

· 临床研究 ·

眼动脉介入化学疗法与全身静脉-眼动脉联合化学疗法对儿童视网膜母细胞瘤的疗效比较

狄奇¹ 申刚² 时胜利¹ 卢跃兵¹ 张靖³ 刘景¹ 胡靖¹ 陈志平¹¹郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院放射科, 郑州 450018; ²首都儿科研究所附属儿童医院介入血管瘤科, 北京 100020; ³广州市妇女儿童医疗中心介入血管瘤科, 广州 510623

狄奇现在首都儿科研究所附属儿童医院介入血管瘤科, 北京 100020

通信作者: 陈志平, Email: workerchen123@163.com

【摘要】 目的 比较静脉化学疗法(IVC)联合眼动脉灌注化学疗法(IAC)与单纯 IAC 治疗儿童视网膜母细胞瘤(RB)的临床疗效、预后及并发症情况。方法 采用队列研究方法,对 2015 年 6 月至 2019 年 6 月在郑州大学附属儿童医院治疗的眼内期 RB 患儿 300 例 352 眼进行随访。按照治疗方法将患儿分为 2 个组,其中 IAC 组 140 例 160 眼,接受 IAC 联合局部激光光凝或冷冻治疗,IVC+IAC 组 160 例 192 眼,接受 IVC 联合 IAC 治疗。对 2 个组患儿的临床疗效(保眼率)、生存情况及并发症发生情况进行比较。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。结果 患者随访 2~60 个月,随访期内 IAC 组和 IVC+IAC 组保眼率分别为 85.62% (137/160)和 81.21% (154/192),组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。IAC 组患儿 RB 复发率为 18.75% (30/160),转移率为 8.57% (12/140),分别高于 IVC+IAC 组的 10.94% (21/192)和 3.13% (5/160),差异均有统计学意义($\chi^2=4.299, P=0.038; \chi^2=4.143, P=0.042$)。2 个组患儿 1 年生存率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.766, P=0.184$);随访截止时,IVC+IAC 组患儿总生存率为 95.00% (152/160),高于 IAC 组的 88.57% (124/140),差异有统计学意义($\chi^2=4.193, P=0.041$)。Kaplan-Meier 分析显示,IVC+IAC 组患儿总体无复发、无转移及总生存率均优于 IAC 组(均 $P<0.05$)。IAC 组患儿眼睑水肿和/或下垂、眼底出血、眼球内陷及白内障发生率与 IVC+IAC 组比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),IAC 组骨髓抑制发生率为 32.14% (45/140),低于 IVC+IAC 组的 43.75% (70/160),差异有统计学意义($\chi^2=4.255, P=0.039$)。结论 与单纯 IAC 治疗比较,IVC 联合 IAC 疗法能够降低 RB 患儿的转移率和复发率,提高患儿生存率,但全身并发症的发生率较高。

【关键词】 视网膜母细胞瘤; 化学疗法; 眼动脉灌注; 生存率; 复发率; 并发症

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190950); 广东省自然科学基金项目(2015A030313878)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200917-00652

Comparison of clinical outcomes of ophthalmic artery chemotherapy with systemic vein-eye artery chemotherapy for retinoblastoma in children

Di Qi¹, Shen Gang², Shi Shengli¹, Lu Yuebing¹, Zhang Jing³, Liu Jing¹, Hu Jing¹, Chen Zhiping¹

¹Department of Radiology, Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China; ²Interventional Hemangioma Department, Children's Hospital of Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China; ³Department of Hemangioma Intervention, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510623, China

Di Qi is now working at the Interventional Hemangioma Department, Children's Hospital of Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Corresponding author: Chen Zhiping, Email: workerchen123@163.com

[Abstract] Objective To compare the clinical efficacy, prognosis and complications between intravenous chemotherapy (IVC) combined with intra-arterial chemotherapy (IAC) and single IAC in the treatment of children retinoblastoma (RB). **Methods** A cohort study was performed. A 4-year follow-up of 300 children (352 eyes) with intraocular RB enrolled in the Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University from June 2015 to June 2019 was conducted. According to the different treatment methods, the children were divided into IAC group (140 cases, 160 eyes) treated with IAC combined with local laser photocoagulation/cryotherapy and IVC+IAC group (160 cases, 192 eyes) receiving IVC combined with IAC treatment. The clinical efficacy (eye salvage rate), survival

and complication incidence of the two groups were compared. The survival analysis was performed by Kaplan-Meier method. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Children's Hospital Affiliated of Zhengzhou University (No. 20150503). Written informed consent was obtained from custodians of each child prior to their entering into the cohort. **Results** All of the children were followed up for 2-60 months. Within the follow-up, the eye retention rate of the IAC group and IVC+IAC group was 85.62% (137/160) and 81.21% (154/192) respectively, without statistically significant difference ($P > 0.05$). The recurrence rate and metastasis rate of IAC group were 18.75% (30/160) and 8.57% (12/140), which were significantly higher than 10.94% (21/192) and 3.13% (5/160) of IVC+IAC group ($\chi^2 = 4.299, P = 0.038; \chi^2 = 4.143, P = 0.042$). There was no significant difference in one-year survival rate between the two groups ($\chi^2 = 1.766, P = 0.184$), but the overall survival rate of IVC+IAC group was 95.00% (152/160), significantly higher than 88.57% (124/140) of IAC group ($\chi^2 = 4.193, P = 0.041$). Kaplan-Meier analysis showed that the overall recurrence-free, metastasis-free and survival rate of IVC+IAC group were better than those of IAC group, and the differences were statistically significant (all at $P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of eyelid edema and/or ptosis, fundus hemorrhage, enophthalmos and cataract between the two groups (all at $P > 0.05$). The incidence of myelosuppression was 32.14% (45/140) in IAC group, significantly lower than 43.75% (70/160) of IVC+IAC group ($\chi^2 = 4.255, P = 0.039$).

Conclusions Compared with single IAC treatment, IVC combined with IAC can reduce the metastasis rate, recurrence rate in RB child patient and improve the survival rate, but it is with relatively high incidence of systemic complications.

[**Key words**] Retinoblastoma; Chemotherapy; Ophthalmic artery perfusion; Survival rate; Recurrence rate; Complications

Fund program: Henan Medical Science and Technology Research Program Joint Construction Project (LHGJ20190950); Natural Science Foundation of Guangdong Province (2015A030313878)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200917-00652

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是婴幼儿期常见的原发性眼内恶性肿瘤, 约占儿童恶性肿瘤的 3%^[1]。RB 多发生于 3 岁以前, 发病率为 1/18 000 ~ 1/16 000, 严重威胁患儿的视力和生命^[2]。随着 RB 诊断技术的不断完善和治疗理念的更新, RB 的治疗原则已经由挽救患儿生命转向挽救生命的同时保留眼球甚至视力, 以提高患儿的生活质量^[3]。临床研究表明, 静脉化学疗法 (intravenous chemotherapy, IVC) 联合局部激光凝或冷冻治疗能够明显提高 RB 患者的生存率及保眼率^[4], 但其对眼内晚期 RB 的保眼率较低, 且易引起骨髓抑制、听力损伤等严重并发症, 限制了其临床应用^[5]。经动脉灌注化学疗法 (intra-arterial chemotherapy, IAC) 是通过导管将化学药物注入眼动脉, 以增加眼肿瘤局部药物浓度, 从而提高眼内期 RB 患者保眼率的治疗方法^[6]。但 IAC 易造成眼部血管栓塞性病变, 且局部化学治疗可能无法有效控制具有潜在转移性质的肿瘤细胞^[5]。有研究表明, 眼内晚期 RB 患者采用 IVC 联合 IAC 治疗可在提高保眼率的同时降低并发症及转移的发生风险^[7]。目前 IVC 联合 IAC 疗法治疗 RB 的研究多针对 IVC 治疗失败患者, 关于 IVC 联合 IAC 与单纯 IAC 治疗 RB 的临床疗效比较的研究较少。本研究拟对不同方法治疗的 RB 患者进行随访, 比较单纯 IAC 与 IVC 联合 IAC 治疗 RB 的疗效、预后及不良反应, 为临床上 RB 的治疗选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用队列研究方法, 对 2015 年 6 月至 2019 年 6 月在河南省儿童医院住院治疗的眼内期 RB 患儿 300 例 352 眼进行随访, 其中男 180 例 210 眼, 女 120 例 142 眼, 年龄 6~77 个月; 双眼患病 52 例, 单眼患病 248 例。纳入标准: (1) 临床确诊为眼内期 RB, 参照眼内期 RB 国际分期 (International Intraocular Retinoblastoma Classification, IIRC) 确诊患眼均属于 B、C、D、E 期^[8]; (2) 均为新发病例, 且就诊前未接受过任何相关治疗; (3) 临床及随访资料完整。排除标准: (1) 肿瘤侵犯视神经, 出现颅内或全身转移; (2) 患有白内障、新生血管性青光眼、虹膜新生血管等其他严重眼部疾病; (3) 患有严重的肝脏、肾脏、血液系统等疾病; (4) 发生严重不良事件未继续治疗者。按照治疗方法不同将患儿分为 2 个组, IAC 组 140 例 160 眼, 接受 IAC 联合局部激光凝或冷冻疗法; IVC+IAC 组 160 例 192 眼, 先行 2 次 IVC 治疗再行 IAC 联合局部治疗。

2 个组患儿一般资料比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。本研究方案经郑州大学附属儿童医院伦理委员会审核批准 (批文号: 20150503), 所有患儿监护人均了解本研究的目的及方法并自愿签署知情同意书。

表 1 2 个组患儿基线特征比较
Table 1 Comparison of demographics between the two groups

组别	例数/眼数	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 个月) ^a	性别构成比 (男/女, n) ^b	体质量 ($\bar{x}\pm s$, kg) ^a	不同眼别眼数 [$n(\%)$] ^b		不同 IIRC 分期眼数 [$n(\%)$] ^b			
					单眼	双眼	B 期	C 期	D 期	E 期
IAC 组	140/160	21.64±14.67	82/58	11.65±3.41	120(85.71)	20(14.29)	16(10.00)	14(8.75)	72(45.00)	58(36.25)
IVC+IAC 组	160/192	23.73±13.15	98/62	11.83±3.39	128(80.00)	32(20.00)	16(8.33)	20(10.42)	70(36.46)	86(44.79)
t/χ^2 值		1.296	0.223	0.438	1.702		3.653			
P 值		0.196	0.637	0.662	0.192		0.302			

注:(a:独立样本 t 检验;b: χ^2 检验) IAC:经眼动脉灌注化学疗法;IVC:静脉化学疗法;IIRC:眼内视网膜母细胞瘤国际分期

Note: (a: Independent samples t -test; b: χ^2 test) IAC: intra-arterial chemotherapy; IVC: intravenous chemotherapy; IIRC: International Intraocular Retinoblastoma Classification

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 (1)IAC 联合局部治疗方案

治疗时间间隔为 3~4 周,具体治疗次数视每次 IAC 后眼底检查结果决定。给药方式:第 1 次给予美法仑(德国 Excella GmbH 公司)联合卡铂(20 mg,齐鲁制药有限公司)灌注化学治疗;第 2 次给予美法仑联合拓扑替康(0.5~1.0 mg,南京瑞年百思特制药有限公司)灌注治疗,后续依次交替使用 2 种给药方式。其中首次美法仑的剂量由患儿的年龄和体质量确定,后续根据前一次 IAC 治疗后患儿反应及瘤体的变化情况适当调整美法仑的剂量^[9]。(2)IVC+IAC 联合治疗方案 先行 2 次 IVC 后行 IAC 治疗。IVC 治疗时间间隔 3 周,用药方案为 VEC 方案,即长春新碱(深圳万乐药业有限公司)(<3 岁:0.05 mg/kg; ≥ 3 岁:1.5 mg/m²)、依托泊苷(江苏恒瑞用 药 股 份 有 限 公 司)(<3 岁:5 mg/kg; ≥ 3 岁:150 mg/m²)和卡铂(<3 岁:18.6 mg/kg; ≥ 3 岁:560 mg/m²)。IAC 方案同 IAC 组。

1.2.2 治疗方法 (1)IAC 方法

患者取平卧位,复合静脉麻醉。常规消毒后取股动脉行 Seldinger 法穿刺,成功后放置 4F 小儿血管鞘,注入 75 IU/kg 肝素行全身肝素化。在 X 射线透视引导下,采用 4F Cobra 超滑导管(日本 Terumo 公司)选择患侧颈内动脉,取标准侧位像,人工手推造影剂(碘佛醇,江苏恒瑞医药股份有限公司)行颈内动脉数字减影血管造影(图 1A)。眼动脉显影后进行插管路标记,采用 Cobra 导管引入 1.7F ev3.45° 微导管行眼动脉超选择性插管,行造影确认并锁定微导管位置(图 1B)。药物稀释后经微导管脉冲式灌注,速度约为 1 ml/min,约 30 min 灌注完成后,撤管后拔动脉鞘,压迫穿刺点 5~10 min 止血,行弹力绷带加压包扎。患儿复苏后,制动穿刺侧下肢,观察 6 h。术后禁食 3 h,禁水 2 h。术后常规给予小剂量阿司匹林(100 mg/d),给药 2 周。少数情况下,由于

纤细而导致选择性眼动脉插管失败或者返流时,采用以下备用方法:经脑膜中动脉-眼动脉入路或者椎动脉-大脑后动脉-颈内动脉-眼动脉入路;若仍无法解决插管困难,则在眼动脉开口远端颈外动脉球囊暂时性封堵后,经眼动脉灌注化学治疗药物。(2)IVC 方法 化学治疗前依次进行血常规、血生化、听力和眼底等检查。给药顺序为长春新碱-水化,静脉推注;卡铂和依托泊苷静脉水化后,静脉滴注。当肌酐清除率 <60 ml/min 时,根据肾小球滤过率调整卡铂用量。(3)局部治疗 采用激光光凝/冷冻疗法。在麻醉科医师的配合下,应用 810 nm 及 532 nm 的半导体激光、冷凝器等技术进行 RB 的局部治疗,选择在冷冻治疗后 48 h 内进行化学治疗,可增加化学治疗药物在玻璃体内的浓度,同时行检眼镜下眼底检查以评估疗效及转移的风险。

2 个组患儿每次术前均均在全身麻醉状态下采用 Retcam II 数字视网膜照相机(美国 Massie 公司)进行眼底照相。若术前检查提示治疗无效或病情进展,则需要改行眼球摘除术治疗;若治疗有效则继续治疗,直至肿瘤达到能够局部治疗的条件或者稳定、钙化、形成瘢痕组织,则进入随访期。

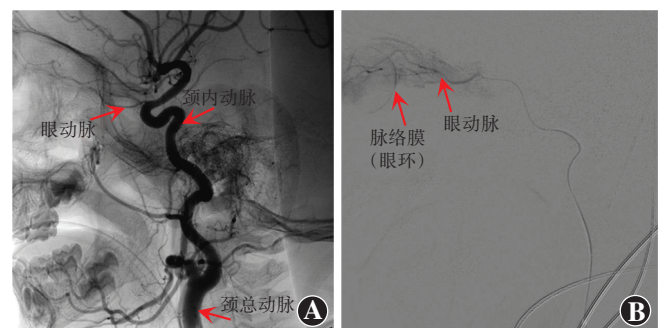


图 1 RB 患儿经 IAC 治疗后造影 A:颈总动脉造影显示眼动脉显影 B:眼动脉超选择性插管灌注化学治疗药物

Figure 1 Angiography of RB children after IAC A: Common carotid artery angiography with visualized ophthalmic artery B: Chemotherapy drugs were perfused by super-selective ophthalmic artery catheterization

1.2.3 随访及观察指标 治疗结束后进行复查或电话随访,前 2 年每 3 个月门诊复查随访 1 次,第 3 年每半年随访 1 次,而后每年随访 1 次,随访截至 2020 年 6 月 30 日。门诊复查进行详细的全身检查及眼部局部检查,包括眼底照相或核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查。由同一专业的医生(本研究参与者)对所有的患儿监护人进行电话随访,并对每次电话随访的结果进行记录。电话随访时间一般为每次门诊复查后 1 个月(前 2 年),之后每半年电话随访 1 次,电话随访要求患儿主要监护人回复下列问题,如患儿是否出现结膜充血、眼睑肿胀、额部红肿等情况,患儿近期视力情况等,统计患儿近期不良反应发生情况的同时叮嘱患儿家属定期来医院复查。

主要观察指标包括技术成功率和保眼率。记录患儿眼球摘除、复发及生存情况及局部或全身并发症情况,计算技术成功率(插管成功次数/总次数)、保眼率(眼球保留数/总患眼数)、复发率(复发眼数/总患眼数)、生存率(存活患儿/患儿总数)及并发症发生率等。其中并发症包括结膜充血、眼睑肿胀、下垂、额部红肿、眼底出血、眼球内陷、白内障、骨髓抑制程度等。骨髓抑制程度参照《抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准》(WHO 标准)分为 I ~ IV 度^[10]。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。经 Shapiro-Wilk 检验证实患儿年龄、体质量呈正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示;IAC 组与 IVC+IAC 组间年龄、体质量的差异比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用例数和构成比表示,2 个组间患儿性别构成、眼别、分期、保眼率、复发率、转移率、死亡率及并发症发生率的差异比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,采用 Log-Rank 检验表评估各组生存曲线的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患儿治疗情况

IAC 组 140 例 160 患眼,共行 IAC 560 次,平均 3.5 次/眼,其中 4 次 IAC 因眼动脉痉挛导致插管失败,技术成功率为 99.29%。IVC+IAC 组 160 例患儿 192 患眼,共行 IVC 384 次,平均 2 次/眼,行 IAC 540 次,平均 2.8 次/眼,插管失败 3 次,技术成功率为 99.44%。

2.2 各组患儿保眼率比较

IAC 组有 137 眼眼球成功保留,保眼率为 85.62%,23 眼眼球摘除,其中 D 期 13 眼,E 期 10 眼;

IVC+IAC 组中有 38 眼眼球摘除,保眼率为 81.21%。2 个组保眼率比较差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 2)。眼球治疗有效者可见瘤体明显缩小甚至基本消失,且 MRI 检查发现局部视网膜贴附性良好(图 2)。

表 2 2 个组患儿术后保眼率、复发率、转移率及死亡率比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of eye salvage rate, recurrence rate, metastasis rate and mortality rate between two groups [n(%)]

组别	例数/眼数	保眼率	复发率	转移率	死亡率
IAC 组	140/160	137(85.62)	30(18.75)	12(8.57)	16(11.43)
IVC+IAC 组	160/192	154(81.21)	21(10.94)	5(3.13)	8(5.00)
χ^2 值		1.787	4.299	4.143	4.193
P 值		0.181	0.038	0.042	0.041

注: (χ^2 检验) IAC:经眼动脉灌注化学疗法;IVC:静脉化学疗法
Note: (χ^2 test) IAC: intra-arterial chemotherapy; IVC: intravenous chemotherapy

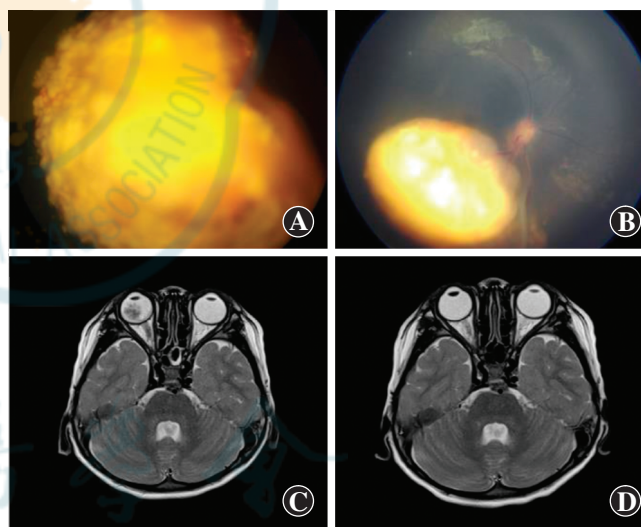


图 2 IAC 治疗前后 RB 眼底像及 MRI 检查图 A:患儿男,6 个月,治疗前可见右眼眼底瘤体 B:图 A 患儿经过 4 次介入治疗后肿瘤明显缩小、钙化 C:患儿男,1 岁,治疗前 MRI 检查显示右眼视网膜占位病变 D:图 C 患儿介入治疗结束后 3 个月复查,癌灶表现基本消失,局部视网膜贴附良好

Figure 2 Fundus and MRI images of retinoblastoma before and after IAC A: Tumor was observed in the right eye of a 6-month-old male child patient before treatment B: Shrunken and calcified tumor was seen in the child patient in figure A after interventional therapy for four times C: Tumor was observed in the right eye of a 1-year-old male child patient before treatment D: The tumor disappeared and the local retinal adhesion was good during re-examination at three months after the final interventional therapy

2.3 各组患儿复发或转移率比较

所有患儿随访 2~60 个月,中位随访时间为 28.5 个

月。随访截止时, IAC 组中复发 30 眼, 其中 D 期 13 眼, E 期 17 眼, 复发率为 18.75% (30/160), 显著高于 IVC+IAC 组的 10.94% (21/192), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.299, P=0.038$)。IAC 组共有 12 例患儿出现转移, 其中 1 例发生远处器官多发转移, 6 例 E 期和 5 例 D 期患儿发生中枢神经系统转移, IVC+IAC 组有 5 例患儿均发生中枢神经系统转移。IAC 组的转移率为 8.57%, 高于 IVC+IAC 组的 3.13%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.143, P=0.042$)。

2.4 各组患儿生存率比较

IAC 组患儿 1 年生存率为 96.43% (135/140), IVC+IAC 组为 98.75% (158/160), 2 个组间比较差异无统计意义 ($\chi^2=1.766, P=0.184$)。随访截止时, 患儿总生存率为 92.03%; 其中 IAC 组中共有 16 例患儿死亡, 包括出现颅内出血 1 例, 脏器衰竭 3 例, 远处转移出现肾脏衰竭 1 例, 拒绝眼球摘除出现颅内进展 3 例, 眼球摘除后出现颅内进展 3 例, 化学治疗后仍出现颅内进展 5 例, 生存率为 88.57% (124/140); IVC+IAC 组中有 8 例患儿死亡, 包括眼球摘除后发生脏器衰竭 3 例, 眼球摘除后出现颅内进展 1 例, 拒绝眼球摘除出现颅内进展 2 例, 停止化学治疗后出现颅内进展 2 例, 生存率为 95.00% (152/160); IAC 组生存率显著低于 IVC+IAC 组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.193, P=0.041$)。Kaplan-Meier 单因素生存分析发现, IVC+IAC 组患儿的无复发生存率、无转移生存率及长期总生存率优于 IAC 组, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=4.570, 5.800, 7.771$, 均 $P<0.05$) (图 3)。

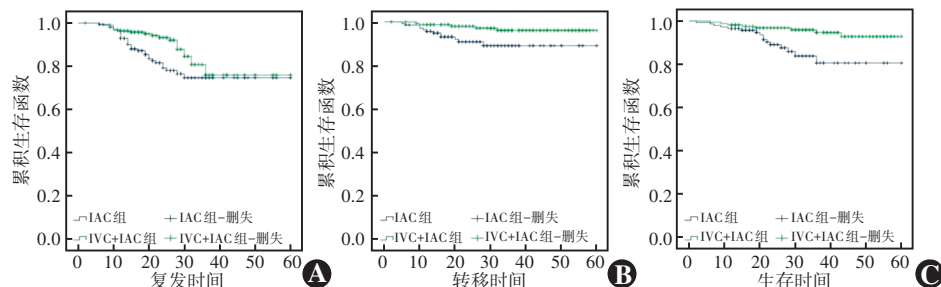


图 3 各组患儿 Kaplan-Meier 生存曲线分析 A: 无复发生存率比较 $\chi^2=4.570, P=0.033$ B: 无转移生存率比较 $\chi^2=5.800, P=0.016$ C: 长期总生存率比较 $\chi^2=7.771, P=0.005$
 Figure 3 Kaplan-Meier survival curve analysis between two groups A: Comparison of recurrence-free survival $\chi^2=4.570, P=0.033$ B: Comparison of metastasis-free survival $\chi^2=5.800, P=0.016$ C: Comparison of long-term overall survival $\chi^2=7.771, P=0.005$

2.5 各组患儿并发症发生情况比较

IAC 组共发生眼睑水肿 58 眼, 眼睑下垂 38 眼, 眼底出血 3 眼, 眼球内陷 42 眼; IVC+IAC 组发生眼睑水肿 66 眼, 眼睑下垂 42 眼, 眼底出血 2 眼, 眼球内陷 36 眼。2 个组间眼睑水肿、眼睑下垂、眼底出血及眼球内陷发生率比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。IAC 组眼球内陷发生严重萎缩 1 眼, 行眼球摘除术。大多数患儿出现的眼睑水肿、眼睑下垂及眼底出血等并发症于 2 周内恢复。IAC 组和 IVC+IAC 组中白内障发生率分别为 5.00% (8/160) 和 1.56% (3/192), 组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。IAC 组化学治疗过程中全骨髓抑制发生率为 32.14% (45/140), 明显低于 IVC+IAC 组的 43.75% (70/160), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.255, P=0.039$)。所有患儿骨髓抑制经对症治疗后均好转 (表 3)。

表 3 2 个组患儿并发症发生率比较 [n (%)]
 Table 3 Comparison of complication incidence between two groups [n (%)]

组别	例数/眼数	眼睑水肿 ^a	眼睑下垂 ^a	眼底出血 ^b	眼球内陷 ^a	白内障 ^a	骨髓抑制 (I=IV度) ^a
IAC 组	140/160	58 (36.25)	38 (23.75)	3 (1.88)	42 (26.25)	8 (5.00)	45 (32.14)
IVC+IAC 组	160/192	66 (34.38)	42 (21.88)	2 (1.04)	36 (18.75)	3 (1.56)	70 (43.75)
χ^2 值		0.134	0.175		2.846	3.406	4.255
P 值		0.714	0.676	0.662	0.092	0.120	0.039

注: (a: χ^2 检验; b: Fisher 精确概率法) IAC: 经动脉灌注化学疗法; IVC: 静脉化学疗法; -: 无数据

Note: (a: χ^2 test; b: Fisher exact probability test) IAC: intra-arterial chemotherapy; IVC: intravenous chemotherapy; -: no data

3 讨论

以 IVC 为基础的综合治疗是 RB 患儿保眼治疗的主要方法, 但由于 RB 患者确诊时往往已处于 D 期或 E 期, 而 IVC 对眼内晚期 RB 患儿的治疗效果较差, 且不良反应较为严重^[11]。随着 IAC 技术不断的发展, IAC 治疗晚期 RB 的保眼率较 IVC 明显提高, 但治疗后 1 年内复发率较高^[12]。2 种治疗方式各具有优势和局限性。Han 等^[13]研究发现, IVC 联合 IAC 治疗高危 (D 期或 E 期) 视网膜母细胞瘤的 5 年保眼率为 (63.5±14.0)%; 季迅达等^[14]发现全身 IVC 后再行 IAC 对晚期 RB 有较好的疗效, 保眼

率为 80%。Abramson 等^[15]对 IAC 治疗 D 期 RB 患眼的单中心回顾性研究发现, 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。但这些研究的纳入对象中均包含有 IVC 化学治疗失败的患儿, 因此该结论尚不能代表 IVC 联合 IAC 的真正疗效。姜华等^[16]研究发现, 与单纯 IAC 治疗相比, 2 次 IVC 联合 IAC 治疗可能不会降低晚期 RB 患者的总体生存率、转移率和复发率, 但会降低患者眼球内陷和白内障的发生率。Chen 等^[17]研究同样发现, 与 IAC 治疗相比, IVC 联合 IAC 治疗未提高晚期 RB 患儿 2 年内的保眼生存率、总生存率及无进展生存率; Xu 等^[8]研究也指出, 与单纯 IAC 相比, IVC+IAC 联合治疗后 RB 患儿的保眼率升高, 而复发率降低, 转移率及死亡率无显著变化。本研究结果显示, IVC+IAC 组的保眼率、1 年生存率与 IAC 组比较差异无统计学意义, 与上述研究结果基本一致。但长期随访发现, IVC+IAC 组的复发率和转移率显著低于 IAC 组, 总生存率显著高于 IAC 组, 且 Kaplan-Meier 生存分析发现, 2 个组患儿的无复发生存率、无转移生存率及长期生存率比较差异均有统计学意义。该研究结果提示全身 IVC 联合 IAC 能够杀伤已扩散或转移的肿瘤细胞, 进而降低 RB 的转移率和复发率, 提高患儿的生存率。但本研究中样本量较小, 部分患者随访时间较短, 后期仍需进一步进行多中心、大样本、长期随访研究。

IAC 作为有创治疗, 眼局部灌注高浓度美法仑等药物可能会引起动脉血管上皮细胞坏死或对眼内神经产生毒性作用, 从而引发眼局部并发症, 常见的眼底出血和眼球萎缩等^[18-19]。IAC 对眼眶血管的慢性损伤导致眼球及眼眶周灌注减少, 从而导致眼球及眼后脂肪萎缩, 容易发生眼球内陷^[20]。同时考虑到 IVC 和 IAC 方案中可能存在多重耐药现象^[21], 本研究中采用美法仑联合卡铂或拓扑替康交替进行 IAC。本研究中 IVC+IAC 组与 IAC 组眼睑水肿、眼睑下垂、眼底出血、眼球内陷等短期并发症发生率差异均无统计学意义, 与姜华等^[16]的研究结果并不完全一致, 这可能是由研究样本的纳入标准及样本量不同造成的。卡铂是顺铂的衍生物, 属于细胞周期非特异性药物, 能够引起耳毒性、肾毒性和骨髓造血系统抑制等^[22-23]。本研究中 IVC 和 IAC 方案中均含有卡铂, 结果显示 IVC+IAC 组骨髓抑制的发生率为 42.75%, 显著高于 IAC 组的骨髓抑制发生率 32.14%, 推测可能是由于 IVC 联合 IAC 治疗患儿的卡铂药物浓度要明显高于 IAC 治疗。

综上所述, 与单纯 IAC 治疗相比, IVC 联合 IAC 能够降低 RB 患儿的转移率和复发率, 提高患儿的生存

率, 但也增加了全身并发症的发生率。因此建议眼科和肿瘤科医师针对患儿不同的病变特点, 采取适合患儿的个性化治疗方法, 以达到最佳临床治疗效果的同时降低不良反应的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 狄奇: 参与研究设计、文章起草、文章审核及修改; 申刚、张婧: 参与研究设计、治疗方案的制定、文章修改; 时胜利、卢跃兵: 病例收集; 刘景、胡靖: 研究数据的统计分析及解释; 陈志平: 参与研究选题及设计、审核文章内容的准确性、可靠性及完整性, 并对研究中的所有环节进行把关

参考文献

- [1] Bornfeld N, Lohmann D, Bechrakis NE, et al. Retinoblastoma [J]. *Ophthalmologe*, 2020, 117(4): 389-402. DOI: 10.1007/s00347-020-01081-x.
 - [2] Dimaras H, Corson TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: a review [J]. *J Neurosci Res*, 2019, 97(1): 29-44. DOI: 10.1002/jnr.24213.
 - [3] Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: a 2020 review [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2020, 68(11): 2356-2365. DOI: 10.4103/ijo. IJO_721_20.
 - [4] Shields CL, Bas Z, Tadepalli S, et al. Long-term (20-year) real-world outcomes of intravenous chemotherapy (chemoreduction) for retinoblastoma in 964 eyes of 554 patients at a single centre [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(11): 1548-1555. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315572.
 - [5] Munier FL, Mosimann P, Puccinelli F, et al. First-line intra-arterial versus intravenous chemotherapy in unilateral sporadic group D retinoblastoma: evidence of better visual outcomes, ocular survival and shorter time to success with intra-arterial delivery from retrospective review of 20 years of treatment [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(8): 1086-1093. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309298.
 - [6] Chen Q, Zhang B, Dong Y, et al. Comparison between intravenous chemotherapy and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a meta-analysis [J/OL]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 486 [2022-01-20]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29703164>. DOI: 10.1186/s12885-018-4406-6.
 - [7] Shields CL, Alset AE, Say EA, et al. Retinoblastoma control with primary intra-arterial chemotherapy: outcomes before and during the intravitreal chemotherapy era [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2016, 53(5): 275-284. DOI: 10.3928/01913913-20160719-04.
 - [8] Xu K, Liu J, Zhang C. Intra-arterial chemotherapy combined with VEC intravenous chemotherapy in the treatment of advanced retinoblastoma [J]. *J BUON*, 2020, 25(2): 1199-1205.
 - [9] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中华医学会儿科学分会眼科学组, 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组. 中国视网膜母细胞瘤诊断和治疗指南(2019年) [J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55(10): 726-738. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.10.003.
 - [10] 刘秋玲. 视网膜母细胞瘤诊断与治疗 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2015: 171-173.
 - [11] 刘冬悦, 金眉, 阴捷, 等. 经眼动脉灌注化学药物治疗与经静脉全身化学药物治疗对单眼晚期视网膜母细胞瘤的临床疗效初探 [J]. *中华眼底病杂志*, 2022, 38(3): 187-190. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20220131-00057.
- Liu DY, Jin M, Yin J, et al. Preliminary study on clinical efficacy of intra-arterial chemotherapy and intravenous chemotherapy for unilateral advanced retinoblastoma [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2022, 38(3): 187-190. DOI: 10.3760/cma.j.cn511434-20220131-00057.

- [12] Fabian ID, Onadim Z, Karaa E, et al. The management of retinoblastoma [J]. *Oncogene*, 2018, 37 (12) : 1551 - 1560. DOI: 10. 1038/s41388-017-0050-x.
- [13] Han JW, Lee CS, Hahn SM, et al. The efficacy of alternate systemic intravenous chemotherapy and intra-arterial chemotherapy approach for eye globe salvage in retinoblastoma [J/OL]. *Cancer Res Treat*, 2022 [2022-10-05]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35609621>. DOI: 10. 4143/crt. 2021. 1537. [published online ahead of print].
- [14] 季迅达, 李家恺, 赵军阳, 等. 眼内晚期视网膜母细胞瘤静脉化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 (6) : 556 - 559. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2015. 06. 011.
- Ji XD, Li JK, Zhao JY. Efficacy of intra-arterial chemotherapy for advanced retinoblastoma after failure of intravenous chemotherapy [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2015, 31 (6) : 556 - 559. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2015. 06. 011.
- [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 [2022-02-02]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26756643>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0146582.
- [16] 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 (2) : 118 - 123. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 2095-5782. 2018. 02. 006.
- Jiang H, Deng HL, Fang Q, et al. Efficacy and safety of primary intra-arterial chemotherapy and intravenous plus intra-arterial chemotherapy for treatment of late-stage retinoblastoma [J]. *Chin J Inter Rad (Electronic Edition)*, 2018, 6 (2) : 118 - 123. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 2095-5782. 2018. 02. 006.
- [17] Chen Q, Zhang B, Dong Y, et al. Intravenous chemotherapy plus intra-arterial chemotherapy versus intra-arterial chemotherapy in patients with advanced retinoblastoma cancer: a retrospective, multicentre-based study [J/OL]. *SSRN* [2022-02-02]. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3271430>.
- [18] Daniels AB, Froehler MT, Kaczmarek JV, et al. Efficacy, toxicity, and pharmacokinetics of intra-arterial chemotherapy versus intravenous chemotherapy for retinoblastoma in animal models and patients [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10 (11) : 10 [2022-02-10]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34495330>. DOI: 10. 1167/tvst. 10. 11. 10.
- [19] 姜华, 方倩, 邓海浪, 等. 经眼动脉灌注化学药物治疗视网膜母细胞瘤临床疗效观察 [J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33 (6) : 612 - 615. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 06. 014.
- Jiang H, Fang Q, Deng HL, et al. Intra-arterial chemotherapy as secondly therapy for retinoblastoma [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2017, 33 (6) : 612 - 615. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2017. 06. 014.
- [20] Carnevale JA, Goldberg J, Kocharian G, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma [J/OL]. *J Neurointerv Surg*, 2022 : neurintsurg-2022-018957 [2022-10-06]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35584909>. DOI: 10. 1136/neurintsurg-2022-018957. [published online ahead of print].
- [21] 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 (6) : 613 - 618. DOI: 10. 1111/aos. 13333.
- [22] Soliman SE, D' Silva CN, Dimaras H, et al. Clinical and genetic associations for carboplatin-related ototoxicity in children treated for retinoblastoma: a retrospective noncomparative single-institute experience [J/OL]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65 (5) : e26931 [2022-02-16]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29350448>. DOI: 10. 1002/pbc. 26931.
- [23] Oatess TL, Chen PH, Daniels AB, et al. Severe periocular edema after intraarterial carboplatin chemotherapy for retinoblastoma in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) model [J]. *Comp Med*, 2020, 70 (2) : 176 - 182. DOI: 10. 30802/AALAS-CM-18-000146.

(收稿日期:2022-03-18 修回日期:2022-10-10)

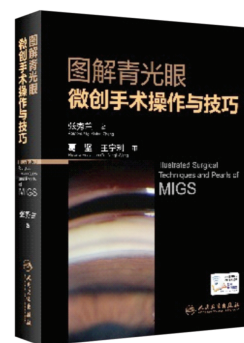
(本文编辑:张宇 骆世平)

消息

《图解青光眼微创手术操作与技巧》出版发行

由中山大学中山眼科中心张秀兰著、葛坚和王宁利审校、六位国内外著名青光眼学家(葛坚、王宁利、Robert N. Weinreb、Keith Barton、Ki Ho Park、Tin Aung)亲笔作序的《图解青光眼微创手术操作与技巧》专著于2022年8月由人民卫生出版社正式出版发行。全书主要介绍近年来青光眼微创手术技术的进步和发展,共分绪论和十个章节,收录精美图片1600余幅、微创手术视频86个、临床问题解答220个,系统、全面传授青光眼微创手术操作与技巧,并更好地体现近年来发展的微创青光眼手术与白内障手术结合的微创青白联合术式。本书写作风格独特,内容阐述细腻,是著者四本图解青光眼系列著作中的又一全新著作,适合青光眼、白内障专业医师、医学生、研究生、各级眼科医师阅读参考。

本书为大16开本,共99.8万字。购书途径:北京人卫文化传播有限公司(Tel:18710116182,010-59787226)或京东平台搜索“人民卫生出版社图书专营店”直接购买;全国各大新华书店、人民卫生出版社官网、淘宝、京东、当当、亚马逊等网上书店均有销售;读者也可与中山眼科中心奚老师13570565101(加微信,可获得著者亲笔签名)联系购书。零售价399元(50本以上可获6.5折优惠,单册购买价格为7折,共280元)。



(本刊编辑部)