

# 超选眼动脉化疗治疗视网膜母细胞瘤的临床观察

彭昌福,李俊杰,段国平

基金项目:长沙市科技计划民生科技支撑资金专项(No. K1106037-31)

作者单位:(410005)中国湖南省长沙市,湖南省人民医院眼科  
作者简介:彭昌福,毕业于中南大学湘雅医学院,硕士,副主任医师,研究方向:眼整形、眼眶病。

通讯作者:彭昌福. oculistpeng@yahoo.com

收稿日期:2013-07-23 修回日期:2013-11-11

## Clinical observation on superselective ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma

Chang-Fu Peng, Jun-Jie Li, Guo-Ping Duan

Foundation item: Changsha Science and Technology of People's livelihood Support Plan(No. K1106037-31)

Department of Ophthalmology, Hunan People's Hospital, Changsha 410005, Hunan Province, China

Correspondence to: Chang-Fu Peng. Department of Ophthalmology, Hunan People's Hospital, Changsha 410005, Hunan Province, China. oculistpeng@yahoo.com

Received:2013-07-23 Accepted:2013-11-11

### Abstract

• AIM: To observe the efficacy and side reaction of superselective ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma (RB).

• METHODS: Eleven cases (11 eyes) of RB, ranging from stage A to D according to the latest International Intraocular Retinoblastoma classification, were treated with melphalan infusion by the ophthalmic artery.

• RESULTS: Such intra-arterial chemotherapy was administered for 23 times and the patients were followed up for 3-12 months. During the follow-up, 8 cases were effective with significant tumor shrinking and calcification; 2 patients progressed and received enucleation of eyeballs; 1 case was lost to follow-up. Postoperative transient nausea, vomiting and fever appeared in some cases, but serious complications were not found, such as death, stroke, myelosuppression, etc.

• CONCLUSION: Among 9 cases from group A, B and C, 7 cases were effective, 1 case continued to progress and 1 case was lost to follow-up, and the effective rate was 88%. In the 2 cases of group D, 1 case was effective and the other continued to progress, so the effective rate was 50%.

• KEYWORDS: artery chemotherapy; melphalan; retinoblastoma

Citation: Peng CF, Li JJ, Duan GP. Clinical observation on superselective ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(12):2519-2521

### 摘要

目的:通过对视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)患者实施眼动脉化疗,观察化疗效果及副反应。

方法:根据RB最新国际分期,对11例11眼A~D期RB患者,通过股动脉插管至眼动脉,使用马法兰(melphalan)经眼动脉灌注,对RB患者实施动脉化疗。

结果:所选患者共实施眼动脉灌注化疗23次,随访3~12mo,其中8例肿瘤明显缩小、钙化,2例病情进展,实施眼球摘除,1例失访。除部分患者术后短暂的恶心、呕吐、发热,没有出现死亡、中风、骨髓抑制等严重并发症。

结论:所选患者中,A、B、C期9例,7例有效,1例继续进展,1例失访,有效率88%;2例D期患者1例有效,1例继续进展,有效率50%。

关键词:动脉化疗;马法兰;视网膜母细胞瘤

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.12.47

引用:彭昌福,李俊杰,段国平.超选眼动脉化疗治疗视网膜母细胞瘤的临床观察.国际眼科杂志2013;13(12):2519-2521

### 0 引言

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是婴幼儿最常见的原发性眼内恶性肿瘤,约占儿童全身恶性肿瘤的5%,对患儿的视力和生命均有严重的威胁和危害。以往对RB的治疗以挽救患者生命为目的,治疗方法以“手术摘除眼球、局部外放射及全身静脉化疗”为主。2010-05开始,我们采用超选眼动脉灌注化疗对部分RB患者实施动脉化疗,取得了较好的效果,报告如下。

### 1 对象和方法

1.1 对象 选取2010-06/2012-05在我院眼科诊断为RB并根据RB最新国际分期(International Intraocular Retinoblastoma Classification, IIRC)<sup>[1]</sup>为A到D期的11例患者,A~C期的9例,D期2例,其中男7例,女4例,年龄7月龄~8岁。

1.2 方法 完善眼部B超、CT、MRI检查,以明确诊断,同时完善全身检查,了解患儿全身状况。每次动脉化疗前常规行详细眼底检查,并用Retcam眼底摄像系统记录眼底情况,包括肿瘤的位置、大小、钙化、玻璃体视网膜种植等。

如果患儿屈光介质清楚,还可以行眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)检查,以了解视网膜及脉络膜血管的状况。手术在全身麻醉下进行,行股动脉穿刺,注入肝素(60U/kg)抗凝,利用微导管经股动脉,在数字减影血管造影技术(Digital Subtraction Angiography, DSA)引导下,通过颈内动脉到达眼动脉。马法兰用量按0.35mg/kg,用生理盐水50mL稀释后缓慢灌注,持续30~45min。排除眼动脉及颈内动脉血栓形成后结束手术。术后加压包扎穿刺部位6h。

## 2 结果

术后经过3~12mo随访观察,A~C期的9例患者7例得到有效控制,肿瘤范围缩小、钙化,玻璃体种植部分或全部吸收,视网膜平伏或视网膜脱离局限;有效率为88%;1例患者肿瘤继续进展,1例失访;D期2例患者1例有效,1例肿瘤继续进展有效率为50%。肿瘤继续进展表现为广泛玻璃体种植,牵引性视网膜脱离,最终实施眼球摘除。

所有患者均未出现脑卒中、血栓形成、骨髓抑制等严重的并发症;本组23次动脉化疗中,有21次出现术后眼睑水肿,但均在1~2d后自动消退,无需特殊处理;有14次患者术后出现不同程度呕吐反应,给予昂丹司琼(5mg/m<sup>2</sup>)后有效缓解<sup>[2]</sup>。在本组资料中,还有3次出现不同程度的低热。3例患者出现短暂外周血白细胞降低,2~3wk后完全恢复。其它如脉络膜萎缩、视网膜血管栓塞<sup>[3]</sup>及上睑下垂、玻璃体出血<sup>[4]</sup>等并发症均未在本组资料中出现。

## 3 讨论

RB是儿童时期最常见的原发性眼内恶性肿瘤,对患儿的视力、眼球和生命有严重威胁。RB约占儿童全身恶性肿瘤的5%,其发病率仅次于白血病,占小儿恶性肿瘤的第二位。每年全世界RB新发病例约7000~8000例,死亡病例约3001~3376例,我国每年新发约1000例。

RB的治疗大致经历了三个阶段。1809年苏格兰医生James Wardrop开创手术治疗RB的先例,眼球摘除也因此成为19~20世纪RB治疗的唯一和标准方法;1921年美国Verhoeff医生开创RB放疗成功先例,使眼球摘除和外部放射治疗成为半个多世纪以来RB治疗的两个基石。但经长期随访发现,放疗可显著增加第二恶性肿瘤的发生率还可引起明显的眼眶畸形<sup>[5]</sup>;近十余年来,国际上对RB的治疗理念发生了重大转变,化疗(化学减容治疗Chemoreduction)+局部治疗(冷冻、光凝、经瞳孔温热疗法、巩膜敷贴)成为RB治疗的首选,不但能提高患儿的生存率,还能保留眼球,甚至有用视力。在欧美、日本等发达国家,RB的治愈率已达95%以上<sup>[6]</sup>。

动脉灌注化疗是指化疗药物通过动脉内导管直接传送并作用于受累器官,就是根据肿瘤所在解剖位置,利用DSA技术,经皮穿刺股动脉,通过DSA显像,选择性地动脉内插管,将化疗药物直接注入肿瘤的一支或多支供血动脉,提高肿瘤内的药物浓度,最大限度地杀伤肿瘤细胞。全身静脉化疗的显著毒副作用及介入医学的迅速发展推动了超选眼动脉化疗的应用。2004年,Yamane等<sup>[7]</sup>报道

了针对RB的选择性眼动脉化疗。在透视的条件下,将插管送抵颈内动脉段,此时插管前端的微气球随血流推进到眼动脉近端,暂时封闭眼动脉前端,迅速给予马法兰(melphalan,又称美法仑),使药物安全有效地送达眼动脉,从而治疗RB。2008年,Abramson等<sup>[8]</sup>报道了利用微导管经股动脉直接插入眼动脉进行灌注化疗,大大提高了眼动脉化疗的疗效及安全性。

相对于传统静脉化疗,超选眼动脉化疗具有药物浓度高、靶向性好、副作用少、可重复操作等特点。化疗药物选择性通过眼动脉传送到眼部病害部位,传送到眼部的局部药物浓度是全身化疗的10倍以上,这种高浓度能更有效的杀灭肿瘤细胞。虽然通过这种方法经眼动脉给药能使局部达到高浓度,但是化疗药物到达全身其他部位的总剂量非常低,为全身化疗的1/10,因此全身毒性较小,术后并发症也大大减少,从本组治疗看,静脉化疗所导致的骨髓抑制,脱发、感染、肺纤维化等并发症均未出现。动脉化疗还具有可重复性,根据肿瘤的抑制情况可重复进行动脉化疗2~6次治疗<sup>[9]</sup>,间隔3~4wk。超选眼动脉化疗最大的优势是能使常规必须行眼球摘除术的晚期RB患儿实施动脉化疗,国外有对V期RB患者实施眼动脉化疗(Reese-Ellsworth分级<sup>[10]</sup>)成功保留眼球,部分患儿还能恢复有用视力的报道<sup>[4]</sup>,在本组资料中,尚未涉及此期动脉化疗的患者,其化疗效果及并发症需在今后的临床中继续观察。

虽然眼动脉化疗具有明显的优势,但在临床推广还是面临一定困难,一方面是该项技术对设备的要求较高,耗材也相对昂贵,在本组资料中,由于经济原因,11例患者仅5例完成3次动脉化疗;另一方面也要求操作人员具有丰富的临床操作经验,眼动脉的直径很小,平均为1.24mm左右<sup>[11]</sup>。由于眼动脉与颈内动脉所形成的角度,需要精准的“U”形回转才能将导管顺利地由颈内动脉进入眼动脉<sup>[12]</sup>。同时,眼动脉插管对于幼儿特别是6个月以下的婴儿是很困难的,需要专业而精准的操作技术,另外还有约3%~5%的患者眼动脉起源于脑膜中动脉<sup>[4]</sup>,无法从颈内动脉直接插管至眼动脉,在本组资料中,未发现眼动脉异常起源者。在动脉化疗过程中X线透视的放射吸收剂量也应予以考虑,它对儿童的危害比成人大多。

针对RB的超选眼动脉化疗,国外报道的成功率在90%以上,日本学者的报道更是高达98%,在本组资料中,总的成功率为80%,可能是由于样本量太少的缘故。化疗后并发症的出现与国内外同行报道类此,包括呕吐,眼睑水肿、发热、外周血白细胞降低等,其中以眼睑水肿和呕吐最常见。其它如脉络膜萎缩、视网膜血管栓塞、及上睑下垂、玻璃体出血等并发症在本组治疗中没有出现,也没有出现脑卒中、血栓形成、骨髓抑制等严重的并发症。

超选眼动脉化疗治疗给RB的治疗带来了新的希望,疗效和安全性均大大提高,特别是对于需要摘除眼球的晚期患者。但是,毕竟眼动脉化疗临床应用的时间较短,缺乏大样本的集中报道,接受动脉化疗患者的长期预后及复发率目前仍未有明确的文献报告,需要不断总结经验,进行长期的随访观察。

## 参考文献

- 1 Houston SK, Murray TG, Wolfe SQ, *et al.* Current update on retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin* 2011;51(1):77-91
- 2 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. *Retina* 2011; 31(3):566-573
- 3 Aziz HA, Boutrid H, Murray TG, *et al.* Supraselective injection of intraarterial melphalan as the primary treatment for late presentation unilateral multifocal stage vb retinoblastoma. *Retina* 2010;30(4):s63-65
- 4 Aziz HA, Boutrid H, Murray TG, *et al.* Regression of advanced group E retinoblastoma with intraarterial chemotherapy. *Retina* 2012;6(4):406-408
- 5 陈大连. 二十一世纪视网膜母细胞瘤研究:希望与挑战. *中华眼底病杂志* 2007;23(5):310-313
- 6 Gombos DS. Current management of retinoblastoma. *Retina* 2004;24

- (6):825-827
- 7 Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 2004;9(2):69-73
- 8 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. *Ophthalmology* 2008;115(8):1398-1404
- 9 严欢,苏帆,杨新吉,等. 动脉介入化学疗法在视网膜母细胞瘤和泪腺腺样囊性癌治疗中的应用. *国际眼科纵览* 2011;35(1):66-70
- 10 Denise RRN. Management of oretinoblastoma. *OR Nurse* 2008;2(5):21-27
- 11 杨有雄,廖建春,陆勤康,等. 眼动脉的解剖变异及临床意义. *中国临床解剖学杂志* 2007;25(1):29-31
- 12 Shields CL, Ramasubramanian A, Rosenwasser R, *et al.* Superselective catheterization of the ophthalmic artery for intraarterial chemotherapy for retinoblastoma. *Retina* 2009;29(8):1207-1209

## 科技期刊对论文题目的要求

题名,是论文的总纲,是能反映论文最主要的特定内容的最恰当、最简明的词语的逻辑组合。

首先,题名应准确得体。应以最恰当的词语反映论文的特定内容,把论文的主题明白无误地告诉读者,并且使之起到画龙点睛、启迪读者阅读兴趣的作用。题目的用词十分重要,它直接关系到读者对论文取舍的态度,务必字字斟酌。题名不能使用笼统和华而不实的词语,一般也不用主、谓、宾齐全的完整句子,而用以名词性词组做中心语的偏正词组并切忌写成标语口号似的“题名”。

其次,题名应简短精练。GB/T 7713-1987 规定,论文题名一般不超过 20 个汉字。在拟定题名或编辑加工时,应删去多余的词语,避免存在无用的字和词。这是为了醒目,便于记忆和引用。使用简短的题名而语意未尽时,或系列工作分篇报道时,可借助于副题名,以补充题名之不足。

第三,题名应便于检索。题名所用的词语必须有助于选定关键词和编制题录、索引等二次文献,以便为检索提供特定的实用信息。这就要求题名中一定要有反映论文特定内容的关键词,关键词多一些更好。

第四,题名应容易认读。题名中应当避免使用数学公式、化学结构式,以及非共知共用的缩略词、首字母缩写字、字符、代号等。

摘自《科学技术期刊编辑教程》