

· 头颈部肿瘤保器官放疗 ·

放化疗联合治疗头颈部肿瘤 在保护眼球中的研究进展

宋新貌, 王胜资*

(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院放疗科, 上海 200031)

摘要: 肿瘤精准治疗时代下, 随着头颈部肿瘤患者生存率的提高和生存时间的延长, 对器官及其功能保留的需求也随之增加, 眼球及视力的保护是头颈部恶性肿瘤治疗过程中具有迫切性和挑战性的课题。本文分别针对眼眶肿瘤和鼻腔鼻窦肿瘤患者治疗过程中放化疗在保护眼球方面的临床进展作一概述。

关键词: 头颈部肿瘤; 眼球保护; 放化疗; 精确治疗

中图分类号: R739.91 文献标志码: A 文章编号: 1001-1692(2020)05-0408-06

近 20 年来头颈部肿瘤学科发展迅猛, 头颈部肿瘤综合治疗的理念越来越被重视, 多学科综合治疗在各肿瘤中心广泛开展, 治疗水平也显著提高, 使得晚期肿瘤患者的生存率大幅提高。随着生存率提高和生存时间的延长, 对于器官及其功能保留的要求也随之增加。随着精确治疗时代的来临, 根治肿瘤的同时最大限度地保留肿瘤周围的正常组织的可行性也逐渐提高。目前在头颈部恶性肿瘤(特别是口咽癌和下咽癌等肿瘤)的治疗过程中, 同步放化疗明显提高发音及构音器官的保留率和完整性, 改善患者肿瘤治疗后的生活质量。头颈部另一个重要器官眼球及视力的保护是在头颈部恶性肿瘤治疗过程中更具有迫切性和挑战性的课题。本文分别讨论在眼眶肿瘤和非眼眶肿瘤患者治疗中放化疗联合治疗在保护眼球方面的临床进展。

1 眼部肿瘤

相对于全身肿瘤, 眼部肿瘤发病率较低, 但严重威胁生命和视力, 因而, 眼眶肿瘤的治疗具有很多挑战。目前主要治疗模式包括手术治疗、放疗、化疗和激光治疗等, 更常见的是多种治疗方式的联合应用。手术主要分为摘除眼球和局部肿瘤切除术。

放疗有近距离放疗和外照射放疗。化疗有静脉化疗、眼球周围化疗、眼动脉化疗和玻璃体注射化疗等。根据肿瘤的发病部位临床最常见的肿瘤有眼睑肿瘤、结膜肿瘤、视网膜肿瘤、脉络膜肿瘤、眼及附属器淋巴瘤和泪囊恶性肿瘤等。下面分别针对临床最常见的几种肿瘤讨论放化疗在保留眼球和视力中的价值。

1.1 眼睑基底细胞癌

眼睑基底细胞癌是眼睑最常见的恶性肿瘤, 约占眼睑肿瘤的 90%。对于范围比较局限的肿瘤, 可以选择二氧化碳激光治疗、冷冻治疗、光动力治疗、化疗、放疗或者手术切除。对于面部结节型等基底细胞癌也无需刻意追求阴性切缘, 小切缘(2~3 mm)术后辅助放疗亦能获得理想效果, 外观更为满意^[1]。尽管眼睑基底细胞癌进展缓慢, 但具有侵袭性, 有延伸到周围眼附件的可能, 如果肿瘤侵犯眼眶, 如进行保留眼球及眼附属结构则更需要术后辅助放化疗。由于眼睑手术中对面容美观的要求, 组织切除有限, 对于肿瘤侵犯范围广泛, 侵犯深度较深, 手术创伤面较大且对容貌保留需求极高的患者亦可选择单纯放疗, 但单纯放疗的患者中约 25% 会发生局部复发^[2]。临床上宜根据实际情况如肿瘤的位置、体积和病理分型等因素选择合适的单纯或综合的治疗方法。顺铂单药或顺铂联合多柔比星、博莱霉素、5-氟尿嘧啶或甲氨蝶呤等可以降低肿瘤的负荷, 为手术或放疗争取更多机会, 也为保留眼球治疗提高可能性^[2-3]。对于晚期的基底细胞癌新辅助 Vismodegib 联合保留眼球的手术, 多数患者耐受良好, >50% 的患者能达到肿瘤完全退缩, 且镜下无残留^[4]。

收稿日期: 2020-06-01

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.05.005

作者简介: 宋新貌(1980-), 男, 安徽合肥人, 副主任医师, 博士, 从事头颈部肿瘤放疗敏感性和放化疗过程中器官功能保护相关研究

*通信作者 E-mail: shengziwang@fudan.edu.cn

1.2 视网膜母细胞瘤

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, 在世界范围内的发病率为 1/15 000~1/20 000, 治疗的主要目标是挽救生命、保留眼球和保存视力。视网膜母细胞瘤之前一直都是手术治疗, 直到后来发现视网膜母细胞瘤对放疗非常敏感, 首次允许对该疾病进行保眼球治疗。在接下来的 90 多年中, 放疗被作为一线治疗, 放疗改变了对 Rb 的认识和治疗, 从为了生存而摘除眼睛到保存眼睛, 再到追求视力的保持。局部补充治疗如冷冻疗法、氩光凝和近距离治疗等也逐渐得到应用。1996 年开始, 化疗在视网膜母细胞瘤治疗中的应用越来越广泛并逐步取代放疗, 包括全身化疗、动脉内和玻璃体内注射化疗药物, 但放疗依然被当作复发性且无法进行局部肿瘤切除的视网膜母细胞瘤的主要治疗方法。

2008 年经过眼动脉灌注化疗 (intra-ophthalmic artery chemotherapy, IAC) 治疗视网膜母细胞瘤以来, IAC 联合局部治疗成为治疗患儿视网膜母细胞瘤且具有保眼球价值的重要手段。Shields 等^[5]报道以 IAC 为主要治疗方法时, D 期也有 94% 的眼球挽救, 91% 的玻璃体种植消退。与单纯 IAC 比较, 长春新碱、依托泊苷和卡铂方案化疗联合 IAC 能更有效地缩小肿瘤体积, 且下调血管内皮生长因子与金属基质蛋白酶 9 的表达。静脉化疗目前应用最为广泛, 主要是长春新碱、依托泊苷和卡铂三药物联合, 一般 6 个周期, 在 A、B 和 C 期中单纯静脉化疗的有效率达到 100%、93% 和 90%^[6]。对于 D 期的肿瘤需要放疗的参与, 放疗联合手术保眼球的概率在 22%~70% 不等。眶周化疗向眶周注射拓扑替康或卡铂, 30 min 药物浓度达到高峰, 药效持续数小时之久, 是静脉化疗的 6~10 倍。用于治疗 D 和 E 期的肿瘤因为期望肿瘤局部更高的药物浓度可以采用静脉化疗联合眶周化疗。Manjandavida 等^[7]报道这种联合化疗辅以外照射放疗的保眼率可达到 75%~95%。玻璃体内化疗 (intravitreal chemotherapy, IVitC) 在玻璃体内获得较高的药物浓度, 有效地导致玻璃体种植退行性变, 而无相关的全身不良反应。美法仑 (melphalan) 是最常见的玻璃体内注射化疗药物, 使用美法仑后, 玻璃体种植消退率为 85%~100%, 80%~100% 的眼球可以保留下来^[6]。

视网膜母细胞瘤通常应该给予保眼球治疗, 保眼治疗需要理性判断, 不可盲目保眼而冒损失

患儿生命的风险。对于单眼 D 期视网膜母细胞瘤可考虑眼动脉介入化学治疗后有适应证的儿童可以保眼治疗, 对于双眼视网膜母细胞瘤均应予以全身化疗, 晚期需要结合局部化学治疗^[8]。

1.3 葡萄膜黑色素瘤

葡萄膜黑色素瘤是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤。葡萄膜黑色素瘤可起源于虹膜黑色素细胞 (3%~5%)、睫状体黑色素细胞 (5%~8%) 或脉络膜黑色素细胞 (约 85%)。放疗是常见的保留眼球治疗葡萄膜黑色素瘤的治疗手段, 包括使用碘-125、钇-106、钷-103、铟-192 和钴-60 的贴附的近距离放疗和质子以及立体定向等远距离放疗^[9]。近距离放疗 5 d 内可达到最高剂量 70 Gy 的放疗剂量, 98% 的肿瘤得到控制, 高达 95% 的保眼球率, 且常保留视力。质子束治疗眼部黑色素瘤为肿瘤控制、眼部保护和视觉保存带来极好的机会^[10], 可以使 95%~98% 的肿瘤得到控制^[11]。尽管近距离放疗和质子束放疗使肿瘤的广泛播散和不可切除的虹膜肿瘤患者获益, 92% 的患者达到黑色素瘤的控制, 能保留眼球, 然而视力下降也是一个令人担忧的不良反应^[9]。保留眼球的放疗当然也有一定的适应证, 合作性眼部黑素研究组 (Collaborative Ocular Melanoma Study, COMS) 进行的随机多中心临床研究显示, 对于基底直径 <16 mm, 顶端 2.5~10 mm 的中等大小的肿瘤更倾向选择近距离放疗而不是肿瘤摘除术^[12], 对于肿瘤广泛侵犯眼眶的患者, 眼眶肿瘤扩大切除仍然是首选治疗。

放疗后采用激光光凝等辅助治疗在临床治疗葡萄膜黑色素瘤的患者中既保留眼球, 也取得显著的疗效, 所应用的射线主要为 γ 射线和 β 射线, 当然也可能带来比如干眼和角膜炎、青光眼、白内障、巩膜坏死、继发性视网膜脱落、射线行视网膜病变、放射性黄斑、射线性神经变性、复视和斜视等问题。

约 50% 的葡萄膜黑色素瘤患者将发生远处转移, 多发生于肝脏, 而且全身化疗对总生存率没有明显改善。需要新的系统疗法来提高患者的生存率, 伊匹单抗、纳武单抗和派姆单抗显示出一定的疗效^[13]。目前, 有研究正在针对多靶点的联合治疗, 前期的临床试验通过天然多肽 FR900359 直接阻断突变 G α 蛋白活性及其下游信号通路提供新的治疗机会^[14]。

1.4 泪腺上皮性肿瘤

泪腺上皮性肿瘤中 45% 为恶性肿瘤, 其中腺样囊性癌最常见, 约占 60%, 传统的治疗模式为眶

内容剜除术辅以术后放疗,但是,眼眶及内容物切除术不能预防复发和远处转移。近年来,在泪腺癌的治疗中,保眼球手术、辅助放疗和化学治疗越来越受到重视,而且,保留眼球的手术和辅助放疗在眼眶局限性泪腺癌患者中显示良好的局部控制和长期生存结果^[15-16]。Hung等^[17]认为在T1或T2期的泪腺样囊性癌中,辅助放疗的保眼手术可以达到相对最优的疾病控制。Yang等^[18]报道对24例泪腺腺样囊性癌进行保留眼球的肿瘤切除,术后辅以辅助治疗,5年的局部复发、转移和死亡率都很高,分别为62.5%、45.8%和33.3%,尤其是T3a分期更晚的肿瘤保留眼球的治疗风险更高。尽管以铂类为基础的化疗在泪腺腺样囊性癌的治疗上有一定的价值,但是如果以保留眼球为目标,证明化疗对生存有利还需要根据肿瘤大小和组织学分级进行严格分层的随机试验和随访研究^[19]。

1.5 眼眶淋巴瘤

眼眶淋巴瘤包括结外边缘区域黏膜相关淋巴组织性(extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤和套细胞淋巴瘤。

MALT淋巴瘤最为常见,淋巴瘤对放化疗敏感,治疗都是以保留眼球和保存视力为主要目标。一项国际多中心的回顾性研究,分析689例结外边缘区B细胞淋巴瘤,5年、10年和20年疾病相关生存率分别为96%、91%和90%,尤其对于Ann Arbor I~II期的病例外照射技术能取得良好的生存和局控^[20]。MALT淋巴瘤的放疗剂量一般为20~45 Gy,甚至有超低剂量4~8 Gy的报道^[21];一项回顾性研究分析单中心182例眼眶MALT淋巴瘤病例数据发现,放疗剂量>30.6 Gy的患者,有更高的完全退缩率和无进展生存率^[22]。

III~IV期MALT淋巴瘤和弥漫大B细胞淋巴瘤建议放疗联合经典的CHOP化疗方案(环磷酰胺+多柔比星或表柔比星+长春新碱+泼尼松)和(或)利妥昔单抗(rituximab)^[23]。弥漫大B细胞淋巴瘤中位放疗剂量为30.6 Gy(4~60 Gy),都是在视神经和眼球组织的可耐受范围之内,同时配合CHOP或R-CHOP化疗方案,5年和10年总生存率分别为38%和28%,5年和10年疾病特异生存率分别为54%和41%^[24]。但另一项回顾性研究显示,患者5年总生存率仅为20%,I期的5年生存率为28%,高于II~IV期的患者(仅为9%)^[25]。

1.6 泪囊恶性肿瘤

泪囊恶性肿瘤较为罕见,目前有报道的病例<1 000例,且病理类型多样。由于紧临眼球,泪囊肿瘤的危害性较大。Song等^[26]回顾性分析90例泪囊恶性肿瘤的数据,其中鳞癌最为多见,约占76.7%,5年的总生存和无进展生存率分别为85.7%和77.9%。目前在治疗上以肿瘤根治性切除并辅以术后放化疗为主要模式,对于晚期的肿瘤,还需要切除泪道引流区、临近的眶壁和鼻侧壁,甚至眼球。对于患低分化和未分化泪囊癌,诱导化疗后放疗(或联合手术)有利眼球保留;在选择性病例中,放疗联合化疗可以达到根治效果,同时保留眼球及其功能。泪囊癌的2年和5年的总生存率分别为94.1%和84.7%。针对泪囊鳞癌应根据不同分期,适当调整治疗策略,强调放疗联合化疗在晚期泪囊癌,尤其是在保留眼球的治疗上突显出重要价值。

1.7 眼良性病变

眼的良性病变包括甲状腺相关性眼病、脉络膜血管瘤、视神经鞘脑膜瘤和眼眶炎性假瘤等病变,虽然为良性疾病,但顽固性病例往往对传统的治疗方法不敏感,对于甲状腺相关性眼病及眼眶炎性假瘤,长期激素治疗全身不良反应明显;对于脉络膜血管瘤和视神经鞘脑膜瘤,疾病进展甚至有眼球和视力损伤甚至摘除眼球的可能。低剂量的放疗不但治疗效果理想,控制疾病,保留眼球,早期治疗甚至可以保留和(或)恢复眼球的正常形态,保留甚至提高视力。

眼眶放疗因其非特异性的抗感染作用、减少氨基葡聚糖的产生以及浸润眼眶组织的淋巴细胞的高放射敏感性而被用于眼病的治疗。放疗的剂量一般为15~40 Gy,分割剂量为1.8~2 Gy/次,多数患者在放疗后数周到半年内起效。眼眶放疗通常应与糖皮质激素治疗结合使用,糖皮质激素的反应显示眼眶放疗的免疫调节治疗潜力。放疗用于治疗血管性疾病的机制是射线能抑制血管内皮细胞增生。李骥等^[27]回顾性分析24例难治性脉络膜血管瘤的放疗数据,证实放疗的有效性且所有病例未出现与放疗相关的角膜、晶状体、视网膜病变或视神经病变等并发症,因此也建议尽早接受放疗有助于患眼的视力恢复。Agarwal等^[28]成功利用Cyber Knife治疗脉络膜血管瘤,虽然病例数极少,但是也能为患者提供一个选择的机会。国内学者采用Hyper-SGSI型立体定向体部伽玛射线放疗系

统进行分次立体定向放疗治疗视神经鞘脑膜瘤, 1 例单次剂量 3~5 Gy 靶区累积剂量为 36~40 Gy, 全组患者视力控制率为 77%, 其中 1 年视力控制率为 95%, 2 年视力控制率为 75%^[29]。

2 鼻腔鼻窦肿瘤侵犯眼眶

2.1 放疗的应用

上颌窦和筛窦肿瘤中有高达 80% 的眼眶侵犯概率, 而且眼眶侵犯提示预后不良, 伴发眼眶侵犯患者的治疗后 5 年总生存率为 20%~30%^[30]。目前针对鼻腔肿瘤眼眶侵犯分为 4 级: I 级, 肿瘤侵犯并破坏眶周骨质; II 级, 肿瘤侵犯眶骨膜; III 级, 突破眶骨膜侵犯眶内软组织; IV 级, 肿瘤侵犯眶尖。肿瘤的预后与眼眶侵犯分级有密切的联系, I 级的 5 年总生存率和无瘤生存率分别为 84.0% 和 69.1%, 而 IV 级 5 年总生存率和无瘤生存率分别下降为 14.6% 和 0.0%^[30]。

在控制肿瘤的同时最大限度保留器官功能是治疗的一个目标。目前对于肿瘤侵犯眼眶是否需要保留眼球治疗的临床指征存在争议, 毕竟 90% 的上颌窦癌患者死亡原因为局部治疗失败^[31]。Hoffman 等^[32]研究 T4 期肿瘤切除眶内容物的根治性手术, 1 年的总生存率为 93.4%, 5 年的总生存率为 54.1%, 因此认为切除眶内容物的手术能够保障更好的长期生存。若肿瘤整块切除则生存率好, 眼眶及内容物保存率低, 保留眼眶内容物的综合治疗并不会降低生存率^[33]。在过去的 20 年里, 随着内镜技术的发展, 内镜辅助手术, 增加肿瘤切除的范围和深度, 尤其对于蝶窦、视神经管和眶尖的部位肿瘤能在内镜辅助下完成。放疗技术的发展, 耳鼻喉科、放疗科和化疗医师一直在努力探索各种综合治疗序贯模式, 既保留眼球和视力, 又保护患者容貌, 进而提高患者生活质量逐渐成为焦点。对于 I 级和 II 级的眼眶侵犯的肿瘤应该尝试保留眼球的治疗。但是也不能因为盲目进行器官功能保护而以严重损失患者的生存作为代价, 需结合外科医师和放疗医师能力综合决策。对于肿瘤广泛侵犯眶周肌肉, 眼球和眶尖甚至颅内侵犯且出现明显的临床症状如视力下降和眼球活动受限等则是眶清除术的适应证^[34]。

燕丽等^[35]回顾性分析 40 例累及眼眶的鼻腔鼻窦鳞癌患者的临床资料发现, 手术联合放疗保存眼球的综合治疗模式 5 年总生存率可达到 62.5%。术前放疗和术后放疗的平均剂量分别为 65.4 Gy 和

67.8 Gy, 单纯放化疗的放疗平均剂量高达 68.8 Gy, 并由此推测本组患者具有较高的生存率可能与放疗剂量提高有关。来自同一中心的 93 例累及眼眶的鼻腔鼻窦鳞癌的研究, I、II 和 III 级眶侵犯患者 5 年总生存率分别为 85.2%、53.3% 和 33.8%, 行眶保留手术联合术后放化疗与眶切除辅助放化疗 5 年总生存率分别为 63.0% 和 57.1%, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 值得一提的是 92.3% 侵犯眼眶的患者都保留眼球^[36]。Li 等^[37]回顾性分析单中心 14 年期间嗅神经母细胞肿瘤累及眼眶的数据提示, 通过根治性放疗或者放疗联合手术所有患者都能保留眼球, 5 年总生存率和无进展生存率分别为 69.0% 和 57.7%。在联合放化疗和手术, 保眼球治疗并没有降低总生存率和局部控制率, 即使肿瘤侵犯眼外肌肉和眼球, 保眼球治疗仍然有价值。

术后针对肿瘤床和高危临床靶区的放疗剂量为 64~70 Gy, 低危临床靶区的放疗剂量为 50~60 Gy。对于鳞癌患者, 颈淋巴结阴性者需要针对颈淋巴结 I~III 区进行预防照射, 预防剂量为 50~54 Gy; 颈淋巴结阳性者则颈淋巴结 I~V 区都需要预防照射; 66% 的眼眶受累的患者可以保留眼球, 而且对于行眼眶切除术和眼眶保留的两组患者的局部控制率分别为 70% 和 74%, 因此建议应该有更多的病例进行保眼球治疗的尝试。

对于鼻腔鼻窦恶性肿瘤伴眼眶内累及者, 放疗医师和物理师在放疗计划制定和质控过程中, 对于眼球和视神经功能保留的意识也非常重要。随着放疗的进行, 若肿瘤体积退缩, 放疗计划的即时调整非常必要, 更为重要的是医师需要决策放疗计划调整的时机和程度。对于肿瘤膨胀压迫而侵入眼眶的患者, 肿瘤在接受一定剂量后可能会有明显的体积缩小, 甚至肿瘤退出眼眶, 这样的患者再程或者多程的计划更有价值。

2.2 化疗的价值

随着通过化疗降低鼻腔鼻窦肿瘤负荷的治疗策略来保留器官功能的尝试, 之后便有越来越多的研究讨论综合治疗在保留眼球治疗中的应用。陈南翔等^[38]报道通过诱导化疗联合同期放化疗治疗 T4b 期鼻腔鼻窦鳞癌, 3 年的总生存率和局部肿瘤控制率分别为 59.2% 和 80.2%, 其中 77.8% 的患者眼球保留。以多西他赛 + 氟尿嘧啶 + 顺铂为主的诱导化疗方案能够降低晚期鼻腔鼻窦的 T 分期, 为晚期鼻腔鼻窦恶性肿瘤提供保留眼球的机会^[39]。一项对 MEDLINE、PubMed、Cochrane library 和 EMBASE 等

数据库的 1 758 项研究的 meta 分析发现,以铂类为主的诱导化疗联合同期放疗降低眼眶剜除术的可能性^[40]。然而,有研究表明,诱导化疗与单纯放疗或术后放化疗比较,不能提高眼眶保存率^[41]。

化疗在鼻腔鼻窦治疗恶性肿瘤治疗过程中的作用逐渐被认可,尤其对于低分化和未分化肿瘤,通过诱导化疗的肿瘤退缩来指导后续治疗,未分化鼻腔鼻窦肿瘤,肿瘤诱导化疗敏感的患者同期放化疗生存获益甚至优于手术^[42]。对于一程诱导化疗肿瘤稳定甚至进展的病例需及早手术干预,肿瘤侵犯范围广泛,需要进行眶剜除术,因此可以把诱导化疗的反应作为选择治疗策略的一个参考^[30]。

3 展望与思考

头面部重要器官和神经分布复杂,因此头颈部肿瘤的治疗都有较高的挑战,个体化精细化治疗和精确放疗时代下,器官功能保护方兴未艾。靶向治疗、免疫治疗、细胞治疗和基因治疗相对于传统的治疗模式既是补充也有其独特的优势。针对某些肿瘤的特性,靶点药物或小分子抑制剂的研发与应用为肿瘤治疗提供新的思路。嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)为基础的 T 细胞治疗针对某些神经母细胞瘤已经开展早期临床试验,目前尚无 Rb 的临床前或临床疗效数据,相信在不久的将来 CAR-T 技术将会应用于 Rb 的治疗。Rb 的致病机制与肿瘤抑癌基因 Rb1 基因突变有关,可以利用基因编辑技术来控制逆转肿瘤在皮肤黑色素瘤中已经被广泛应用的程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)或细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂在葡萄膜黑色素瘤中并没有那么成功。因此,免疫治疗研究正在努力将其与不同的试剂或治疗方式结合起来,以期达到累积效应。

当然保留眼球的治疗过程中也有许多值得思考的问题:(1)不能片面追求器官保留而以损失患者生命为代价,肿瘤的治疗不彻底是失败的;(2)眼球保留,患者保留容貌,视力的保存和恢复的视觉功能才更有价值;(3)放化疗存在短期和长期的不良反应和并发症,需要思考如何调整序贯治疗方案,让患者在器官功能保留的同时有更高的生存和生活质量。因此,需要在肿瘤治疗前需要充分综合放疗科、肿瘤科、眼科、耳鼻喉科和

神经科多学科讨论的意见,做到真正个体化治疗,给患者最大的治疗福利。

参考文献:

- [1] 张 娅,王明刚.面部基底细胞癌较小手术切缘下阳性率及复发率的 Meta 分析[J].实用医学杂志,2017,33(12):2049-2052.
- [2] Sun M, Wu A, Figueira E, et al. Management of periorbital basal cell carcinoma with orbital invasion[J]. Future Oncol, 2015, 11(22):3003-3010.
- [3] Borroni D, Parekh M, Rocha De Lossada C, et al. Basal cell carcinoma of the eyelid[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33(3):947.
- [4] Eiger-Moscovich M, Reich E, Tauber G, et al. Efficacy of vismodegib for the treatment of orbital and advanced periocular basal cell carcinoma[J]. Am J Ophthalmol, 2019, 207:62-70.
- [5] Shields C, Jorge R, Say EA, et al. Unilateral retinoblastoma managed with intravenous chemotherapy versus intra-arterial chemotherapy. Outcomes based on the international classification of retinoblastoma[J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2016, 5(2):97-103.
- [6] Rao R, Honavar S. Retinoblastoma[J]. Indian J Pediatr, 2017, 84(12):937-944.
- [7] Manjandavida F, Honavar S, Reddy V, et al. Management and outcome of retinoblastoma with vitreous seeds[J]. Ophthalmology, 2014, 121(2):517-524.
- [8] 钱 江,薛 康.晚期视网膜细胞瘤可保眼治疗[J].中华眼科杂志,2016,52(10):728-732.
- [9] Kaliki S, Shields C. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer[J]. Eye (Lond), 2017, 31(2):241-257.
- [10] Mishra K, Daftari I. Proton therapy for the management of uveal melanoma and other ocular tumors[J]. Chin Clin Oncol, 2016, 5(4):50.
- [11] Jager M, Shields C, Cebulla C, et al. Uveal melanoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1):24.
- [12] Group COMS. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28[J]. Arch Ophthalmol, 2006, 124(12):1684-1693.
- [13] Schank T, Hassel J. Immunotherapies for the treatment of uveal melanoma—history and future[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(8):1-10.
- [14] Croce M, Ferrini S, Pfeffer U, et al. targeted therapy of uveal melanoma: recent failures and new perspectives[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(6):1-20.
- [15] Han J, Kim Y, Woo K, et al. Long-term outcomes of

- eye-sparing surgery for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018, 34(1):74-78.
- [16] Wolkow N, Jakobiec F, Lee H, et al. Long-term outcomes of globe-preserving surgery with proton beam radiation for adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland[J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 195:43-62.
- [17] Hung J, Wei YH, Huang C, et al. Survival outcomes of eye-sparing surgery for adenoid cystic carcinoma of lacrimal gland[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2019, 63(4):344-351.
- [18] Yang J, Zhou C, Wang Y, et al. Multimodal therapy in the management of lacrimal gland adenoid cystic carcinoma[J]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1):125.
- [19] Woo K, Kim Y, Sa H, et al. Current treatment of lacrimal gland carcinoma[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2016, 27(5):449-456.
- [20] Hindsø T, Esmaeli B, Holm F, et al. International multi-centre retrospective cohort study of ocular adnexal marginal zone B-cell lymphoma[J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(3):357-362.
- [21] Fasola C, Jones J, Huang D, et al. Low-dose radiation therapy (2 Gy × 2) in the treatment of orbital lymphoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(5):930-935.
- [22] Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri A. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):153-171.
- [23] Olsen T, Heegaard S. Orbital lymphoma[J]. *Surv Ophthalmol*, 2019, 64(1):45-66.
- [24] Olsen T, Holm F, Mikkelsen L, et al. Orbital lymphoma—an international multicenter retrospective study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 199:44-57.
- [25] Rasmussen P, Ralfkiaer E, Prause J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of the ocular adnexal region: a nation-based study[J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(2):163-169.
- [26] Song X, Wang J, Wang S, et al. Clinical analysis of 90 cases of malignant lacrimal sac tumor[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(7):1333-1338.
- [27] 李 骥, 王胜资, 徐格致. 难治性脉络膜血管瘤放疗最佳介入时机及其与疗效关系 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(1):13-16.
- [28] Agarwal A, Raghavan V, Rathnadevi R, et al. Treatment of circumscribed choroidal hemangioma using CyberKnife: A viable alternative[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(5):704-706.
- [29] 宁 健, 穆晓峰, 赵水喜, 等. 伽玛刀治疗 22 例原发视神经鞘脑膜瘤的疗效分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(12):1121-1124.
- [30] Turri-Zanoni M, Lambertoni A, Margherini S, et al. Multidisciplinary treatment algorithm for the management of sinonasal cancers with orbital invasion: A retrospective study[J]. *Head Neck*, 2019, 41(8):2777-2788.
- [31] 徐雅娟, 刘文书. 上颌窦癌 100 例临床分析 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2000, 14(2):116-117.
- [32] Hoffman G, Jefferson N, Reid C, et al. Orbital exenteration to manage infiltrative sinonasal, orbital adnexal, and cutaneous malignancies provides acceptable survival outcomes: An institutional review, literature review, and meta-analysis[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 74(3):631-643.
- [33] Sakashita T, Hayashi R, Homma A, et al. Multi-institutional retrospective study for the evaluation of ocular function-preservation rates in maxillary sinus squamous cell carcinomas with orbital invasion[J]. *Head Neck*, 2015, 37(4):537-542.
- [34] Vartanian J, Toledo RN, Bueno T, et al. Orbital exenteration for sinonasal malignancies: indications, rehabilitation and oncologic outcomes [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 26(2):122-126.
- [35] 燕 丽, 王胜资, 田 殊, 等. 累及眼眶的鼻腔鼻窦鳞癌 (SNSCC) 综合治疗的预后分析 [J]. *复旦学报: 医学版*, 2019, 46(2):232-237.
- [36] Li R, Tian S, Zhu Y, et al. Management of orbital invasion in sinonasal squamous cell carcinoma: 15 years' experience[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(2):243-255.
- [37] Li R, Tian S, Zhu Y, et al. Management of orbital invasion in esthesioneuroblastoma: 14 years' experience [J]. *Radiat Oncol*, 2019, 14(1):107.
- [38] 陈南翔, 张欣欣, 陈 雷, 等. 综合治疗保护 T4b 期鼻腔鼻窦鳞状细胞癌患者眼器官的临床分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(7):497-503.
- [39] Ock C, Keam B, Kim T, et al. Induction chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma of the paranasal sinus and nasal cavity: a role in organ preservation [J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31(3):570-578.
- [40] Khoury T, Jang D, Carrau R, et al. Role of induction chemotherapy in sinonasal malignancies: a systematic review [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019, 9(2):212-219.
- [41] Kim G, Chang S, Lee S, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiation for inoperable carcinoma of the maxillary antrum: a matched-control study [J]. *Am J Clin Oncol*, 2000, 23(3):301-308.
- [42] Amit M, Abdelmeguid A, Watcherpon T, et al. Induction chemotherapy response as a guide for treatment optimization in sinonasal undifferentiated carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(6):504-512.