌注化疗。如眼动脉显示不清,则行同侧脑膜中动脉造影,如眼环显影则行脑膜中动脉灌注化疗;如果脑膜中动脉造影显示对比剂流向与之存在沟通的眼动脉分流,则进行同侧颈外动脉暂时性球囊阻断,减缓脑膜中动脉血流,然后再行颈内动脉造影以显示眼动脉再行灌注化疗。灌注速度控制为 2 mL/min,灌注过程中,按时透视观察是否有微导管脱出眼动脉,如发现脱管,立即停止灌注,造影证实后重新眼动脉超选择性插管。灌注完成后撤管并拔出血管鞘,压迫穿刺点 10 min 至止血,并用弹力绷带进行加压包扎。苏醒后返回病房,穿刺侧肢体伸直制动 6 h,术后观察记录患儿生命体征、消化道反应以及患眼局部症状,并于术后第 3、7、14、21 天常规监测血象。

1.2.2 化疗方案 所有接受 IAC 的患儿的化疗方案均以左旋苯丙氨酸氮芥(phenylalanine)为主要药物,每次最大总剂量不超过 0.5 mg/kg,配置方案为每 1 mg 左旋苯丙氨酸氮芥溶于 0.9%NaCl 溶液和对比剂 6 mL 进行灌注。根据病情需要也可在此基础上加用拓扑替康或卡铂进行交替用药或进行三联治疗。

1.2.3 疗效评价 每次行 IAC 后 3~4 周复查眼底评估治疗效果,详细记录相关不良反应。常见的不良反应包括局部不良反应(如眼睑水肿、上睑下垂、额部红斑、视网膜出血、视网膜脱离、脉络膜萎缩等)和全身反应(如消化道反应、骨髓抑制等,按照 WHO 化疗不良反应分级标准分为 0~IV 级)。由于随访时间有限,本研究仅对眼内晚期 RB 患儿保眼率做短期内的初步评估,标准设为眼内肿瘤完全钙化并随访半年稳定或行玻璃体+钙化肿瘤切除术后随访半年无复发。

1.3 统计学方法

本研究详细记录患儿性别、年龄、患眼及肿瘤分期、IAC 途径(颈内动脉-眼动脉/颈外动脉-脑膜中动脉)、先后治疗经过、不良反应及随访情况,所有结果采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。

2 结果

本研究回顾性分析了 2016 年 9 月至 2017 年 12 月于我中心收治的 102 例 RB 患儿,其中男 59 例,女 43 例,患儿第 1 次就诊时的中位年龄为 16 个月(2~69 个月)。患儿一般资料见表 1。102 例患儿中,单眼 86 例,双眼 16 例,其中双眼均为眼内晚期的为

4 例,4 例患儿双眼均为 D 期(双眼均行 IAC 治疗),一侧眼内晚期合并一侧眼内早期的为 12 例,(6 例为左眼 E 期右眼 B 期,3 例为左眼 B 期右眼 E 期,1 例为左眼 C 期合并右眼 E 期,2 例为左眼 D 期右眼 C 期,该 12 例患儿中晚期侧行 IAC,早期侧局部治疗为主)。106 只眼内晚期 RB 患眼中共有 D 期 68 只, E 期 38 只。其中,共保眼 90 只,保眼率达 84.9%,其中 D 期为 85.3%(58/68),E 期为 84.2%(32/38)。在保眼失败的 D 期患儿中有 5 例为家长进行保眼过程中自动放弃保眼治疗,其中 4 例眼球摘除后病理示瘤体全部坏死;2 例患儿行 2 次 IAC 后出现眼球内陷;2 例患儿为进行化学减容治疗后效果欠佳;1 例患儿随诊 2 个月后肿瘤复发选择眼球摘除。E 期患儿中共 6 例患儿进行眼球摘除,其中 3 例经治疗后仍无法识别视神经是否受侵,2 例为综合治疗后瘤体无明显反应,1 例为患儿随诊 3 个月后肿瘤复发而放弃保眼治疗。

表 1 102 例眼内晚期 RB 病例资料

| 参数 | 统计 |
|--------|-----------------|
| 性别/n% | |
| 男 | 59(52.5) |
| 女 | 43(47.5) |
| 年龄/月 | 16(2~69) |
| 体重/kg | 12.44(4.5~25.0) |
| 分期/n% | |
| D 期 | 68(62.3) |
| E 期 | 38(37.7) |
| 保眼率/n% | 84.9(90/106) |
| D 期 | 85.3(58/68) |
| E 期 | 84.2(32/38) |

经 IAC 治疗 106 只患眼,D 期 68 只,E 期 38 只,共行 IAC 337 眼次(D 期 195 眼次,E 期 142 眼次),平均每只患眼行 IAC 3.18 次(1~5 次),其中 D 期为 2.9 次(1~5 次),E 期为 3.7 次(2~5 次)。在 337 次 IAC 中超选择插管成功率为 100%,其中经颈内动脉-眼动脉入路的为 313 次,颈外动脉-脑膜中动脉 24 次,插管过程中共有 8 例患儿出现 10 次支气管痉挛样反应,均发生与颈内动脉-眼动脉入路患儿中。有 99 眼次采用左旋苯丙氨酸氮介单药灌注化疗,剂量 2~7.5 mg/台次,且每次最大总剂量不超过 0.5 mg/kg;有 205 眼次采用左旋苯丙氨酸氮介联合拓扑替康(0.5~1.0 mg/次)进行灌注化疗;11 眼次采用美法仑联合卡铂(10~20 mg/kg);22 眼次采用左旋苯丙氨酸氮介同时联合拓扑替康及卡铂进行三联治疗。IAC 资料统计详见表 2。102 例患儿中单纯

行 IAC 治疗的患儿为 38 例,余患儿除行 IAC 外还联合了激光光凝术、冷冻术、玻璃体腔注药术等局部治疗。其中,有 36 例患儿行 IAC 前共进行了 90 周期全身化疗,有 16 例为双眼患儿,26 例为单眼患儿,平均每例患儿接受 2.5 次(1~4 疗程)。

表 2 337 例次 IAC 资料统计

| 参数 | 统计 |
|------------------|-----------|
| IAC 疗程/次 | 3.18(1~5) |
| 超选择插管路径/n | |
| 眼动脉 | 313 |
| 脑膜中动脉 | 24 |
| 术中用药/n | |
| 左旋苯丙氨酸氮芥 | 99 |
| 左旋苯丙氨酸氮芥+拓扑替康 | 205 |
| 左旋苯丙氨酸氮芥+卡铂 | 11 |
| 左旋苯丙氨酸氮芥+拓扑替康+卡铂 | 22 |

IAC 术后出现的不良反应有眼睑肿胀 2 例、上睑下垂 4 例、额部红斑 6 例,玻璃体积血 4 例,视网膜脱离加重 1 例,眼球略内陷 2 例。此外,有 10 例患儿出现不同程度的骨髓抑制,其中只有 2 例患儿达Ⅳ级,需要进行注射白细胞集落刺激因子治疗;6 例患儿出现Ⅱ级消化道反应,主要表现为不同程度的呕吐,次数 2~5 次/d。表 3。

表 3 102 例眼内晚期 RB 患儿经导管眼动脉灌注化疗并发症统计

| 并发症 | 数量/例 |
|---------|------|
| 眼睑水肿 | 4 |
| 上睑下垂 | 5 |
| 额部红斑 | 6 |
| 玻璃体积血 | 4 |
| 视网膜脱离加重 | 1 |
| 眼球内陷 | 2 |
| 支气管痉挛 | 8 |
| 消化道反应 | 6 |
| 骨髓抑制 | 10 |

本研究中位随访时间为 10 个月(6~18 个月),有 6 例复发(D 期 4 例,E 期 2 例),其中 1 例患儿经过局部治疗后稳定,另 1 例患儿再次行 IAC 后稳定,其余 4 例患儿进行眼球摘除。

3 讨论

RB 起源于眼底视网膜核层,是儿童最常见的原发性眼内恶性肿瘤^[5],在儿童眼内肿瘤约占 90% 以上。近十年以来,国内多数眼科中心开始以个体化综合治疗作为一线治疗方法,我国 RB 患儿的生存率和眼球保存率均显著提升。临床上根据 RB 病情,选择单独或者联合治疗方案。局部治疗通常用

于早期和小肿瘤,而不适用于晚期和瘤体较大的肿瘤,放射治疗可引起白内障、眼球干涩、颌面畸形及第二肿瘤等严重并发症。全身化疗联合局部治疗作为一种眼球保留的手段,常用的方案为长春新碱、依托泊苷、卡铂,可有效地控制肿瘤,但其对晚期 RB 患者成功率很低,同时还存在严重的骨髓抑制、耳毒性、胃肠道毒性及潜在的致急性淋巴细胞白血病等风险。IAC 作为化学减容治疗方式之一^[6],是通过介入治疗的方法从眼动脉向患眼灌注化疗药物进行治疗的一种新方法,其本质是局部化疗,优势在于药物在眼球的局部浓度高,可以达到杀灭肿瘤的有效浓度,而全身浓度却很低,大大降低了全身并发症的发生。张靖等^[7]通过多因素分析发现患儿的性别、单-双侧眼别、眼球的供血情况等并不影响 IAC 治疗 RB 的保眼率。Shields 等^[8]对 67 例经过 IAC 的 RB 患儿进行了长达 5 年的随访,其中单纯采用 IAC 患儿的眼球保存率为 72%,应用 IAC 治疗前曾接受过经静脉全身化学治疗患儿的眼球保存率为 62%。我中心曾总结在我院 IAC 治疗的单侧眼内期初治 RB 患儿,其保眼率为 78.7%^[9]。国内学者季迅达等^[10]通过回顾性研究发现,IAC 对于部分经静脉全身化学治疗失败的眼内晚期 RB 仍然有效。同时 Shields 等^[11]发现进行 IAC 后复发的 RB 患儿,再次行 IAC 的保眼率为 67%,我中心自 2016 年 9 月以来共收治符合纳入标准的 RB 患儿 102 例,治疗眼内晚期 RB 患眼 106 只,共行 IAC 337 次,超选择插管成功率高达 100%,与国外报道一致^[12]。插管过程中有 8 例患儿出现 10 次出现支气管痉挛样反应,具体表现为 CO₂ 分压骤降、气道压增高、血氧饱和度降低、心率升高、血压降低等,与国外报道类似^[13],给予肾上腺素治疗后均缓解,术后随访未发现明显相关不良反应。其具体原因尚不清楚,且没有明确的可预测因素^[13],但预后及保眼率未见明显差异。本研究中,对于眼内期 RB 患儿的保眼率高达 84.9%,其中 D 期到达 85.3%(58/68)、E 期患儿保眼率高达 84.2%(32/38),主要考虑为本中心多采取以 IAC 为主要治疗方式进行化学减容,根据病情需要可联合激光光凝术、冷冻术、玻璃体腔注药术等局部治疗甚至结合全身化疗进行个体化综合治疗。不同治疗方式在不同 RB 患儿的治疗中各有优势,其中几种化疗方式(全身化疗、IAC、玻璃体腔注药术等)在临床中也经常相互补充^[14]。个体化综合治疗不仅显著提高了 RB 患儿的保眼率,也可有效减少 IAC 次数。本研究中,106 只患眼共行 IAC 337 次,尽可能地避

免了多次反复行 IAC 带来的视力损害、眼球萎缩等并发症。同时本研究中 E 期患儿保眼率明显高于国内外报道,考虑可能与随访时间有限和样本量相对较小有关。

虽然 IAC 是已广泛用于 RB 治疗中的娴熟技术^[15-16],目前 IAC 主要使用的化疗药物为左旋苯丙氨酸氮芥。Gobin^[17]等自 2006 年始采用 IAC 治疗 78 例患儿(共 95 只患眼),采用左旋苯丙氨酸氮芥联合/不联合拓扑替康共行 289 次 IAC,70.0% 患儿在 2 年内无不良反应发生,且对于将 IAC 作为主要治疗方式的患儿保眼率高达 81.7%,对于先前行全身化疗失败后进行 IAC 治疗的患儿保眼率高达 58.4%。但左旋苯丙氨酸氮芥在视网膜色素上皮层中的浓度较高,其不易进入玻璃体,因此对于玻璃体种植的病灶需联合应用拓扑替康^[18]。但对于左旋苯丙氨酸氮芥、拓扑替康、卡铂等 IAC 用药尚无统一意见及标准。由于眼动脉除发出视网膜中央动脉以外,行程中尚发出睫后短动脉、睫后长动脉、睫前动脉、泪腺动脉、眶上动脉、筛后动脉、筛前动脉等分支至相应部位,进行 IAC 后由于药物进入视网膜中央动脉的同时也进入相关分支动脉引起相应的不良反应,这些反应于结束治疗均可自行缓解。同时,术前进行羟甲唑啉喷鼻、去氧肾上腺素湿敷患侧额部及眼睑可有效收缩皮肤黏膜分支血管,减少/减轻相关风险的发生,术后对于出现眼睑肿胀、额部红斑的患儿给予外用多磺酸黏多糖乳膏(喜辽妥)可加速症状缓解。尚有 2 例存在眼球略内陷,可能是化疗药物对眼部血管的刺激导致眼球及眶周灌注减少,从而导致眼球及球后脂肪萎缩^[19]。

本研究中,每次 IAC 后 3~4 周复查眼底发现有 4 例患儿出现少量的玻璃体积血,考虑与化疗药物刺激肿瘤滋养血管或肿瘤钙化收缩过快有关,术后通过口服云南白药积血均完全吸收,同时我们发现通过降低灌注的化疗药物浓度、减缓灌注速度等方法可有效降低该反应的发生;同时有 1 例术前存在视网膜脱离的患儿接受 IAC 后视网膜脱离加重,考虑于肿瘤钙化收缩牵拉网膜或视网膜下渗出、积液所致,通过有效的化学减容治疗,灭活肿瘤后可进行玻璃体+肿瘤切除及视网膜修复术,术后随访发现该 5 例患儿均保眼成功且预后良好,未见明显不良反应。

由于本病发病隐匿且我国新生儿眼底筛查尚未广泛普及,使多数患儿就诊时已处于眼内晚期(D/E 期)。部分眼内晚期 RB 患者可存在病理高危

因素,而具有病理高危因素患者的转移率高达 24%,经过全身化疗后可有效降低其转移风险,转移率仅为 4%^[20]。虽然 IAC 作为一线治疗的保眼率要高于其作为二线治疗的保眼率,其疗效仅与静脉化疗失败的治疗史有关,而序贯治疗并未影响其介入疗效^[3]。本研究对于双眼以及严重眼内晚期的 RB 患儿采用在行 IAC 治疗前后辅以全身化疗 1~2 周期全身化疗,不仅可以兼顾患儿疗效,更可以降低患儿转移风险,减少多程全身化疗带来的不良反应。也有学者有过类似报道^[21-22],国内学者张靖等^[7]也曾报道 2 次静脉化疗联合 IAC 治疗晚期成视网膜细胞瘤对比单纯动脉化疗会降低患者眼球内陷和白内障的发生率^[23]。同时,为了降低其复发风险,经过个体化综合化学减容治疗,在瘤体彻底钙化或失活后,应尊重患儿家属意见进行随访观察或行玻璃体+肿瘤切除术。Shields 等^[24]曾报道 IAC 治疗 RB 的复发率为 19%。在本研究随访时间有限,中位随访时间为 10 个月(6~18 个月),纳入的 102 例患儿中仅有 6 例复发(D 期 4 例,E 期 2 例),其中 1 例经过局部治疗后稳定,1 例再次行 IAC 后稳定,4 例进行眼球摘除,复发率显著降低。IAC 为主体的化学减容作为眼内晚期 RB 的一种个体化综合治疗手段,其远期效果及安全性尚需进一步的随访研究。

IAC 是一种治疗 RB 患儿安全有效的方式,尤其对于晚期眼内期 RB,可显著提高保眼率。虽然不良反应较少,但反复、多次行 IAC 治疗仍存在一定风险。本研究发现在 IAC 为主体治疗基础上进行个体化综合治疗的化学减容可以提高患儿保眼率,缩短 RB 患儿治疗周期,降低患儿不良反应。

[参考文献]

- [1] Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, et al. Retinoblastoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1: 15021.
- [2] Jiang H, Shen G, Xu WC, et al. Efficacy of second-course intra-arterial chemotherapy in children for advanced retinoblastoma recurrence after intra-arterial chemotherapy[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 98-101.
- [3] Chen M, Jiang H, Zhang J, et al. Outcome of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma and its influencing factors: a retrospective study[J]. Acta Ophthalmol, 2017, 95: 613-618.
- [4] Requejo F, Marelli J, Ruiz Johnson A, et al. The technique of superselective ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma: The Garrahan Hospital experience[J]. Interv Neuroradiol, 2018, 24: 93-99.
- [5] Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma[J]. J Child Neurol, 2016,

- 31: 227-236.
- [6] 赵军阳, 张诚玥. 纵观视网膜母细胞瘤的经静脉全身化学治疗与经眼动脉灌注化学治疗[J]. 中华眼科杂志, 2017, 53: 566-569.
- [7] 张靖, 姜华, 申刚, 等. 经眼动脉灌注化疗治疗视网膜母细胞瘤临床疗效多因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 1062-1066.
- [8] Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma[J]. Ophthalmology, 2014, 121: 1453-1460.
- [9] Wang L, Han M, Zhao J, et al. Intra-arterial chemotherapy for unilateral advanced intraocular retinoblastoma: results and short-term complications[J]. Medicine, 2018, 97: e12676.
- [10] 季迅达, 李家恺, 赵军阳, 等. 眼内晚期视网膜母细胞瘤静脉化学治疗失败后行眼动脉介入化学治疗的疗效观察[J]. 中华眼底病杂志, 2015, 31: 556-559.
- [11] Shields CL, Say EA, Pointdujour-Lim R, et al. Rescue intra-arterial chemotherapy following retinoblastoma recurrence after initial intra-arterial chemotherapy[J]. J Fr Ophthalmol, 2015, 38: 542-549.
- [12] Schaiquevich P, Ceciliano A, Millan NA, et al. Intra-arterial chemotherapy is more effective than sequential periocular and intravenous chemotherapy as salvage treatment for relapsed retinoblastoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60: 766-770.
- [13] Nghe MC, Godier A, Shaffii A, et al. Prospective analysis of serious cardiorespiratory events in children during ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma under a deep standardized anesthesia[J]. Paediatr Anaesth, 2018, 28: 120-126.
- [14] Kaliki S, Shields CL. Retinoblastoma: achieving new standards with methods of chemotherapy[J]. Indian J Ophthalmol, 2015, 63: 103-109.
- [15] Abramson DH, Shields CL, Munier FL, et al. Treatment of retinoblastoma in 2015: agreement and disagreement[J]. JAMA Ophthalmol, 2015, 133: 1341-1347.
- [16] Chantada G, Schaiquevich P. Management of retinoblastoma in children: current status[J]. Paediatr Drugs, 2015, 17: 185-198.
- [17] Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience[J]. Arch Ophthalmol, 2011, 129: 732-737.
- [18] Schaiquevich P, Buitrago E, Ceciliano A, et al. Pharmacokinetic analysis of topotecan after superselective ophthalmic artery infusion and periocular administration in a porcine model[J]. Retina, 2012, 32: 387-395.
- [19] Tse BC, Steinle JJ, Johnson D, et al. Superselective intraophthalmic artery chemotherapy in a nonhuman Primate model: histopathologic findings[J]. JAMA Ophthalmol, 2013, 131: 903-911.
- [20] Aerts I, Sastre-Garau X, Savignoni A, et al. Results of a multicenter prospective study on the postoperative treatment of unilateral retinoblastoma after primary enucleation[J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 1458-1463.
- [21] Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Combined, sequential intravenous and intra-arterial chemotherapy (bridge chemotherapy) for young infants with retinoblastoma[J]. PLoS One, 2012, 7: e44322.
- [22] Yarovaya V, Sioufi K, Shields CL. Parafoveal retinoblastoma regression with foveal preservation following intra-arterial chemotherapy documented on hand-held optical coherence tomography in a newborn[J]. Int J Retina Vitreous, 2017, 3: 43.
- [23] 姜华, 邓海浪, 方倩, 等. 动脉化疗与静脉-动脉联合化疗治疗眼内晚期视网膜母细胞瘤的有效性与安全性[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6: 118-123.
- [24] Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report no. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds[J]. Arch Ophthalmol, 2011, 129: 1399-1406.

(收稿日期: 2019-11-10)

(本文编辑: 俞瑞纲)