

急性进展性后部型早产儿视网膜病变的治疗研究进展

田春柳¹, 张娟美², 张丹¹, 季亚男¹, 张琳琳¹, 赵军²

引用: 田春柳, 张娟美, 张丹, 等. 急性进展性后部型早产儿视网膜病变的治疗研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(1):83-86

作者单位:¹(266000) 中国山东省青岛市, 青岛大学医学部;
²(276000) 中国山东省临沂市, 青岛大学医学部第十一临床医学院 临沂市人民医院

作者简介: 田春柳, 青岛大学在读硕士研究生, 研究方向: 白内障。

通讯作者: 赵军, 毕业于广西医科大学, 硕士研究生, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 白内障. zhaojuny@ sina.com

收稿日期: 2019-05-23 修回日期: 2019-11-27

摘要

急性进展性后部型早产儿视网膜病变 (aggressive posterior retinopathy of prematurity, AP-ROP) 是一种少见且进展很快的严重性早产儿视网膜病变, 可不遵循 1~3 期的经典病程, 而迅速进展为 5 期病变, 最终导致不可逆的视力丧失。目前常用的治疗方式有激光光凝、玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子 (VEGF)、玻璃体切除术。本文将从以上三个方面入手, 对 AP-ROP 的治疗方式进行综述。

关键词: 急性进展性后部型早产儿视网膜病变; 抗血管内皮生长因子; 激光治疗; 玻璃体切除术

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.19

Recent treatment advances in aggressive posterior retinopathy of prematurity

Chun-Liu Tian¹, Juan-Mei Zhang², Dan Zhang¹,
Ya-Nan Ji¹, Lin-Lin Zhang¹, Jun Zhao²

¹Qingdao University School of Medicine, Qingdao 266000, Shandong Province, China; ²Linyi People's Hospital; the Eleventh Clinical Medical School, Qingdao University School of Medicine, Linyi 276000, Shandong Province, China

Correspondence to: Jun Zhao. Linyi People's Hospital; the Eleventh Clinical Medical School, Qingdao University School of Medicine, Linyi 276000, Shandong Province, China. zhaojuny@ sina.com

Received: 2019-05-23 Accepted: 2019-11-27

Abstract

• The most severe form of rapidly progressing posterior retinopathy of prematurity (ROP) is aggressive posterior retinopathy of prematurity (AP-ROP). It is a rare disease, usually progresses to stage 5 without through the classic stage 1-3, eventually leading to irreversible loss of vision. The therapeutic approaches mainly include laser photocoagulation, intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs and vitrectomy.

In this article, we reviewed the above advances of AP-ROP treatment.

• **KEYWORDS:** aggressive posterior retinopathy of prematurity; anti-VEGF; laser photocoagulation; vitrectomy

Citation: Tian CL, Zhang JM, Zhang D, et al. Recent treatment advances in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(1):83-86

0 引言

急性进展性后部型早产儿视网膜病变 (aggressive posterior retinopathy of prematurity, AP-ROP) 是一种少见且进展很快的严重早产儿视网膜病变, 过去曾被称为“2 型 ROP”和“暴发性病变”^[1]。AP-ROP 可不遵循 1~3 期的经典病程, 而迅速进展为 5 期病变^[2], 最终导致不可逆的视力丧失。近年来, 随着新生儿重症监护的改善, 极低出生体重质量儿的存活率增加, AP-ROP 的发病率不断上升^[3], 如何更好地治疗、阻止疾病进展, 是当前国内外密切研究的一方面。现就 AP-ROP 治疗在激光光凝术、抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物治疗、玻璃体切除术三个方面联合国内外最新研究进展作一综述。

1 AP-ROP 的病因及流行病学

AP-ROP 是一种严重的 ROP, 发病率占 2.5%^[4]。其发病机制并不完全明确, 目前的研究显示, 主要是与出生胎龄小、出生体重低、全身炎症、严重感染、氧疗及相关并发症 (如呼吸窘迫综合征、视网膜出血等) 有关^[4], 输血史和呼吸暂停是 AP-ROP 的独立危险因素^[5]。而更大的矫正胎龄、较低的中性粒细胞计数是 AP-ROP 发生牵拉性视网膜脱离的危险因素^[6]。

Lundgren 等^[7] 研究发现, 相比于轻度 ROP 的婴儿, AP-ROP 婴儿在出生后更容易发生感染和血小板减少症。低血小板计数与 AP-ROP 有关, 血小板计数 < 100000/μL 与疾病严重性有关, 原因可能是体内血小板计数低的早产儿, 缺乏清除过量血管内皮生长因子 A 的功能^[8]。而 Ahn 等^[4] 在去除早产作为混淆因素的影响后, 并未发现血小板减少症和平均血小板计数与 AP-ROP 发展的任何统计学关联。因此, 需要进一步研究来阐明低血小板计数和 AP-ROP 之间的确切关系。

2 AP-ROP 的解剖特征及病理改变

AP-ROP 的特征是在极小的视网膜区域 (I 区和 II 区后部) 中, 出现视网膜血管的进行性病变, 包括快速、模糊的进展性新生血管形成和血管扩张和迂曲 (附加病变)^[1-2]。血管化和非血管化视网膜的交界处有扁平的新生血管网形成^[1]。血管短路不仅发生于视网膜有血管和无血管交界处, 也可发生于视网膜内^[9]。AP-ROP 患眼常以血管发育异常或眼底出血为主要特点, 可无典型 ROP 的分界线及嵴改变^[2]。在所有四个象限中, 后极血管的弯

曲程度与视网膜外血管扩散(EFP)不成比例^[10],小动脉和小静脉很难区分^[2]。同时,后极部玻璃体代谢紊乱,导致玻璃体渗出和增殖^[11]。而玻璃体的生化失衡程度与疾病分期(取决于视网膜脱离的类型和范围)直接相关,从而加重病程,预后恶化。

3 AP-ROP 的治疗

3.1 激光治疗 激光治疗是指通过对嵴至锯齿缘的视网膜无血管区进行激光光凝,减少嵴前视网膜对氧的需求量,从而抑制机体 VEGF 及新生血管的生成,有效阻止疾病进展,提高患儿视力。激光治疗的范围与复发相关,只针对无血管区的激光治疗更容易复发^[12];融合的激光光凝术可以最大化 AP-ROP 的光凝疗效。国内应用的激光能量多在 100~500mV,光斑灰白色为宜,持续时间多在 0.2~0.3s 左右^[13-15]。Vinekar 等^[16]将 AP-ROP 患眼分为两组,A 组给予单次激光光凝,覆盖无血管区及新生血管下方的无血管区视网膜,B 组分两阶段行激光光凝,第一次光凝视网膜无血管区直至新生血管的外围,而第二次激光治疗则选择在 7d 后新生血管复合物收缩,暴露出复发的无血管床时,结果表明两阶段激光治疗较单次激光治疗出血更少且没有纤维增殖。

Gunn 等^[17]回顾性分析了 15 只接受二极管激光全视网膜光凝术的 AP-ROP 患眼,结果显示常规激光治疗的 AP-ROP 患眼结构良好,但视力结果较差。Nicoara 等^[18]观察二极管激光治疗 7a 后的 ROP 结果,AP-ROP 组的成功率仅为 54.16%,而非 AP-ROP 组为 94.11%。行相同激光治疗的 AP-ROP 和非 AP-ROP 组相比,前者预后差得多。

虽然激光治疗能够对新生血管进行有效抑制,但经激光光凝治疗的视网膜变为瘢痕组织,引起视野丧失,也增加近视、斜视等远期副作用的风险。部分激光光凝术治疗后的 AP-ROP 患者可出现少见的前段缺血的并发症^[19],严重者可能会发展为永久性白内障并需要进一步手术。Chandra 等^[20]报道了 1 例 AP-ROP 患儿,经激光光凝后病变成功消退,但最终因巨大的视网膜裂孔而发展成闭合漏斗状视网膜脱离,丧失了手术治疗的机会。严重的早产儿视网膜病变的成功消退并不代表能够预防将来的并发症,因此,即使大多数治疗成功的患儿已经具有良好的解剖和视觉效果,但是也有必要进行长期随访。

3.2 抗 VEGF 药物 近年来研究的抗 VEGF 药物主要有贝伐单抗、雷珠单抗、康柏西普。抗 VEGF 是目前认为抑制新生血管形成最有前途的治疗措施,其在 ROP 中的应用不断增加^[21]。与激光光凝相比,抗 VEGF 药物单一疗法可使视网膜外增殖消退以及诱导视网膜内血管生成,同时没有视网膜组织瘢痕形成^[22],近视发生率降低,外周视野保存的更多。在玻璃体积血、玻璃体炎症等屈光间质混浊的情况下,抗 VEGF 药物治疗比激光治疗更有优势。且抗 VEGF 药物治疗采用的玻璃体腔药物注射术,操作简单且可重复,这使其受到越来越多的青睐。

抗 VEGF 药物注射作为单药治疗 ROP 是一种非常有效的治疗方式,Yetik 等^[23]报道了作为单一治疗方式的玻璃体腔注射贝伐单抗(IVB)可以消退 4 期之前的所有的 ROP 病变;Kara 等^[24]认为 IVB 也可以作为激光光凝失败后的补救治疗。Lin 等^[25]报道了玻璃体腔雷珠单抗注射(IVR)抢救 1 个 IVB 及激光光凝未能控制病情进展的极低体质量 AP-ROP 患者的案例。

虽然较低剂量贝伐单抗对 AP-ROP 患儿更安全,但这些患者可能需要额外的 IVB 或者激光光凝治疗^[26]。Sukgen 等^[27]研究证明 0.25mg 雷珠单抗对 AP-ROP 的消退和视网膜血管形成有效。雷珠单抗分子量小,半衰期短^[28],且能减轻免疫激活,导致全身性不良事件的风险较贝伐单抗低^[23]。Jin 等^[29]认为康柏西普与雷珠单抗均是治疗 ROP 的有效选择。

研究也报道了一些抗 VEGF 治疗的不足之处。AP-ROP 婴儿较其他 I 型 ROP 更不成熟,抗 VEGF 药物的一些长期的系统性副作用仍然未知。已有脉络膜缺血及脉络膜破裂的罕见并发症的报道^[17]。玻璃体腔注射术虽简单且易重复,但需保证较高的无菌条件。AP-ROP 眼的视网膜血管化在 IVR 后延迟完成,可能与抗 VEGF 药物减缓了血管形成过程,或者与再激活眼的血运重建速度慢相关^[27]。仍需要进一步的研究来评估在玻璃体腔抗 VEGF 药物注射治疗后,何时以及如何发生血管的形成。

采用雷珠单抗单药治疗的 AP-ROP 患儿,虽然短期效果良好,但复发率较高^[30]。且有研究表明 IVR 比 IVB 治疗的复发率高且复发快^[31]。抗 VEGF 药物不破坏无血管区视网膜,一旦药物从玻璃体腔消除,残余的无血管视网膜又开始产生新的 VEGF^[32],或可为之作出解释。Mintz-Hittner 等^[33]研究也强调了对于复发的识别与及时应对。然而,目前的眼科研究并未建立标准的随访建议。

一些研究比较了激光治疗与抗 VEGF 治疗的疗效,抗 VEGF 药物的疗效更显著。Nicoara 等^[34]调查了 IVB 治疗 AP-ROP 的恢复率(85.13%),高于其之前观察的二极管激光光凝术治疗 AP-ROP 的疗效(54.16%)。杨波等^[14]观察比较了两种治疗方式的首次治愈率,采取 IVR 对 AP-ROP 患儿可取得较好的疗效。Vanderveen 等^[22]报道对于 AP-ROP,抗 VEGF 药物治疗较激光治疗有明显的优势。相比于激光治疗,采用抗 VEGF 治疗的 AP-ROP 患者复发多且出现的时间晚^[21]。Barth 等^[28]报道,激光光凝术在疾病初始阶段更能促进视网膜的快速稳定,而抗 VEGF 药物注射后患眼的解剖发育要更理想,两者均是控制 AP-ROP 的有效措施。

3.3 激光与抗 VEGF 药物的联合治疗 目前,诸多医疗机构采用激光与抗 VEGF 药物相结合的治疗方式,并取得了可观的效果^[32,35-38]。Li 等^[35]对雷珠单抗治疗后复发的 AP-ROP 患者采用接近融合的激光光凝术,得到了积极的疗效。也有报道证明^[36],IVB 联合预防性激光治疗 ROP 的结构不良发生率较低。对于那些因经济负担等各种原因可能导致失访的婴儿来说,激光光凝术十分重要^[37]。对于依从性差的严重 ROP 患者,可采用 IVB 治疗延期激光治疗的方案^[32]。对玻璃体出血者行 IVR,既可提高眼底可见度,也有助于提高传统激光光凝治疗的可操作性。Xu 等^[38]研究表明 IVR 联合激光光凝治疗可有效治疗出血相关的 AP-ROP,无需额外的玻璃体视网膜手术,有助于患眼在治疗后保持更好的解剖结构。

3.4 玻璃体切除术 不论广泛激光光凝还是玻璃体腔抗 VEGF 药物注射,AP-ROP 患眼的预后并不理想^[28,36]。特别是胎龄小于 29.5 周、后极部 I 区病变以及激光治疗前存在视网膜前出血的 AP-ROP 患儿,更容易出现视网膜脱离^[39]。在晚期的 ROP 眼中,药物不能充分降低纤维组织的血管活性,在没有玻璃体切除术的情况下不能阻止牵拉性视网膜脱离的快速进展。另外,仍有少数诊断为

AP-ROP时已发生牵拉性视网膜脱离的患儿。玻璃体切除术是晚期ROP的主要治疗方式^[40]。

Nishina等^[41]称手术切除玻璃体可完全去除玻璃体前拉力并清除VEGF和其他的血管生长因子。其采用的眼底荧光血管造影检查也支持早期玻璃体切除术治疗AP-ROP的有效性,不仅可以预防纤维血管生成也可以迅速降低AP-ROP眼的血管活性。手术方式上,包括保留晶状体的闭合玻璃体切除术及切除晶状体的开放式玻璃体切除术,后者多在无法通过保留晶状体的玻璃体切除术来释放牵引力的情况下进行^[42],但操作复杂且并发症多。

Azuma等^[43]报道早期玻璃体手术可能对AP-ROP有益,但手术应该在纤维血管组织到达玻璃体基底之前进行,从而促进黄斑中心凹及良好的矫正视力的形成。对是否去除晶状体的问题,Azuma等^[43]认为去除晶状体有助于完全去除玻璃体以及眼内的VEGF,但仍需进一步的分析来确定手术方式的选择。

术前充足的光凝有助于解决术后视网膜毛细血管灌注不足和纤维牵拉复发的问题^[12]。也有报道称,玻璃体切除前注射贝伐单抗能有效减少活跃的新生血管,提高手术的成功率和术后患儿的视功能^[44]。结合患儿具体病情采用各种治疗手段相结合的治疗方式是目前各机构治疗AP-ROP的常用手段。

对于已经产生视网膜脱离的患儿,即使视网膜复位成功,也仍可能存在严重的视功能异常。因此,要保证患儿的定期随诊,及时给予治疗。

4 小结

关于AP-ROP治疗方法的研究在不断进步。目前,抗VEGF药物的应用日趋广泛,最近的研究报道表明其在阻止AP-ROP进展方面效果很好,没有像传统激光治疗那样引起解剖结构的破坏,并可快速重复进行。对早期发现的AP-ROP患儿,目前医疗机构常采用抗VEGF联合激光光凝的治疗方法,各种疗法可起到互补的作用,以最大限度提高治疗效率。而更长、更频繁的随访及长期副作用的未知性仍是抗VEGF药物广泛应用的明确障碍。在一些严重病例,玻璃体切除手术也表现了积极的作用。以上三种治疗方式是当前主要治疗AP-ROP的手段。目前,最佳治疗策略仍存在争议,早产儿视网膜病变的治疗方案应该从患儿病情出发,在尊重医学根据及尊重家长意见的前提下选择多方法联合的综合治疗体系。而如何更完善地结合运用各种治疗措施,减少当前治疗方法所带来的副作用,发现新的有效干预手段,提高AP-ROP患儿的生存质量,是仍然存在并需要进一步研究的问题。

参考文献

- 1 International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7):991-999
- 2 中国医师协会新生儿科医师分会.早产儿治疗用氧和视网膜病变防治指南(修订版).中华实用儿科临床杂志 2013;28(23):1835-1836
- 3 Quimson SK. Retinopathy of Prematurity: Pathogenesis and Current Treatment Options. *Neonatal Network* 2015;34(5):284-287
- 4 Ahn YJ, Hong KE, Yum HR, et al. Characteristic clinical features associated with aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2017;31(6):924-930
- 5 江静波,袁川,贺美华,等.急性后部型早产儿视网膜病的危险因素分析.实用医学杂志 2017;33(16):2697-2701

- 6 Tong Q, Yin H, Zhao M, et al. Outcomes and prognostic factors for aggressive posterior retinopathy of prematurity following initial treatment with intravitreal ranibizumab. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):150
- 7 Lundgren P, Lundberg L, Hellgren G, et al. Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Is Associated with Multiple Infectious Episodes and Thrombocytopenia. *Neonatology* 2017;111(1):79-85
- 8 Jensen AK, Ying GS, Huang J, et al. Thrombocytopenia and retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2011;15(5):447-450
- 9 中华医学会眼科学分会眼底病学组.中国早产儿视网膜病变筛查指南(2014年).中华眼科杂志 2014;50(12):933-935
- 10 Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(2):147
- 11 Amkhanitskaia LI, Sidorenko EI, Nikolaeva GV, et al. Buffering capacity of the vitreous body in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Vestn Oftalmol* 2014;130(3):32-34
- 12 Yokoi T, Yokoi T, Kobayashi Y, et al. Risk Factors for Recurrent Fibrovascular Proliferation in Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity After Early Vitreous Surgery. *Am J Ophthalmol* 2010;150(1):10-15
- 13 孙先桃,孙爽,王惠,等.激光光凝、玻璃体腔注射雷珠单抗治疗早产儿视网膜病变疗效观察.中华眼底病杂志 2015;31(1):14-17
- 14 杨波,金海鹰.两种手术方式治疗早产儿视网膜病变的疗效比较.临床眼科杂志 2015;23(4):315-318
- 15 许宇,张琦,季迅达,等.玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 联合激光光凝治疗急性后部型早产儿视网膜病变的疗效观察.中华眼底病杂志 2014;30(1):28-32
- 16 Vinekar A, Jayadev C, Mangalesh S, et al. Comparing the outcome of single versus multiple session laser photocoagulation of flat neovascularization in zone 1 aggressive posterior retinopathy of prematurity: a prospective randomized study. *Retina* 2015;35(10):2130-2136
- 17 Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Prevalence and outcomes of laser treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;42(5):459-465
- 18 Nicoara SD, Cristian C, Irimescu I, et al. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: outcomes after 7 years of treatment. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014;51(1):39-45
- 19 Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, et al. Aggressive posterior retinopathy of prematurity in infants \geq 1500 g birth weight. *Ind J Ophthalmol* 2014;62(2):254-257
- 20 Chandra P, Tewari R, Salunkhe N, et al. Giant Retinal Tear With Retinal Detachment in Regressed Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity Treated by Laser. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2017;54:e34-e6
- 21 Walz JM, Bemme S, Reichl S, et al. Treated cases of retinopathy of prematurity in Germany: 5-year data from the Retina.net ROP registry. *Ophthalmologie* 2018;115(6):476-488
- 22 Vanderveen DK, Melia M, Yang MB, et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Primary Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017;124(5):619-633
- 23 Yetik H, Gunay M, Sirop S, et al. Intravitreal bevacizumab monotherapy for type-1 prethreshold, threshold, and aggressive posterior retinopathy of prematurity - 27 month follow-up results from Turkey. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(10):1677-1683
- 24 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
- 25 Lin CJ, Chen SN, Hwang JF. Intravitreal ranibizumab as salvage therapy in an extremely low-birth-weight infant with rush type retinopathy of prematurity. *Oman J Ophthalmol* 2012;5(3):184-186
- 26 Diki S, Ceylan OM, Demirel S, et al. Which dose of bevacizumab is

more effective for the treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity: lower or higher dose? *Arq Bras Oftalmol* 2018; 81(1): 12-17

27 Sukgen EA, Kocluk Y. The vascularization process after intravitreal ranibizumab injections for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Arq Bras Oftalmol* 2017; 80(1): 30-34

28 Barth T, Hufendiek K, Helbig H, *et al.* Laser treatment or intravitreal VEGF inhibition for aggressive posterior retinopathy of prematurity? *Ophthalmologe* 2015; 112(6): 520-524

29 Jin E, Yin H, Li X, *et al.* Short-term outcomes after intravitreal injections of conbercept versus ranibizumab for the treatment of retinopathy of prematurity. *Retina* 2018; 38(8): 1595-1604

30 Arambulo O, Dib G, Iturralde J, *et al.* Analysis of the Recurrence of Plus Disease after Intravitreal Ranibizumab as a Primary Monotherapy for Severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmol Retina* 2018; 2(8): 858-863

31 Yi Z, Su Y, Zhou Y, *et al.* Effects of Intravitreal Ranibizumab in the Treatment of Retinopathy of Prematurity in Chinese Infants. *Curr Eye Res* 2016; 41(8): 1092-1097

32 Tandon M, Vishal MY, Kohli P, *et al.* Supplemental Laser for Eyes Treated with Bevacizumab Monotherapy in Severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmol Retina* 2018; 2(6): 623-628

33 Mintz-Hittner HA, Geloneck MM, Chuang AZ. Clinical Management of Recurrent Retinopathy of Prematurity after Intravitreal Bevacizumab Monotherapy. *Ophthalmology* 2016; 123(9): 1845-1855

34 Nicoară SD, Nascutzy C, Cristian C, *et al.* Outcomes and Prognostic Factors of Intravitreal Bevacizumab Monotherapy in Zone I Stage 3+ and Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 102582

35 Li XJ, Yang XP, Sun S, *et al.* Intravitreal Ranibizumab for Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity. *Chinese Med J* 2016; 129(23): 2879-2881

36 Garcia Gonzalez JM, Snyder L, Blair M, *et al.* Prophylactic peripheral laser and fluorescein angiography after bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2018; 38(4): 764-772

37 Fukushima Y, Fujino T, Kusaka S, *et al.* Favorable outcomes of adequate laser photocoagulation and salvage bevacizumab treatment for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2018; 11: 66-71

38 Xu Y, Kang X, Zhang Q, *et al.* Combination of Intravitreal Injection of Ranibizumab and Photocoagulation for the Treatment of Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity with Vitreous Hemorrhage. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 5029278

39 Sanghi G, Dogra MR, Katoch D, *et al.* Aggressive posterior retinopathy of prematurity: risk factors for retinal detachment despite confluent laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(1): 159-164

40 Yonekawa Y, Thomas BJ, Thanos A, *et al.* The cutting edge of retinopathy of prematurity care: Expanding the Boundaries of Diagnosis and Treatment. *Retina* 2017; 37(12): 2208-2225

41 Nishina S, Yokoi T, Yokoi T, *et al.* Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fundus fluorescein angiography. *Ophthalmology* 2009; 116(12): 2442-2447

42 Gadkari SS, Deshpande M. Variation in the vitreoretinal configuration of Stage 4 retinopathy of prematurity in photocoagulated and treatment naive eyes undergoing vitrectomy. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65(9): 846-852

43 Azuma N, Ito M, Yokoi T, *et al.* Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(10): 1309-1313

44 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 Ophthalmologica* 2013; 91(4): e304-310