

视网膜母细胞瘤眼动脉内化疗有效性及安全性的系统评价

高静歌 综述 陈大年 审校

610041 成都, 四川大学华西医院眼科学研究室

通信作者: 陈大年, Email: danianchen2006@gmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.11.015

【摘要】 **背景** 视网膜母细胞瘤(RB)是儿童最常见的眼内恶性肿瘤。目前临床上已有多种方法治疗RB。近些年发展起来的眼动脉内化疗(IAC),在增加视网膜局部药物浓度的同时又可降低全身不良反应,成为近年来眼内进展期RB的一种重要治疗手段。**目的** 系统评价IAC在用于RB治疗时的疗效及安全性。**方法** 按照检索策略,计算机检索PubMed、Medline、Embase、EBSCO、Web of Science、万方数据库、中国知网(CNKI)、维普网(VIP)及中国生物医学文献数据库(CBM),检索时限为建库起至2016年4月。文章筛选、数据提取、质量评级及数据分析参照系统综述和荟萃分析优先报告条目的PRISMA声明进行。**结果** 共纳入27个研究,报道了超过1067例RB患者1314眼,超过3818次治疗。总体保眼率为70.3%,一线治疗保眼率为76.2%,进展期RB的保眼率为57.5%,在IAC治疗期间及治疗后未接受其他治疗的患者的保眼率为76.4%。共报道23例转移,21例死亡。恶心呕吐、中性粒细胞减少等轻度全身不良反应和视网膜色素上皮改变、结膜充血、视网膜脱离等局部不良反应较为常见,但严重不良反应鲜有报道。**结论** IAC作为RB的一种治疗手段具有广阔的应用前景,严重不良反应少见,但仍需随访时间长、前瞻性的研究来明确其用于RB治疗的适应证。

【关键词】 视网膜母细胞瘤; 眼动脉内化疗; 系统评价; 循证医学

基金项目: 国家自然科学基金项目(81371022、81570860)

A systematic review of the efficiency and safety of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma Gao Jingge, Chen Danian

Ophthalmic Laboratory, Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Chen Danian, Email: danianchen2006@gmail.com

[Abstract] **Background** Retinoblastoma (RB) is the most common primary ocular malignancy in children. Many treatment modalities have been applied to RB. As an exciting option to reduce systemic adverse effects and increase the local drug concentration, intra-arterial chemotherapy (IAC) was introduced as an important treatment modality for advanced intraocular RB in recent years. **Objective** The aim of the study was to review the reported efficiency and safety of IAC in the treatment of RB. **Methods** Based on the established search strategy, we searched the electronic databases of PubMed, Medline, Embase, EBSCO, Web of Science, Wan Fang database, China National Knowledge Infrastructure, China Science and Technology Journal Database and China Biology Medicine disc. All the databases were retrieved from inception until April 2016. Study selection, data extraction, quality assessment and data analysis were performed according to preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement. **Results** We included 27 studies reporting more than 1067 RB patients (1314 eyes) and over 3818 IAC treatments. The overall salvage rate achieved 70.3% for all eyes, 76.2% for first-line IAC, 57.5% for more advanced RB and 76.4% for patients who did not receive other treatments during or after IAC. Metastases were reported in 23 patients and deaths were reported for 21 patients. Minor systemic complications (such as nausea or vomiting, neutropenia) and local complications (such as retinal pigment epithelium change, conjunctival chemosis and retinal detachment) were frequently reported, but there were few serious systemic complications. **Conclusions** IAC is a promising salvage therapy for RB without serious systemic complications. However studies with prospective design and long-term follow-up are still needed to identify the proper indication of IAC.

[Key words] Retinoblastoma; Intra-arterial chemotherapy; Systematic review; Evidence-based medicine

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81371022, 81570860)

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是儿童最常见的原发性眼内恶性肿瘤^[1]。近几十年来, RB 的治疗模式发生了巨大的转变。从 90 年代初开始, 静脉内化疗 (intravenous chemotherapy, IVC) 联合局部治疗 (包括光凝、经瞳孔温热疗法、冷冻治疗) 作为一种眼球保留的手段, 逐渐用于治疗眼内期 RB, 及预防全身转移和第二恶性肿瘤的发生^[2-3]。然而, 单纯 IVC 联合局部治疗并不能有效的控制眼内进展期 RB^[4-5], 大多数患儿最后仍需摘除眼球。常见的 IVC 治疗方案是 CEV 方案 (包括卡铂、依托泊苷和长春新碱), 由于通过静脉全身给药, 这些药物容易造成一系列不良反应。近期不良反应如恶心、呕吐及一过性骨髓抑制, 远期不良反应如耳毒性, 继发性白血病及神经毒性^[6-11]。幸运的是, 近些年发展起来的动脉内化疗 (intra-arterial chemotherapy, IAC) 在增加局部药物浓度的同时又可能降低全身不良反应, 成为眼内进展期 RB 的重要治疗手段。不同地区或中心报道的 IAC 用于 RB 治疗的疗效和安全性差别很大^[12-38]。最近发表的一篇系统评价由于排除了 IAC 联合同步全身治疗的文章, 仅纳入 12 个研究, 且患者大多来自发达国家^[39]。为了为 IAC 在 RB 治疗的临床应用中提供更可靠的依据, 本研究中对已报道的 27 篇中英文献中 IAC 用于 RB 治疗的疗效及安全性进行了系统评价。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

利用计算机检索数据库, 检索时间为建库至 2016 年 4 月, 包括英文数据库 PubMed、Medline、EBSCO、Embase、ISI, 检索关键词或主题词为: retinoblastoma、ophthalmic artery chemotherapy 或 Infusions, Intra-Arterial 或 intraarterial drug administration 或 ophthalmic artery 或 injections, intra-Arterial 或 intra-arterial chemotherapy、topotecan、antineoplastic agents、alkylating 或 melphalan、carboplatin。检索中文数据库包括中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库、维普中文期刊数据库和中国知网数据库, 检索关键词或主题词为: 视网膜母细胞瘤、动脉灌注或眼动脉或动脉内治疗、马法兰或美法仑、拓扑替康、卡铂。为尽可能找全目标文献, 本研究中同时检索了相关综述及纳入文献的参考文献, 还与作者联系以获取全文或者资料等。

1.2 文献筛选标准

文献的纳入标准: (1) 临床诊断确认为视网膜母细胞瘤者; (2) 研究类型包括随机对照试验、非随机对照研究、病例系列报道; (3) 研究对象为接受 IAC 的患者, 例数不少于 4 眼; (4) 观察指标包含治疗效果或治疗相关不良反应。排除标准: 综述、基础研究、无上述观察指标、报道眼数小于 4 眼、非英文或中文文献和重复发表的文章。

1.3 文献资料筛选与提取

2 名研究者独立进行文献检索、筛选, 通过阅读题目和摘要进行文献的初步筛选, 对于考虑纳入或不确定的文章通过阅读全文来明确是否纳入, 如果有意见不一致的地方, 通过讨论或者请第三方仲裁解决。设计数据提取表格由 2 名研究者独立进行数据提取, 提取内容包括纳入排除标准、研究对象的数量、

临床特征、研究时间及机构、治疗方案、随访时间、治疗效果和不良反应等。

1.4 文献质量评价及资料整合

由于所有的文献都是病例系列报道, 目前没有合适的量表来评价文献质量。同样, 由于纳入文献的性质不能进行 Meta 分析, 只能用比例来描述结果。对于全身不良反应, 我们以治疗次数或患者例数计, 而局部不良反应用眼数来表示。

2 结果

2.1 文献检索结果

文献检索流程见图 1。在上述数据库中共检索到 1 183 篇文献, 查重后剩余 620 篇, 阅读题目和摘要后选出 195 篇进行全文阅读, 其中有 52 篇文献符合纳入标准, 通过对研究时间、研究机构及纳入标准的分析发现很多文章可能包含有相同的病例, 仅纳入包含例数最多、资料最全的文献, 最终纳入 27 篇文献^[12-38], 包括 21 篇英文文献 (其中 2 篇^[13-14]报道了同一批研究对象的不同方面的结局指标, 分析时对这 2 篇文章进行整合, 共同作为研究 2) 及 6 篇中文文献, 另外收集四川大学华西医院接受 IAC 的 RB 患者 9 例 10 眼的资料作为第 27 个研究, 共同纳入分析。

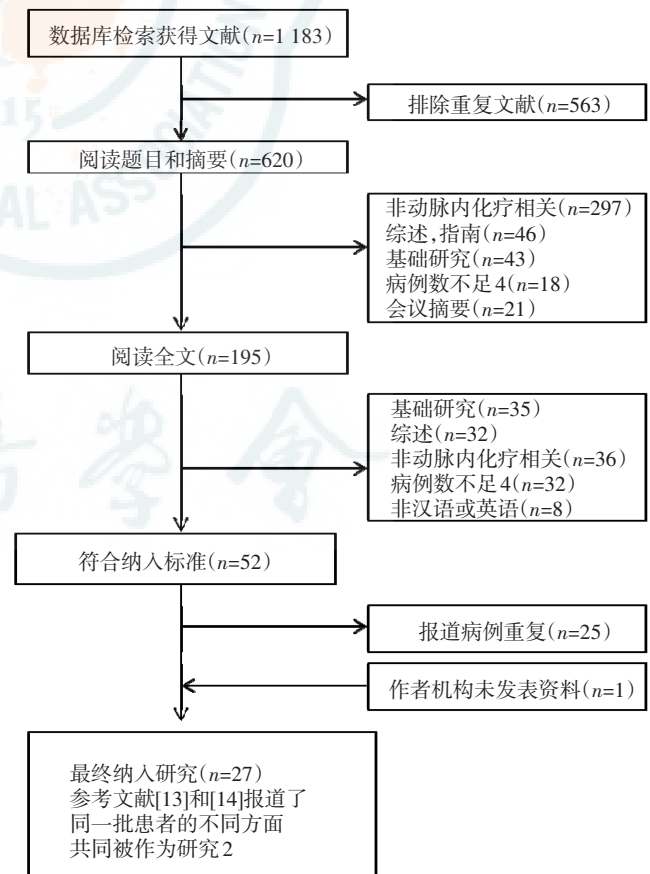


图 1 文献检索流程

2.2 纳入研究的基本特征

所有纳入的研究都是病例系列报道, 共 1 067 例患者 1 314

眼,其中研究 18 没有提供例数,超过 3 818 次成功的眼动脉插管。4 篇文章是前瞻性研究,21 篇是回顾性,2 篇研究性质未给出。样本量最大的研究^[29]随访时间也最长,中位随访时间为 74 个月,研究 14 的中位随访时间为 73 个月;另外 9 个研究中

位或平均随访时间不超过 12 个月,8 个研究中位或平均随访时间不超过 24 个月,3 个研究中位或平均随访时间不超过 34 个月(表 1)。

表 1 纳入研究的基本特征

研究编号	来源	研究类型	地区	研究时间	例数	眼数	治疗模式	药物	伴随或后续治疗	随访时间,中位(范围),月
1	Muen 等 ^[12]	前瞻性	英国	2009-2010	14	15	二线	马法兰	无	6.8(3-16.3)
2	Michaels 等 ^[13] Abruzzo 等 ^[14]	回顾性	美国	2008-2013	17	19	一线和二线	马法兰 TPT 卡铂	FT(10 例) 结膜下化疗(1 例) IvitC(4 例) IVC(2 例) EBRT(1 例)	13
3	Abramson 等 ^[15]	回顾性	美国	2006-2012	103	112	一线和二线	马法兰 TPT 卡铂	FT(112 眼) 球周化疗(3 眼) 近距离放疗(12 眼) IVC(2 眼) EBRT(2 眼)	平均时间: 34(2-110)
4	Taich 等 ^[16]	前瞻性	阿根廷	2011-2013	26	27	一线和二线	马法兰 TPT	无	11.7(7-20.6)
5	Choi 等 ^[17]	回顾性	韩国	2010-2011	4	5	二线	马法兰	IVC(5 眼)	24.2(12.2-36.5)
6	Ong 等 ^[18]	回顾性	中国台湾	2010-2013	12	17	一线和二线	马法兰	FT(6 眼) IvitC(5 眼) IVC(2 眼) EBRT(5 眼)	22(5-43)
7	Parareda 等 ^[19]	回顾性	西班牙	2008-2012	11	12	一线和二线	马法兰	近距离放疗(6 眼) FT(1 眼)	29.5(6-57)
8	Valero 等 ^[20]	回顾性	西班牙	2010-2011	5	7	不详	马法兰	不详	不详
9	Akyüz 等 ^[21]	回顾性	土耳其	2011-2014	46	56	一线和二线	马法兰	后续治疗(具体不详)	11.9(1-27.6)
10	Rishi 等 ^[22]	回顾性	印度	2013-2014	6	6	一线和二线	马法兰 TPT	无	6(1-6)
11	Shields 等 ^[23]	回顾性	美国	2009-2013	67	70	一线和二线	马法兰 TPT 卡铂	EBRT FT 近距离放疗	平均时间: 19
12	Gobin 等 ^[24]	前瞻性	美国	2006-2010	78	95	一线和二线	马法兰 TPT 卡铂 甲氨蝶呤	FT(54 眼) 敷贴放疗(9 眼) 球周化疗(2 眼) IVC(3 眼) EBRT(2 眼)	13(1-29)
13	Ghassemi 等 ^[25]	回顾性	伊朗	2009-2012	24	24	一线和二线	马法兰 TPT 卡铂	IvitC(1 眼) FT(22 眼)	16.8(3-36)
14	Bracco 等 ^[26]	不详	意大利	不详	47	52	一线和二线	马法兰	FT(26 眼) IvitC(6 眼) 球周化疗(6 眼) IVC(2 眼) 视网膜下化疗(6 眼) 近距离放疗(3 眼)	73(57-94)
15	Thampi 等 ^[27]	回顾性	美国	2010-2012	16	20	一线和二线	马法兰	FT(14 眼) EBRT(4 眼) IVC(2 眼)	14.5(1-29)
16	Munier 等 ^[28]	回顾性	瑞士	2008-2010	13	13	一线和二线	马法兰	FT(2 眼) EBRT(1 眼) 球周化疗(1 眼)	7

续表 1

研究编号	来源	研究类型	地区	研究时间	例数	眼数	治疗模式	药物	伴随或后续治疗	随访时间,中位(范围),月
17	Suzuki 等 ^[29]	回顾性	日本	1988-2007	343	408	一线和二线	马法兰	EBRT, IVC, FT	74(0-252)
18	Abramson 等 ^[30]	回顾性	美国	不详	不详	49	不详	不详	FT(40 眼)	16(3-31)
19	Lee 等 ^[31]	回顾性	韩国	2013-2014	8	8	一线和二线	马法兰	IVC(4 眼) IvitC(8 眼)	平均时间: 12
20	Peterson 等 ^[32]	前瞻性	美国	2008-2009	15	17	二线	马法兰	FT	8.6(3-12)
21	张靖等 ^[33]	回顾性	中国	2011-2013	73	107	一线和二线	马法兰 卡铂	无	13.6(3-28)
22	龚海龙等 ^[34]	不清楚	中国	不详	9	14	不详	马法兰	不详	不详
23	杜世伟等 ^[35]	回顾性	中国	2009-2012	53	65	不详	马法兰	不详	12.1(2-41)
24	刘扬帆等 ^[36]	回顾性	中国	2011-2014	49	67	不详	马法兰 卡铂	不详	平均时间: 9.6(3-30)
25	彭昌福等 ^[37]	回顾性	中国	2010-2012	11	11	不详	马法兰	不详	(3-12)
26	郭燕 ^[38]	回顾性	中国	2007-2012	8	8	不详	卡铂	不详	不详
27	未发表数据	回顾性	中国	2011-2015	9	10	一线和二线	马法兰	FT(5 眼) IVC(2 眼)	不详

注: FT: 局部治疗; EBRT: 外放射治疗; IVC: 静脉化疗; IvitC: 玻璃体腔化疗; TPT: 拓扑替康

2.3 效应指标评价

2.3.1 保眼率 共 26 篇文章提及保眼率, 总保眼率为 70.3% (916/1303) (见表 2)。在纳入的研究中, IAC 既有作为标准一线治疗方案用于单眼或双眼 RB 患者, 也可用于先前治疗方案失败后的二线治疗。一线治疗保眼率为 76.2% (144/189), 二线治疗保眼率为 71.2% (302/424), 对于一线、二线治疗不清楚的病例, 保眼率为 68.1% (470/690)。非进展期包括国际 RB 眼内分期 (IIRC) A-C 期或 Reese-Ellsworth (RE) 分期 I-III 期, 共有 278 只眼, 保眼率为 86.7% (241), 进展期指 IIRC 的 D-E 期或 RE 分期 IV-V 期, 保眼率为 57.5% (285/496), 对于剩余分期不明确 514 眼, 保眼率为 74.9% (385)。本研究中把文中提到某些病例在 IAC 治疗期间或治疗之后有除摘眼外的其他治疗, 但是又未明确指出这部分患者的保眼数的这些研究对象均作为有其他治疗 (伴随治疗或后续治疗) 来处理, 这部分患者的保眼率为 67.1% (647/963), IAC 单独治疗的保眼率为 76.4% (146/191), 不明确是否有同时治疗或辅助治疗的患者中, 保眼率也为 76.4% (123/161)。

2.3.2 转移与死亡 所有提到转移的报道中共涉及 935 例患者, 23 例发生转移 (2.5%) (表 3)。Suzuki 等^[29] (研究 17) 报道了 8 例患者死于转移, 刘扬帆等^[36] (研究 24) 报道了 4 例患者死于转移, Akyuz 等^[21] (研究 9) 报道了 2 例患者死于转移, 本中心的患者 (研究 27) 1 例死于转移, 但是发生转移的病例数并不明确。Abramson 等^[15] (研究 3) 及 Ong 等^[18] (研究 6) 各报道了 3 例转移患者, Gobin 等^[24] (研究 12) 报道了 2 例转移患者。共 20 篇文献报道了 21 例死亡 (2.2%), 其中 17 例患者死于 RB, 4 例患者死于第二恶性肿瘤。

表 2 纳入文献的保眼率总结

保眼	纳入的研究个数	研究编号	保眼眼数	总眼数	% (95% CI)
总体	26	1-24, 26-27	916	1303	70.3(67.7-72.8)
一线或二线治疗					
一线治疗	13	2-4, 6-7, 9-11, 14, 16, 19, 21, 27	144	189	76.2(69.4-81.9)
二线治疗	17	1-7, 9-11, 14, 16, 19-21, 24, 27	302	424	71.2(66.6-75.4)
一线/二线不明确	9	8, 12-13, 15, 17-18, 22-23, 26	470	690	68.1(64.5-71.6)
临床分期					
非进展期 (A-C/I-III)	11	5-7, 13-14, 16-19, 21, 27	241	278	86.7(82.0-90.3)
进展期 (D-E/IV-V)	10	5-7, 13-14, 16-17, 20-21, 24	285	496	57.5(53.0-61.8)
分期不明确	13	1-4, 8-12, 15, 22-23, 26	385	514	74.9(70.9-78.6)
联合治疗					
IAC 单独	11	1, 4, 6-7, 10-11, 16, 19-21, 27	146	191	76.4(69.7-82.1)
有伴随治疗或后续治疗	17	1-3, 5-7, 9, 12-20, 27	647	963	67.1(64.1-70.1)
不明确是否有伴随治疗或后续治疗	5	8, 22-24, 26	123	161	76.4(68.9-82.6)

注: CI: 置信区间; IAC: 动脉内化疗

2.3.3 第二恶性肿瘤 在所有研究中, 第二恶性肿瘤的发生率为 1.7% (12/726) (表 3), 其中 11 例是由 Suzuki 等^[29] (研究 17) 报道的, 所有患者在 IAC 治疗前后都接受过外放射治疗, 其

中骨肉瘤 4 例,横纹肌肉瘤 5 例,肌纤维肉瘤 1 例,另外 1 例患有横纹肌肉瘤和急性髓性白血病。Abramson 等^[15](研究 3)报道了 1 例松果体瘤。

表 3 转移、第二恶性肿瘤、死亡病例总结

结局	纳入的研究数	研究编号	发生事件例数	总例数	% (95% CI)
转移	17	1,3,4,6,9-15,17,19-21,24,27	23	935	2.5(1.6-3.7)
第二恶性肿瘤	9	3,4,6,11,12,17,20,21,27	12	726	1.7(0.9-3.0)
死亡	21	1,3-15,17,19-21,23,26,27	21	966	2.2(1.4-3.4)

注:CI:置信区间

2.3.4 局部不良反应 局部不良反应较为常见,文献共报道 14 种(表 4)。其中,视网膜色素上皮改变发生率为 29.4%(10/34),结膜充血发生率为 27.4%(34/124),视网膜脱离发生率为 26.2%(17/65),额部红斑发生率为 13.7%(32/234),上睑下垂发生率为 11.1%(31/280),玻璃体出血发生率为 8%(35/439),眼球运动障碍发生率为 7.7%(12/156),眼球癆发生率为 5.2%(7/135),视网膜病变发生率为 5%(13/259),白内障发生率为 3.2%(3/95),视神经萎缩发生率为 2.3%(4/173),颅神经麻痹发生率为 2.3%(3/129)。轻度的一过性反应主要有眼周水肿或炎症,占 15.7%(151/961);睫毛脱失占 7.8%(25/320)。

表 4 局部不良反应总结

	纳入的研究数	研究编号	发生事件眼数	总眼数	% (95% CI)
1 视网膜色素上皮改变	3	1,19,25	10	34	29.4(15.7-47.7)
2 结膜充血	2	6,21	34	124	27.4(20.0-36.3)
3 视网膜脱离	5	1,5,13,16,19	17	65	26.2(16.4-38.8)
4 眶周水肿或炎症	11	1,3,5,6,11-14,17,21,23	151	961	15.7(13.5-18.2)
5 额部红斑	5	1,8,11,12,14	32	234	13.7(9.7-18.9)
6 上睑下垂	6	3,7,8,11,13,23	31	280	11.1(7.8-15.5)
7 玻璃体出血	11	1,3,6,10,11,13,16,19-21,23,25	35	439	8.0(5.7-11.0)
8 睫毛或头发缺失	4	3,11,12,14	25	320	7.8(5.2-11.5)
9 眼球运动障碍	5	1,4,6,8,23	12	156	7.7(4.2-13.4)
10 眼球癆	3	3,13,19	7	135	5.2(2.3-10.8)
11 视网膜病变	3	3,12,14	13	259	5.0(2.8-8.6)
12 白内障	1	12	3	95	3.2(0.8-9.6)
13 颅神经麻痹	2	3,20	3	129	2.3(0.6-7.2)
14 视神经萎缩	2	3,11	4	173	2.3(0.7-6.2)

注:CI:置信区间

2.3.5 全身不良反应 在 174 次插管中 7 次(4%)没有成功(表 5)。2.9%(3/103)患者出现腹股沟血肿。发热发生率以患者数计为 5.5%(20/361),以治疗次数计为 6.7%(19/293)。中性粒细胞减少以患者数计为 10.5%(87/828),以治疗次数计为 19.5%(64/328)。支气管痉挛的发生率以治疗次数计为 8.2%(28/342)。恶心呕吐的发生率以患者数计为 17.2%(37/215),以治疗次数计为 19.5%(50/257)。血小板减少的发生率以治疗次数计也达到 16.3%(35/215)。败血症、卒中、神经功能损害在报道的 449、498 和 169 例患者中未曾出现。

表 5 全身不良反应总结

	纳入的研究数	研究编号	事件例数	总例数	% (95% CI)	事件次数	总治疗次数	% (95% CI)
恶心、呕吐	8	2,5,17,21,24-27	37	215	17.2(12.6-23.1)	50	257	19.5(14.9-24.9)
中性粒细胞减少	18	2-6,9-10,12,14-15,17-18,20-21,23-26	87	828	10.5(8.6-12.8)	64	328	19.5(15.5-24.3)
血小板减少	9	3,5,6,9-10,18,21,23-24	5	299	1.7(0.6-4.1)	35	215	16.3(11.7-22.1)
发热	11	2,3,6,12,13,15,20-21,23-25	20	361	5.5(3.6-8.4)	19	283	6.7(4.2-10.5)
支气管痉挛	2	2,12				28	342	8.2(5.6-11.8)
插管失败	3	2,6,7				7	174	4.0(1.8-8.4)
动脉痉挛	3	7,11,21				10	574	1.7(0.9-3.5)
下肢动脉血栓	5	2,11-13,20				2	599	0.3(0.1-1.3)
过敏反应	2	3,12	11	181	6.1(3.2-10.9)			
血管迷走反应	2	17,23	6	142	4.2(1.7-9.4)			
腹股沟血肿	1	3	3	103	2.9(0.8-8.9)			
心血管呼吸系统不良反应	2	3,14	4	150	2.7(0.9-7.1)			
中风	9	5-6,10-11,13,15,17,20,25	0	498	0(0-1.0)			
败血症	5	6,13,17,20,23	0	449	0(0-1.1)			
神经功能异常	3	11,13	0	169	0(0-2.8)			

注:CI:置信区间 全身不良反应的发生比例以治疗次数或患者例数计

3 讨论

在过去的 100 年内,眼内 RB 的治疗模式随着从挽救生命,到保眼,再到挽救视力的治疗理念的发展不断进展,近 30 年来愈发明显^[40]。其中,IAC 和玻璃体腔化疗的出现最令人欢欣鼓舞^[40-41]。为了使抗肿瘤药物在肿瘤局部达到较高浓度,并且尽量减少全身药物吸收所致的不良反应,IAC 作为一种眼内 RB 的保眼治疗迅速发展起来并取得了较好的反应^[42],但一如其他治疗方案,IAC 仍有一些不良反应^[43],并且相较于其他治疗手段,需要更多的经费及更高的技术支持。

本研究中共纳入 27 个研究,研究 17^[29]样本量最大,患者来自 1988~2007 年的日本,其余研究的时间均在近 10 年内。研究中 IAC 最常用的药物是马法兰,间隔 3~4 周化疗 1 次,此外拓扑替康、卡铂和甲氨蝶呤也有报道。总体保眼率为 70.3%,一线治疗保眼率为 76.2%,进展期 RB 的保眼率为 57.5%,IAC 治疗期间及治疗后未接受其他治疗的患者的保眼率为 76.4%。共报道了 23 例转移,21 例死亡。最常见的全身不良反应是恶心、呕吐和中性粒细胞减少,但是发生率均不足 20%。严重的全身不良反应如败血症和中风均未见报道。但视网膜色素上皮改变、结膜充血、视网膜脱离和额部红斑等局部不良反应较为常见。综上所述,我们认为 IAC 是治疗 RB 的一种比较安全有效的方法。

本研究中总保眼率及 IAC 作为一线治疗、二线治疗的保眼

率均较 Yousef 等^[39]在 2016 年 3 月发表的系统评价稍高,分析其原因可能有:一是本研究纳入了部分同时接受全身治疗的患者,而 Yousef 等^[39]发表的系统评价并未纳入这部分患者;二是已发表的系统评价患者的纳入时间截止 2013 年,而本研究中至少有 5 个研究患者的纳入时间截止到 2013 年以后,近些年随着 IAC 的逐渐推广及改进,保眼率有所提高。转移与死亡的发生率本研究与已发表的系统评价相似。然而,本研究中第二恶性肿瘤的发生率(1.7%)略低于已发表的系统评价(2.4%),原因可能是这两个研究关于第二恶性肿瘤的数据几乎均来自同一长时间随访的报道^[29](研究 17),同时本研究又纳入了更多随访时间短、没有发生第二恶性肿瘤的研究,因而基数更大导致了发生率稍低。不良反应中局部不良反应的发生率两项研究相似,而本研究中发热和中性粒细胞减少的发生率略高于已发表的系统评价,可能与纳入来自中国的病例有关。

本系统评价在文章纳入方面有一定的局限性。首先,纳入的研究大多是回顾性的,容易造成选择偏倚及重要数据的缺失。其次,大部分研究的随访时间均较短(表 1),难以评估复发、转移、第二恶性肿瘤等远期疗效及安全性。最后,绝大多数研究并未给出发生转移的确切例数,所以无法判断 IAC 是否像 IVC 一样可以预防转移^[44-45]。

本研究在分析整合阶段同样具有一定的局限性:(1)所有纳入的研究都是病例报道,尚无合适的量表评估这类研究的偏倚,同样无法进行 Meta 分析,所以我们只是采用比例的形式来展示数据分析的结果。(2)纳入的研究均缺乏对照组,所以我们无法将 IAC 与目前的标准治疗方案如 IVC、摘眼等进行严格的比较。(3)不同研究中,患者的疾病状态及接受的治疗差异很大,使得结果的整合异常困难,我们很难将治疗结果单纯归因于 IAC 本身。(4)对于可能报道了同一批患者的多篇文章,我们仅纳入了样本量最大的文章,但仍然有可能漏掉部分患者。

目前,报道的资料显示 IAC 具有较高的有效性及安全性,其在中国的推广仍然受到以下几点限制:(1)有效的抗肿瘤药物如马法兰、拓扑替康在中国不易获得。(2)中国很多医学中心并没有多学科如眼科、肿瘤科、介入科合作共同制定治疗方案并实施的条件。(3)很多医院缺乏合适的插管器材及有经验的介入科医师。(4)IAC 治疗费用高,一般家庭难以承受。因此,相关部门应该在以上方面多做努力,推动 IAC 在中国的广泛应用。另外,同样希望有随访时间长的前瞻性研究来探讨明确 IAC 在 RB 治疗中的适应证。

参考文献

- [1] Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma [J]. J Child Neurol, 2016, 31(2): 227-236. DOI: 10.1177/0883073815587943.
- [2] Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma [J]. Arch Ophthalmol, 1996, 114(11): 1348-1356. DOI: 10.1001/archophth.1996.01100140548005.
- [3] Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The international classification of retinoblastoma predicts chemoreduction success [J]. Ophthalmology, 2006, 113(12): 2276-2280. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.06.018.
- [4] Shields CL, Ramasubramanian A, Thangappan A, et al. Chemoreduction for group E retinoblastoma: comparison of chemoreduction alone versus chemoreduction plus low-dose external radiotherapy in 76 eyes [J]. Ophthalmology, 2009, 116(3): 544-551. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.10.014.
- [5] Berry JL, Jubran R, Kim JW, et al. Long-term outcomes of Group D eyes in bilateral retinoblastoma patients treated with chemoreduction and low-dose IMRT salvage [J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(4): 688-693. DOI: 10.1002/pbc.24303.
- [6] Yanagisawa T. Systemic chemotherapy as a new conservative treatment for intraocular retinoblastoma [J]. Int J Clin Oncol, 2004, 9(1): 13-24. DOI: 10.1007/s10147-003-0368-y.
- [7] Jehanne M, Rouic LL, Savignoni A, et al. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma [J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 52(5): 637-643. DOI: 10.1002/pbc.21898.
- [8] Qaddoumi I, Bass JK, Wu J, et al. Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(10): 1034-1041. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.9744.
- [9] Ezoë S. Secondary leukemia associated with the anti-cancer agent, etoposide, a topoisomerase II inhibitor [J]. Int J Environ Res Public Health, 2012, 9(7): 2444-2453. DOI: 10.3390/ijerph9072444.
- [10] Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, et al. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? [J]. Ophthalmology, 2007, 114(7): 1378-1383. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.074.
- [11] Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(1): 11-12.
- [12] Muen WJ, Kingston JE, Robertson F, et al. Efficacy and complications of super-selective intra-ophthalmic artery melphalan for the treatment of refractory retinoblastoma [J]. Ophthalmology, 2012, 119(3): 611-616. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.08.045.
- [13] Michaels ST, Abruzzo TA, Augsburger JJ, et al. Selective ophthalmic artery infusion chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: CCHMC early experience [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2016, 38(1): 65-69. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000471.
- [14] Abruzzo TA, Geller JI, Kimbrough DA, et al. Adjunctive techniques for optimization of ocular hemodynamics in children undergoing ophthalmic artery infusion chemotherapy [J]. J Neurointerv Surg, 2015, 7(10): 770-776. DOI: 10.1136/neurintsurg-2014-011295.
- [15] Abramson DH, Daniels AB, Marr BP, et al. Intra-arterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) for group D retinoblastoma [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146582 [2015-12-19]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0146582>. DOI: 10.1371/journal.pone.0146582.
- [16] Taich P, Ceciliano A, Buitrago E, et al. Clinical pharmacokinetics of intra-arterial melphalan and topotecan combination in patients with retinoblastoma [J]. Ophthalmology, 2014, 121(4): 889-897. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.10.045.
- [17] Choi S, Han JW, Kim H, et al. Combined chemotherapy and intra-arterial chemotherapy of retinoblastoma [J]. Korean J Pediatr, 2013, 56(6): 254-259. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.6.254.
- [18] Ong SJ, Chao AN, Wong HF, et al. Selective ophthalmic arterial injection of melphalan for intraocular retinoblastoma: a 4-year review [J]. Jpn J Ophthalmol, 2015, 59(2): 109-117. DOI: 10.1007/s10384-014-0356-y.
- [19] Parareda A, Català J, Carcaboso AM, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Challenges of a prospective study [J]. Acta Ophthalmologica, 2014, 92(3): 209-215. DOI: 10.1111/aos.12295.
- [20] Valero GS, López BE, Escobar CP, et al. Selective ophthalmic intra-arterial melphalan therapy for advanced retinoblastoma: implementation and outcomes of a new chemotherapy protocol [J]. J Oncol Pharm Pract, 2013, 19(2): 159-164. DOI: 10.1177/1078155212457964.
- [21] Akyüz C, Kiratlı H, Şen H, et al. Intra-Arterial Chemotherapy for

- Retinoblastoma: A Single-Center Experience [J]. *Ophthalmologica*, 2015, 234(4) : 227-232. DOI:10.1159/000439357.
- [22] Rishi P, Sharma T, Koundanya V, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: First Indian report [J]. *Indian Ophthalmol*, 2015, 63(4) : 331-334. DOI:10.4103/0301-4738.158076.
- [23] 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(7) : 1453-1460. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.01.026.
- [24] Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience [J]. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(6) : 732-737. DOI:10.1001/archophthalmol.2011.5.
- [25] Ghassemi F, Ghanaati H, Karkhaneh R, et al. Outcome of retinoblastoma following limited sessions of intra-arterial chemotherapy in Iran [J/OL]. *Iran J Radiol*, 2014, 11(3) : e16958 [2015-12-21]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4341168/>. DOI: 10.5812/iranradiol.16958.
- [26] Bracco S, Leonini S, De Francesco S, et al. Intra-arterial chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(9) : 1219-1221. DOI:10.1136/bjophthalmol-2013-303267.
- [27] Thampi S, Hets SW, Cooke DL, et al. Superselective intra-arterial melphalan therapy for newly diagnosed and refractory retinoblastoma: results from a single institution [J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 7 : 981-989. DOI:10.2147/OPTH.S43398.
- [28] Munier FL, Beck-Popovic M, Balmer A, et al. Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma [J]. *Retina*, 2011, 31(3) : 566-573. DOI:10.1097/IAE.0b013e318203c101.
- [29] Suzuki S, Yamane T, Mohri M, et al. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(10) : 2081-2087. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.03.013.
- [30] Abramson DH, Marr BP, Brodie SE, et al. Ophthalmic artery chemosurgery for less advanced intraocular retinoblastoma: five year review [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(4) : e34120 [2016-01-23]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0034120>. DOI:10.1371/journal.pone.0034120.
- [31] Lee JH, Han JW, Hahn SM, et al. Combined intravitreal melphalan and intravenous/intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma with vitreous seeds [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254(2) : 391-394. DOI:10.1007/s00417-015-3202-0.
- [32] Peterson EC, Elhamady MS, Quintero-Wolfe S, et al. Selective ophthalmic artery infusion of chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: initial experience with 17 tumors [J]. *J Neurosurg*, 2011, 114 : 1603-1608. DOI:10.3171/2011.1.JNS10466.
- [33] 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(12) : 1062-1066. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.12.009.
- Zhang J, Jiang H, Shen G, et al. Percutaneous transcatheter chemotherapy via ophthalmic artery for retinoblastoma: a multivariate analysis of clinical curative effect [J]. *J Interv Radio*, 2015, 24(12) : 1062-1066. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.12.009.
- [34] 龚海龙, 马也璞, 刘江川, 等. 超选眼动脉介入灌注美法仑治疗眼内期视网膜母细胞瘤 [J]. *中国实用医药*, 2015, 10(19) : 180-181. DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.19.126.
- Gong HL, Ma YP, Liu JC, et al. Superselective ophthalmic intra-arterial melphalan therapy for children with advanced intraocular retinoblastoma [J]. *China Prac Med*, 2015, 10(19) : 180-181. DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2015.19.126.
- [35] 杜世伟, 杨新吉, 高天, 等. 超选眼动脉介入灌注美法仑治疗眼内期视网膜母细胞瘤 [J]. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(3) : 263-266. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2014.03.016.
- Du SW, Yang XJ, Gao T, et al. Superselective ophthalmic intra-arterial melphalan therapy for children with advanced intraocular retinoblastoma [J]. *Chin J Neurosurg*, 2014, 30(3) : 263-266. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2014.03.016.
- [36] 刘扬帆, 万里新. 超选眼动脉介入灌注美法仑联合卡铂治疗晚期视网膜母细胞瘤 [J]. *眼科新进展*, 2016, 36(4) : 362-364. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2016.0098.
- Liu YF, Wan LX. Super selected ophthalmic artery interventional perfusion melphalan combined with carboplatin for later retinoblastoma [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2016, 36(4) : 362-364. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2016.0098.
- [37] 彭昌福, 李俊杰, 段国平, 等. 超选眼动脉化疗治疗视网膜母细胞瘤的临床观察 [J]. *国际眼科杂志*, 2013, (12) : 2519-2521. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.12.47.
- Peng CF, Li JJ, Duan GP, et al. Clinical observation on superselective ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma [J]. *Int Eye Sci*, 2013, 13(12) : 2519-2521. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.12.47.
- [38] 郭燕, 田密, 张金梅, 等. 82 例儿童视网膜母细胞瘤临床特点及疗效观察 [J]. *医学临床研究*, 2013, 30(5) : 907-909. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2013.05.028.
- Guo Y, Tian M, Zhang JM, et al. Observation on clinical characteristics and curative effect of 82 children with retinoblastoma [J]. *J Clin Res*, 2013, 30(5) : 907-909. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2013.05.028.
- [39] Yousef YA, Soliman SE, Astudillo PPP, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a systematic review [J]. *JAMA ophthalmol*, 2016, 134(5) : 584-591. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2016.0244.
- [40] 陈大年, 高静歌. 重视对种植瘤的研究, 迎接视网膜母细胞瘤治疗的新变革 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(11) : 961-964. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.001.
- Chen DN, Gao JG. Are you ready? The new era of targeted local chemotherapy for retinoblastoma is coming [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(11) : 961-964. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.001.
- [41] Abramson DH, Shields CL, Munier FL, et al. Treatment of retinoblastoma in 2015: agreement and disagreement [J]. *JAMA ophthalmol*, 2015, 133(11) : 1341-1347. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2015.3108.
- [42] Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma: initial results [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(8) : 1398-1404. DOI:10.1016/j.ophtha.2007.12.014.
- [43] Monroy JE, Orbach DB, VanderVeen D. Complications of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma [J]. *Semin Ophthalmol*, 2014, 29(5-6) : 429-433. DOI:10.3109/08820538.
- [44] Kaliki S, Shields CL, Shah SU, et al. Postenucleation adjuvant chemotherapy with vincristine, etoposide, and carboplatin for the treatment of high-risk retinoblastoma [J]. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(11) : 1422-1427. DOI:10.1001/archophthalmol.2011.289.
- [45] Honavar SG, Singh AD, Shields CL, et al. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma [J]. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120(7) : 923-931. DOI:10.1001/archophth.120.7.923.

(收稿日期:2016-05-21)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)