

# 抗 VEGF 治疗在儿童眼底病中的应用

尹 玥, 陈 宜, 王志军

引用: 尹玥, 陈宜, 王志军. 抗 VEGF 治疗在儿童眼底病中的应用. 国际眼科杂志 2021;21(1):85-88

作者单位: (100029) 中国北京市, 中日友好医院眼科

作者简介: 尹玥, 女, 博士, 住院医师, 研究方向: 眼整形、眼底病。

通讯作者: 王志军, 硕士, 主任医师, 博士研究生导师, 眼科主任,

研究方向: 眼外伤、眼底病. wangzhijuncj@sina.com

收稿日期: 2020-02-20 修回日期: 2020-11-26

## 摘要

血管内皮生长因子 (VEGF) 是胚胎时期眼球发育过程中血管形成的关键介质, 也是在多种眼科疾病中引起视网膜新生血管形成和血管通透性改变的重要因子。随着抗 VEGF 治疗在成人的应用逐渐成熟, 越来越多的研究关注于抗 VEGF 治疗在儿童眼底病的应用, 包括早产儿视网膜病变 (ROP)、Coats 病、家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (FEVR)、色素失禁症相关视网膜病变、镰状细胞视网膜病、视网膜母细胞瘤及各种病因引起的脉络膜新生血管等。本文将对抗 VEGF 在这些眼底病中的应用现状作一综述。

**关键词:** 抗血管内皮生长因子; 早产儿视网膜病变; Coats 病; 家族性渗出性玻璃体视网膜病变; 色素失禁症; 镰状细胞视网膜病; 视网膜母细胞瘤

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.1.17

## Anti-VEGF therapy in pediatric retinal and choroidal disease

Yue Yin, Yi Chen, Zhi-Jun Wang

Department of Ophthalmology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

**Correspondence to:** Zhi-Jun Wang. Department of Ophthalmology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China. wangzhijuncj@sina.com

Received: 2020-02-20 Accepted: 2020-11-26

## Abstract

• Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a key factor of the angiogenesis during embryonic period, and it is also an important mediator of the pathological neovascularization and vascular permeability in various ophthalmic diseases. With the increasing use of anti-VEGF therapy in adults, more and more clinical studies are focused on the application of anti-VEGF therapy in pediatric retinal and choroidal diseases, including retinopathy of prematurity, Coats disease, familial exudative vitreoretinopathy, incontinent pigmented related retinopathy, sickle cell retinopathy,

retinoblastoma and choroidal neovascularization caused by various causes. In this article, the application of anti-VEGF therapy in these pediatric retinal and choroidal diseases was reviewed.

• **KEYWORDS:** anti-VEGF; retinopathy of prematurity; Coats disease; familial exudative vitreoretinopathy; incontinent pigment; sickle cell retinopathy; retinoblastoma

**Citation:** Yin Y, Chen Y, Wang ZJ. Anti-VEGF therapy in pediatric retinal and choroidal disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(1):85-88

## 0 引言

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是胚胎时期眼球发育过程中血管形成的关键介质, 也是在多种儿童视网膜和脉络膜疾病中引起视网膜新生血管形成和血管通透性改变的重要因子<sup>[1-3]</sup>。

目前, 抗血管内皮生长因子药物包括贝伐珠单抗、雷珠单抗、派加他尼、阿柏西普、康柏西普。尽管迄今为止, 除雷珠单抗被欧盟批准应用于治疗早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 之外, 其他药物均未被批准用于儿童眼内, 但许多研究者已经对这些药物在 ROP 等儿童眼底病变中的超适应证使用进行了评估, 其中贝伐珠单抗和雷珠单抗是较常用的药物。

## 1 抗 VEGF 治疗在儿童眼底疾病的应用

**1.1 ROP** ROP 是一种视网膜血管增殖性异常, 它是世界上造成儿童眼盲的主要原因之一<sup>[4]</sup>。临床上用病变部位 (I~III 区) 和程度 (1~5 期) 来描述 ROP 眼底病变的情况, 并作为选择治疗时机和方式的依据。在 ROP 病情进展过程中, 有一段短暂时间窗可予以有效的治疗以得到较好的预后。早先认为, 出现阈值病变才需要进行治疗 (阈值病变: I 区和 II 区, 3 期伴有附加病变的 ROP 连续出现 5 个钟点或间断出现 8 个钟点)<sup>[5]</sup>。2003 年 ETROP (Early Treatment For Retinopathy of Prematurity) 研究组提出早期治疗高风险阈值前病变可以得到更好的预后, 高风险阈值前病变即 1 型 ROP: I 区任何伴有附加病变的 ROP; I 区, 3 期或不伴附加病变; II 区, 2 或 3 期伴有附加病变<sup>[6]</sup>。此后, 越来越多研究者认为出现 1 型 ROP 是治疗的时机。此外, 除了典型的病变, ROP 还有一种特殊类型: 急进性后部 ROP (aggressive posterior retinopathy of prematurity, AP-ROP), 以病变位于后极部、附加病变明显且病情进展迅速为典型特征。由于 AP-ROP 的发展不按顺序分阶段进行, 无法用典型的分区分期来描述, 因此一旦出现 AP-ROP 即需要及时进行治疗。

ROP 的传统治疗方法是激光或冷冻消融视网膜无血管区。后续研究发现 ROP 的病理发生血管闭塞和血管增殖两个阶段<sup>[7]</sup>。第一阶段由于出生后子宫外的高氧环境

以及吸氧,眼内处于相对高氧的环境,VEGF水平是降低的。第二阶段是ROP的高发时期,由于神经视网膜的发育,代谢需求日益增长,造成视网膜的缺氧,VEGF水平快速增长,引起血管化与未血管化视网膜分界处出现病变,包括视网膜新生血管形成、牵拉性视网膜脱离,及后极部血管的扩张和扭曲。由此可见,在血管增殖阶段进行抗VEGF治疗也是一种治疗选择。

抗VEGF在ROP治疗中的应用方法可总结为以下几种:(1)单纯玻璃体腔注射抗VEGF药物可作为1型ROP及AP-ROP的首选治疗。BEAT-ROP(Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity)研究将单纯注射贝伐珠单抗与传统激光治疗方法相比较,纳入了I区3期或II区后极部附加病变,比较了两种治疗方法在矫正胎龄54周前出现需要治疗的复发病变的概率,结果显示注射贝伐珠单抗有更低的复发率<sup>[8]</sup>。Karkhaneh等<sup>[9]</sup>(2016)和O'Keeffe等<sup>[10]</sup>(2016)的随机对照试验也比较了单纯玻璃体腔注射贝伐珠单抗与激光治疗1型ROP的效果,进一步证实了单纯注射贝伐珠单抗的有效性。2019年RAINBOW(Ranibizumab Compared With Laser Therapy for the Treatment of Infants Born Prematurely With Retinopathy of Prematurity)课题组发表了他们的临床试验结果,对比了单纯注射0.2、0.1mg雷珠单抗和激光治疗1型ROP术前病变及APROP的效果,结果肯定了玻璃体腔内单次注射0.2mg雷珠单抗治疗ROP的疗效<sup>[11]</sup>。(2)玻璃体腔注射抗VEGF药物可作为激光或冷冻的联合治疗或激光失败后的补救治疗<sup>[12-13]</sup>。(3)玻璃体腔注射抗VEGF药物可用于4、5期ROP玻璃体切除术前的辅助治疗。血管活动是4、5期视网膜脱离手术失败的主要危险因素之一。术前1wk玻璃体腔注射抗VEGF可降低ROP的新生血管活性,允许术者对血管不活跃或“安静的眼睛”进行手术。这可能有助于在其中一些病例中获得更好的结果,包括更短的手术时间、更高的晶状体保存率、更高的解剖复位率,以及可能更好的视力结果<sup>[14]</sup>。

**1.2 Coats病** Coats病是一种以视网膜毛细血管扩张和渗出为特征的特发性渗出性视网膜病变。由于渗出性视网膜脱离,可导致严重的视力下降。严重时,视网膜出现无灌注区,视网膜缺血导致新生血管性青光眼,可导致眼球疼痛及视力丧失,甚至需要眼球摘除<sup>[15]</sup>。Coats病的主要治疗方法包括用激光或冷冻疗法消融渗漏血管,目的是阻止渗出,使视网膜下液体、水肿和渗出物吸收。手术方法包括玻璃体切除术、巩膜引流术和巩膜扣带术被用来治疗视网膜脱离。尽管予以积极的治疗,Coats病的预后仍不乐观<sup>[16]</sup>。为了寻求更好的治疗方法,一些研究提出了Coats病的发病机制和病理过程。他们发现,Coats病患者的眼内VEGF水平升高,巨噬细胞和异常血管内皮细胞上存在VEGF-2受体<sup>[17]</sup>。玻璃体腔注射抗VEGF药物后VEGF水平明显下降。因此,抗VEGF被认为是治疗Coats病的一种辅助疗法。Venkatesh等<sup>[18]</sup>首先描述了激光消融前使用玻璃体腔注射贝伐珠单抗的情况。该研究的作者发现,通过注射贝伐珠单抗可减少随后激光消融病灶过程中所需要的能量,最终减轻黄斑水肿和渗出。国内外其他一些已发表的研究也证实了注射贝伐珠单抗作为辅助治疗的疗效<sup>[19-21]</sup>。

**1.3 家族性渗出性玻璃体视网膜病变** 家族性渗出性玻

璃体视网膜病变(familial exudative vitreoretinopathy, FEVR)是一种遗传性视网膜疾病,表现为周围血管缺血、黄斑拖拽、颞侧放射状视网膜皱褶、视网膜新生血管、视网膜前玻璃体组织、玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离和视网膜下渗出<sup>[22]</sup>。早期FEVR的治疗包括周围无血管视网膜的激光消融,尽管如此,高达47%患者仍需要进行视网膜脱离手术<sup>[23]</sup>。虽然FEVR的确切病因尚不清楚,但它与Wnt受体B连环蛋白途径的异常有关,当它失调时,它会导致VEGF的上调<sup>[24]</sup>。这使得研究者们越来越关注抗VEGF药物作为FEVR的治疗可行性。一项多中心回顾性病例研究,观察18岁以下FEVR患者接受贝伐珠单抗注射治疗,随访12mo,平均视力从基线时的20/200提高到随访12mo时的20/138( $P>0.05$ )。平均中央黄斑厚度从基线时的356 $\mu\text{m}$ 下降到6mo时的239 $\mu\text{m}$ 。虽然视力提高没有统计学差异,但是解剖上的好转证明了抗VEGF治疗的有效性<sup>[3]</sup>。

**1.4 色素失禁症相关视网膜病变** 色素失禁症(incontinentia pigmenti, IP)是一种罕见的X性连锁显性遗传性疾病,35%~77%患者存在眼部病变。IP相关视网膜病变与ROP类似,多表现为视网膜血管异常,如无血管区、血管迂曲扩张、血管闭塞、新生血管形成等,晚期可表现为视网膜增生牵拉视网膜脱离、渗出性玻璃体视网膜脱离、视神经萎缩等。临床上根据眼部病情目前常采用激光光凝、冷冻、玻璃体切除术治疗<sup>[25-26]</sup>。王雪等<sup>[25]</sup>报道了5例IP患儿,眼部出现视网膜前出血(6眼)、视网膜新生血管(5眼)、视网膜脱离(2眼)、无血管区(8眼)等表现,予以雷珠单抗或康柏西普注射,根据眼底情况选择单独抗VEGF治疗,或者联合激光、冷冻或玻璃体切割手术,良好地控制了病情的发展。其他一些病例报告也为抗VEGF药物的有效性提供了临床证据,证明在IP继发的视网膜病变患者,玻璃体腔内注射抗VEGF药物可以作为一种治疗选择<sup>[26-27]</sup>。

**1.5 镰状细胞视网膜病** 镰状细胞病(sickle cell disease, SCD)是常见的遗传性血液病。镰状细胞视网膜病(sickle cell retinopathy, SCR)的特征是周围视网膜血管阻塞,导致视网膜缺血和增殖性视网膜病变的发展。增殖性视网膜病变的并发症,如玻璃体出血和视网膜脱离,是SCR患者视力丧失的最常见原因<sup>[28]</sup>。SCR的治疗目标是防止视网膜缺血、梗死和随后的新生血管形成的并发症。在应用抗VEGF药物之前,外周激光消融被用于预防增殖性视网膜病变<sup>[29]</sup>。合理及时地应用抗VEGF药物,有助于新生血管的消退,预防玻璃体出血,并且有利于充分的激光治疗。有报道应用玻璃体腔注射贝伐珠单抗治疗SCR患者,术后1mo视力恢复,玻璃体积血吸收,视网膜新生血管消退,治疗效果显著<sup>[30]</sup>。

**1.6 视网膜母细胞瘤** 视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是儿童眼部最常见的原发性恶性肿瘤。幸运的是,RB是一种可治疗的恶性肿瘤,如果诊断得足够早,它是可以治愈的<sup>[31]</sup>。肿瘤生长和扩张需要血管生成,已有研究报道发现RB患者VEGF水平显著升高<sup>[32-33]</sup>。因此,抗VEGF在理论上对RB患者的治疗有一定作用。然而,目前抗VEGF并不是标准治疗方案的一部分。临床前研究表明,贝伐珠单抗中和VEGF可通过阻断细胞外信号调节激酶途径抑制RB细胞的分化<sup>[34]</sup>。此外,在体外试验中贝伐珠单抗已被证实能影响RB细胞的生长和分化。由于

单用贝伐珠单抗不能完全抑制 RB 的血管生成和肿瘤生长,最近的进一步研究发现,卡铂和贝伐珠单抗联合应用对晚期 RB 有更强的抗肿瘤作用<sup>[33]</sup>。尽管这种治疗策略可能在 RB 的临床治疗中发挥作用,但需要更多的研究和证据来规范 RB 患者的抗 VEGF 治疗。

**1.7 脉络膜新生血管** 脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 是儿童视力下降的一个罕见但重要的原因,最常见的是继发于感染或炎症和 Best's 病。治疗方法根据 CNV 的位置,包括激光光凝、光动力学治疗、手术切除或经瞳孔热疗<sup>[35]</sup>。随着抗 VEGF 在成人 CNV 治疗中的成熟应用,临床上开始对尝试使用这些药物治疗儿童 CNV。2007 年首先报道了贝伐珠单抗治疗儿童 CNV 的病例,1 例 12 岁男性 CNV 病理性近视,两眼分别行玻璃体腔贝伐珠单抗注射,间隔 1wk。荧光素血管造影渗漏和光学相干断层扫描 (OCT) 黄斑厚度均在 2wk 内减少,右眼视力提高,左眼视力稳定<sup>[36]</sup>。之后,许多病例报告发表了成功使用贝伐珠单抗治疗 CNV 的经验,包括外伤<sup>[37]</sup>、成骨不全<sup>[38]</sup>、特发性颅内高压<sup>[39]</sup>、弓形虫感染<sup>[40]</sup>、脉络膜骨瘤<sup>[41]</sup>、Bests 病<sup>[42]</sup>、猫抓病<sup>[43]</sup>、视神经和视网膜脉络膜缺损<sup>[44]</sup>、视网膜错构瘤<sup>[45]</sup>等。

## 2 注射方法和剂量

儿童玻璃体腔注射技术与成人眼睛的有很大不同,在注射之前,要考虑合适的注射部位、针的规格、注射角度等<sup>[46]</sup>。手术医生需要熟悉操作技术和儿童眼部的解剖特点,以避免损坏晶状体或视网膜,因为早产儿的眼球小、晶状体较大,而且新生儿睫状体平坦部尚未发育良好。

目前,除了少量关于 ROP 患儿使用抗 VEGF 药物的剂量的研究外,没有任何关于儿童注射抗 VEGF 最佳剂量的结论。大多数研究使用成人一半的剂量,贝伐珠单抗 0.625mg/0.025mL、雷珠单抗 0.25mg/0.025mL。一些研究发现更低剂量也可以达到治疗效果。进一步研究药物的最佳剂量,有助于今后为患者的剂量选择提供适当的指导<sup>[47-48]</sup>。

## 3 抗 VEGF 治疗的优点

对于前文提到的疾病,激光光凝是应用最广泛的治疗方法。与激光光凝相比,抗 VEGF 治疗有几个优势:(1)激光光凝消融周边视网膜病变或无血管区,只抑制视网膜中 VEGF 的产生,而抗 VEGF 药物能够直接中和玻璃体液中的 VEGF,因此,可能比激光光凝有更快的反应<sup>[6]</sup>。(2)大多数激光光凝需要在全身麻醉下插管进行,操作需要更长的时间。相反,抗 VEGF 注射需要的时间短,操作简单,无需插管,更容易、更安全。(3)对于屈光介质混浊或瞳孔扩张不良的病例,仍可注射抗 VEGF 药物,而激光光凝难以进行。此外,在 ROP 治疗中,与激光治疗组相比,抗 VEGF 治疗更不易发生近视或高度近视<sup>[49]</sup>。(4)抗 VEGF 注射后,可避免激光光凝可能造成的永久性视野缺损。

## 4 抗 VEGF 治疗的并发症及局限性

与抗 VEGF 药物相关的可能眼部并发症包括白内障、眼内炎、玻璃体出血、视网膜前出血、短暂性血管鞘和视网膜脱离等<sup>[50-51]</sup>。虽然文献中的眼部并发症发生率较低,但这些并发症可能对视力造成相当大的损害,因此应密切监测这些患儿在玻璃体内注射抗 VEGF 药物后眼部情况。此外,在有明显增殖牵拉的情况下注射抗 VEGF 药物可能由于增殖组织的收缩而迅速发展为牵拉性视网膜脱离,因此因谨慎选择治疗的时机<sup>[52]</sup>。此外,许多研究提出经玻

璃体腔注射抗 VEGF 药物后,由于 VEGF 抑制,可能会出现系统性并发症<sup>[53]</sup>。虽然抗 VEGF 治疗在眼睛中有很好的耐受性,但还需要更多的研究来证实这些儿童使用后神经发育的长期安全性。

需要强调的是,在我国,所有抗 VEGF 药物均未被批准用于儿童眼内。因此,抗 VEGF 治疗在儿童这一特殊群体中的超适应证应用面临合法性及伦理方面的困境,治疗前应向患儿家长详细交代治疗的风险及预后,充分沟通后谨慎选择抗 VEGF 治疗。

## 参考文献

- 1 Sisk RA, Berrocal AM, Albin TA, *et al.* Bevacizumab for the treatment of pediatric retinal and choroidal diseases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41(6):582-592
- 2 Wykoff CC, Houston SK, Berrocal AM. Anti-vascular endothelial growth factor agents for pediatric retinal diseases. *Int Ophthalmol Clin* 2011;51(1):185-199
- 3 Henry CR, Sisk RA, Tzu JH, *et al.* Long-term follow-up of intravitreal bevacizumab for the treatment of pediatric retinal and choroidal diseases. *J AAPOS* 2015;19(6):541-548
- 4 Ludwig CA, Chen TA, Hernandez-Boussard T, *et al.* The Epidemiology of Retinopathy of Prematurity in the United States. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48(7):553-562
- 5 Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1988;106(4):471-479
- 6 Early Treatment For Retinopathy of Prematurity Cooperative G. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1684-1694
- 7 Hartnett ME, Penn JS. Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2012;367(26):2515-2526
- 8 Mintz-Hitner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, *et al.* Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364(7):603-615
- 9 Karkhaneh R, Khodabande A, Riazi-Eafahani M, *et al.* Efficacy of intravitreal bevacizumab for zone-II retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol* 2016;94(6):e417-420
- 10 O'Keeffe N, Murphy J, O'Keeffe M, *et al.* Bevacizumab compared with diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity: A 5 year follow up. *Ir Med J* 2016;109(2):355
- 11 Stahl A, Lepore D, Fielder A, *et al.* Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10208):1551-1559
- 12 Kara C, Hekimoglu E, Petricli IS, *et al.* Intravitreal bevacizumab as rescue therapy following treatment failure with laser photocoagulation in retinopathy of prematurity. *J Curr Ophthalmol* 2018;30(1):80-84
- 13 Autrata R, Krejcirova I, Senkova K, *et al.* Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(5):687-694
- 14 Xu Y, Zhang Q, Kang X, *et al.* Early vitreoretinal surgery on vascularly active stage 4 retinopathy of prematurity through the preoperative intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol* 2013;91(4):e304-310
- 15 Mulvihill A, Morris B. A population-based study of Coats disease in the United Kingdom II: investigation, treatment, and outcomes. *Eye (Lond)* 2010;24(12):1802-1807
- 16 Mrejen S, Metge F, Denion E, *et al.* Management of retinal detachment in Coats disease. Study of 15 cases. *Retina* 2008;28(3

Suppl): S26-32

17 He YG, Wang H, Zhao B, *et al.* Elevated vascular endothelial growth factor level in Coats' disease and possible therapeutic role of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248 (10): 1519-1521

18 Venkatesh P, Mandal S, Garg S. Management of Coats disease with bevacizumab in 2 patients. *Can J Ophthalmol* 2008;43(2):245-246

19 Huang YC, Lai CC, Wu WC. Integrating Scleral Buckling, Transscleral Drainage of Subretinal Fluid, Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor, and Laser Photocoagulation in Stage 3B Coats' Total Retinal Detachment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47(9):865-868

20 Sein J, Tzu JH, Murray TG, *et al.* Treatment of Coats' Disease With Combination Therapy of Intravitreal Bevacizumab, Laser Photocoagulation, and Sub-Tenon Corticosteroids. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47(5):443-449

21 Stanga PE, Jaberansari H, Bindra MS, *et al.* Transcleral Drainage of Subretinal Fluid, Anti-Vascular Endothelial Growth Factor, and Wide-Field Imaging-Guided Laser in Coats Exudative Retinal Detachment. *Retina* 2016;36(1):156-162

22 Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, *et al.* Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118 (10): 2070-2075

23 Fei P, Yang W, Zhang Q, *et al.* Surgical Management of Advanced Familial Exudative Vitreoretinopathy with Complications. *Retina* 2016;36(8):1480-1485

24 Van Raay TJ, Vetter ML. Wnt/frizzled signaling during vertebrate retinal development. *Dev Neurosci* 2004;26(5-6):352-358

25 王雪, 梁建宏. 色素失禁相关性视网膜病变5例的临床分析. *中华眼科杂志* 2017;55(4):294-301

26 Ho M, Yip WWK, Chan VCK, *et al.* Successful Treatment of Refractory Proliferative Retinopathy of Incontinentia Pigmenti by Intravitreal Ranibizumab as Adjunct Therapy in a 4-Year-Old Child. *Retin Cases Brief Rep* 2017;11(4):352-355

27 Ni Y, Huang X, Ruan L, *et al.* Intravitreal injection of ranibizumab in severe retinopathy of incontinentia pigmenti. *J AAPOS* 2018;22(4):325-327

28 Pahl DA, Green NS, Bhatia M, *et al.* New Ways to Detect Pediatric Sickle Cell Retinopathy: A Comprehensive Review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39(8):618-625

29 Myint KT, Sahoo S, Thein AW, *et al.* Laser therapy for retinopathy in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD010790

30 Shaikh S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of proliferative sickle retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2008;56(3):259

31 Luo C, Deng YP. Retinoblastoma: concerning its initiation and treatment. *Int J Ophthalmol* 2013;6(3):397-401

32 Zhang Q, Cheng Y, Huang L, *et al.* Inhibitory effect of carboplatin in combination with bevacizumab on human retinoblastoma in an in vitro and in vivo model. *Oncol Lett* 2017;14(5):5326-5332

33 Cheng Y, Zheng S, Pan CT, *et al.* Analysis of aqueous humor concentrations of cytokines in retinoblastoma. *PLoS One* 2017; 12 (5):e0177337

34 Heo JW, Kim JH, Cho CS, *et al.* Inhibitory activity of bevacizumab to differentiation of retinoblastoma cells. *PLoS One* 2012;7(3):e33456

35 Rishi P, Gupta A, Rishi E, *et al.* Choroidal neovascularization in 36 eyes of children and adolescents. *Eye (Lond)* 2013;27(10):1158-1168

36 Sundaram N, Uparkar M, Athale A, *et al.* Intravitreal bevacizumab (avastin) in a pediatric case of pathologic myopia. *Retin Cases Brief Rep* 2007;1(4):192-194

37 Piermarocchi S, Benetti E, Fracasso G. Intravitreal bevacizumab for posttraumatic choroidal neovascularization in a child. *J AAPOS* 2011;15(3):314-316

38 Rishi P, Rishi E, Venkatraman A. Intravitreal bevacizumab for treatment of choroidal neovascularization associated with osteogenesis imperfecta. *Indian J Ophthalmol* 2012;60(3):229-231

39 Belliveau MJ, Xing L, Almeida DR, *et al.* Peripapillary choroidal neovascular membrane in a teenage boy: presenting feature of idiopathic intracranial hypertension and resolution with intravitreal bevacizumab. *J Neuroophthalmol* 2013;33(1):48-50

40 Mathur G, George AE, Sen P. Paediatric choroidal neovascular membrane secondary to toxoplasmosis treated successfully with anti-vascular endothelial growth factor. *Oman J Ophthalmol* 2014;7(3):141-143

41 Khan MA, DeCroos FC, Storey PP, *et al.* Outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in the management of choroidal neovascularization associated with choroidal osteoma. *Retina* 2014;34(9):1750-1756

42 Hussain RN, Shahid FL, Empeslidis T, *et al.* Use of Intravitreal Bevacizumab in a 9-Year-Old Child with Choroidal Neovascularization Associated with Autosomal Recessive Bestrophinopathy. *Ophthalmic Genet* 2015;36(3):265-269

43 Lanza L, Viscogliosi F, Solimeo A, *et al.* Choroidal neovascularisation as an unusual ophthalmic manifestation of cat-scratch disease in an 8-year-old girl. *Int Ophthalmol* 2015;35(5):709-716

44 Grewal DS, Tran-Viet D, Vajzovic L, *et al.* Association of Pediatric Choroidal Neovascular Membranes at the Temporal Edge of Optic Nerve and Retinochoroidal Coloboma. *Am J Ophthalmol* 2017;174:104-112

45 Kohly RP, Muni RH, Kertes PJ, *et al.* Management of pediatric choroidal neovascular membranes with intravitreal anti-VEGF agents: a retrospective consecutive case series. *Can J Ophthalmol* 2011;46(1):46-50

46 Wu WC, Kuo HK, Yeh PT, *et al.* An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in taiwan. *Am J Ophthalmol* 2013;155(1):150-158

47 Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, *et al.* Assessment of Lower Doses of Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: A Phase I Dosing Study. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(6):654-656

48 Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, *et al.* Short-term Outcomes After Very Low-Dose Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(6):698-701

49 Roohipoor R, Karkhaneh R, Riazi-Esfahani M, *et al.* Comparison of Intravitreal Bevacizumab and Laser Photocoagulation in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmol Retina* 2018;2(9):942-948

50 Wu WC, Yeh PT, Chen SN, *et al.* Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in taiwan. *Ophthalmology* 2011;118(1):176-183

51 Wang J, Xiang D. Early clinical characteristics of bacterial endophthalmitis in retinopathy of prematurity after intravitreal bevacizumab injection: A case report. *Exp Ther Med* 2017;13(6):3563-3566

52 Yonekawa Y, Wu WC, Nitulescu CE, *et al.* Progressive Retinal Detachment in Infants with Retinopathy of Prematurity Treated with Intravitreal Bevacizumab or Ranibizumab. *Retina* 2018;38(6):1079-1083

53 Wu WC, Shih CP, Lien R, *et al.* Serum Vascular Endothelial Growth Factor after Bevacizumab or Ranibizumab Treatment for Retinopathy of Prematurity. *Retina* 2017;37(4):694-701