

VEC 方案联合激光治疗 RB 眼内期患儿的效果与安全性

余瑜, 马晓利, 徐艳珍

引用: 余瑜, 马晓利, 徐艳珍. VEC 方案联合激光治疗 RB 眼内期患儿的效果与安全性. 国际眼科杂志 2019; 19(5): 860-862

作者单位: (518000) 中国广东省深圳市人民医院儿科

作者简介: 余瑜, 毕业于赣南医学院, 本科, 主治医师。

通讯作者: 余瑜. 1654372178@qq.com

收稿日期: 2018-12-13 修回日期: 2019-03-28

摘要

目的: 评价 VEC 方案联合激光治疗不同年龄视网膜母细胞瘤(RB)眼内期患儿的效果与安全性。

方法: 选择我院 2016-01/2018-03 RB 眼内期患儿 63 例作为研究对象, 根据年龄分为 ≤ 1 岁组 23 例 36 眼, > 1 岁组 40 例 66 眼, 均给予 VEC 方案联合激光治疗, 参照国际抗癌联盟制定的疗效标准评价疗效。治疗前、6 个疗程结束后采用间接检眼镜与超声下测量肿瘤及肿瘤基底厚度与直径, 记录治疗期间毒副反应。

结果: ≤ 1 岁组缓解率为 75.0%, > 1 岁组缓解率为 92.4% ($P < 0.05$)。 ≤ 1 岁组进展 5 眼, > 1 岁组进展 1 眼均行眼球摘除, 其余患眼治疗后肿瘤厚度与基底直径明显小于治疗前 ($P < 0.05$)。 > 1 岁组治疗后肿瘤厚度与基底直径均比 ≤ 1 岁组小 ($P < 0.05$)。 两组患儿均有轻度恶心呕吐等消化道症状及脱发, ≤ 1 岁组各有 1 例轻度骨髓抑制和肝功能损害, > 1 岁组有 2 例轻度骨髓抑制, 1 例轻度肝功能损害。

结论: VEC 方案联合激光治疗 RB 眼内期患儿安全可行, > 1 岁患儿疗效优于 ≤ 1 岁患儿。

关键词: VEC 方案; 激光; 视网膜母细胞瘤; 眼内期; 效果; 安全性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.5.37

Efficacy and safety of VEC combined with laser in treatment of children with intraocular RB

Yu Yu, Xiao-Li Ma, Yan-Zhen Xu

Department of Pediatrics, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yu Yu. Department of Pediatrics, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China. 1654372178@qq.com

Received: 2018-12-13 Accepted: 2019-03-28

Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy and safety of VEC combined with laser in treatment of retinoblastoma (RB) in children with different ages.

• **METHODS:** Totally 63 children with RB intraocular phase in our hospital were selected as subjects. According to their ages, they were divided into 1 year old group ($n = 23$, 36 eyes), > 1 year old group ($n = 40$, 66 eyes). All of them were treated with VEC combined with laser therapy. Indirect ophthalmoscope and ultrasound were used to measure the thickness and diameter of tumor and tumor base before treatment and after 6 treatment courses.

• **RESULTS:** The remission rate in the 1 year old group was 75.0%, and that in the > 1 year old group was 92.4% ($P < 0.05$). In the 1 year old group, 5 eyes were developed, and in the > 1 year old group, 1 eye was removed. The average tumor thickness and average base diameter of the remaining eyes after treatment were significantly smaller than those before treatment ($P < 0.05$). The mean thickness and mean diameter of base of > 1 year old group were smaller than those of 1 year old group ($P < 0.05$). Two groups of children had mild nausea and vomiting and other gastrointestinal symptoms and hair loss, 1 year old group had 1 case of mild myelosuppression and liver function damage, > 1 year old group had 2 cases of mild myelosuppression, 1 case of mild liver function damage.

• **CONCLUSION:** VEC combined with laser is safe and feasible in the treatment of children with intraocular RB. > 1 year old group is better than 1 year old group.

• **KEYWORDS:** VEC scheme; laser; retinoblastoma; intraocular stage; effect; security

Citation: Yu Y, Ma XL, Xu YZ. Efficacy and safety of VEC combined with laser in treatment of children with intraocular RB. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(5): 860-862

0 引言

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是一种原发性眼内恶性肿瘤^[1], 在 1~3 岁婴幼儿时的发病率最高, 严重危害患儿的视功能和生命^[2]。随着临床治疗技术和水平的提高, 目前 RB 的治疗目标发生了根本的变化, 从过去的以眼球摘除术为主的保护患儿生命为出发点转向立足于提高患儿生存质量的综合保守治疗方法, 以尽可能保留眼球和有用视功能^[3]。近年来国内外研究显示, VEC 方案能缩小 RB 瘤体, 保留眼球^[4-5]。为此, 本研究回顾性分

析我院 63 例 RB 眼内期患儿 VEC 方案治疗的效果和安全性,为类似病例的治疗提供参考,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取我院 2016-01/2018-03 RB 眼内期患儿 63 例 102 眼作为研究对象,根据年龄分为 ≤ 1 岁组 23 例 36 眼,男 14 例,女 9 例,年龄 3 月龄~1 岁,平均年龄 9.7 ± 1.6 月龄,眼赤道部以前 17 眼,眼赤道部以后 19 眼; Reese-Ellsworth (R-E) 分期 I ~ III 期 25 眼,IV 期 6 眼,V 期 5 眼; > 1 岁组 40 例 66 眼,男 23 例,女 17 例,年龄 $> 1 \sim 5$ (平均 2.7 ± 0.9) 岁,眼赤道部以前 34 眼,眼赤道部以后 32 眼,R-E 分期 I ~ III 期 46 眼,IV 期 11 眼,V 期 9 眼。纳入标准:经我院医学伦理委员会批准,确诊的 RB 眼内期患儿,经家属知情同意并签署知情同意书。排除标准:其他眼部疾病和肿瘤患儿。两组性别、R-E 分期构成、瘤体位置差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组均采用 VEC 方案:第 1d, $1.5 \text{mg}/\text{m}^2$ 长春新碱静脉滴注, $150 \text{mg}/\text{m}^2$ 依托泊苷静滴;第 1、3d, $560 \text{mg}/\text{m}^2$ 卡铂静脉滴注;每 4wk 1 次,共 6 次。同时给予复方磺胺甲恶唑预防感染。化疗过程中如疾病进展则联合巩膜敷贴放射疗法、冷冻治疗、激光光凝治疗、外放射治疗等,仍不能控制行眼球摘除术。化疗期间定期查眼底,每 1 疗程前检查心电图、X 线胸片,采集静脉血检查血、尿、便常规、肝、肾功能及心肌酶;3mo 检查同位素肾图、听力。化疗缓解与未进展患儿于第 5 次和第 6 次治疗结束后加行激光治疗,目标温度 $5^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ 。

1.2.2 观察指标 治疗前、末次随访由同一高年资医生参照卜战云等^[5]报道方法于间接检眼镜与超声下测量肿瘤厚度与基底直径。毒副反应参照世界卫生组织制定标准^[6]。

疗效判定标准:参照国际抗癌联盟制定的疗效标准,缓解:超声下测量肿瘤厚度、肿瘤基底直径较治疗前减少 $> 30\%$;无变化:超声下测量肿瘤厚度、肿瘤基底直径较治疗前减少 $\leq 30\%$,或较治疗前增加 $\leq 25\%$;进展:超声下测量肿瘤厚度、肿瘤基底直径较治疗前增加超过 $> 25\%$ 。

统计学分析:应用统计学软件 SPSS18.0 进行分析,肿瘤平均厚度、基底平均直径以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验,缓解率组间比较采用 χ^2 检验,疗效采用 Mann-Whitney *U* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较 两组患儿均完成治疗。 ≤ 1 岁组缓解率为 75.0%, > 1 岁组缓解率为 92.4%,两组缓解率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 肿瘤厚度与基底直径变化 ≤ 1 岁组进展 5 眼, > 1 岁组进展 1 眼均行眼球摘除,其余患眼治疗后肿瘤厚度与基底直径均明显小于治疗前,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗前肿瘤厚度与基底直径差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 > 1 岁组治疗后肿瘤厚度与基底直径均小于 ≤ 1 岁组,差异均有统计学意义 ($P < 0.001$),见表 2。

表 1 两组患儿疗效比较

组别	眼数	缓解	无变化	进展
≤ 1 岁组	36	27 (75.0)	4 (11.1)	5 (13.9)
> 1 岁组	66	61 (92.4)	4 (6.1)	1 (1.5)
<i>U</i>			7.662	
<i>P</i>			0.013	

2.3 安全性观察 两组患儿化疗后毒副反应比较无差异,见表 3。

3 讨论

RB 是恶性程度较高的眼内肿瘤,如无有效的治疗措施,死亡率高达 100%,但 RB 同时又是可治愈肿瘤之一,只要诊断及时,治疗措施得当,患儿存活率近 100%,甚至可保留部分视力。全球每年 RB 的发病率约为 $1/20000 \sim 1/16000$ ^[7],其中约 1/10 的患儿在我国,而且多为 3 岁以下婴幼儿^[8]。我院 2016-01/2018-03 收治的 63 例患儿中 3 岁以下 52 例 (82.5%)。目前 RB 的发病机制仍未完全阐明,有研究认为可能是由于孕妇妊娠期饮食结构中水果、蔬菜缺乏有关。在欧美等发达国家,RB 已是一种可治愈的肿瘤,患儿 5a 治疗的生存率可达 95% 以上,明显高于我国相关文献报道的患儿 70% 左右^[9],可能与我国肿瘤诊断较晚有关,对 RB 的诊治国内至今仍无长期的大样本、多中心研究资料,因此经验相对不足。

目前, RB 的治疗手段包括局部化疗、全身化疗、球内注药眼内化疗、局部敷贴、激光光凝、放疗、冷冻、眼球摘除术等^[10]。从近年来国内外文献的治疗方式来看,化疗结合局部治疗已占据主导地位^[11],多数学者认为全身化疗必须结合激光、冷冻等局部治疗才能控制肿瘤^[12]。因为尽管全身化疗可缩小肿瘤,但单用化疗治愈的 RB 病例未见报道。Wilson 等^[13]研究显示,在全身化疗后未行激光或冷冻治疗,患儿在完成 6 个周期化疗后 RB 进展率达 92%。孙红等^[14]采用化学减容术联合局部加强治疗 9 例 RB 眼内期,治疗后肿瘤基底最大直径平均缩小 37.2%,厚度平均缩小 46.7%,患者均未发生肝肾功能、白血病及听力损害。但 Wilson、孙红等未对不同年龄患儿的治疗情况进行观察。本研究采用长春新碱、依托泊苷静滴和卡铂的 VEC 全身化疗方案,在第 5、6 个周期化疗结束后联合激光局部治疗,总体缓解率 86.3%,其中 > 1 岁组患儿缓解率达 92.4%,明显高于 ≤ 1 岁组的 75.0%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。低龄组患儿缓解率较低的原因可能与肿瘤的位置、瘤体细胞分化程度有关。肿瘤位置越靠后,治疗难度越大。由于 RB 的恶性程度较高,为提高患儿生存率,本研究中 ≤ 1 岁组进展 5 眼, > 1 岁组进展 1 眼均行眼球摘除,其余患眼治疗后肿瘤厚度与基底直径均明显小于治疗前,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。 > 1 岁组治疗后肿瘤厚度与基底直径均小于 ≤ 1 岁组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

VEC 方案的主要毒副作用是卡铂的耳肾毒性^[15-16]。Smits 等^[17]对接受卡铂化疗后的 25 例 RB 患儿进行了定期听力检查,在 25mo 的随访中无 1 例听力异常。本组 63

表2 两组患儿治疗前后肿瘤厚度与基底直径比较

($\bar{x} \pm s$, mm)

组别	眼数	肿瘤厚度		肿瘤基底直径	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
≤1岁组	31	9.26±1.29	6.34±0.85 ^a	15.24±1.92	10.46±1.48 ^a
>1岁组	65	9.37±1.11	4.62±0.47 ^a	15.17±1.63	8.62±1.15 ^a
<i>t</i>		0.181	-17.820	-0.207	-16.282
<i>P</i>		0.916	<0.001	0.892	<0.001

注:^a*P*<0.05 vs 同组治疗前。

表3 两组患儿化疗毒副反应比较

例

组别	例数	恶心呕吐	骨髓抑制	肾功能损害	脱发	肝功能损害	听力损害
≤1岁组	23	23	1	0	23	1	0
>1岁组	40	40	2	0	40	1	0

例 VEC 方案治疗的 RB 患儿中 ≤1 岁组各有 1 例轻度骨髓抑制和肝功能损害, >1 岁组有 2 例轻度骨髓抑制, 1 例轻度肝功能损害, 且都有轻度消化道症状和脱发, 但所有患儿均能耐受治疗, 无 1 例听力损害和肾功能损害病例, 与 Smits 等报道基本相符。总体来讲, VEC 方案治疗眼内期 RB 是安全的。

参考文献

1 刘越峰, 张勇, 钟晓东, 等. miR-222 通过靶向 RB1 促进视网膜母细胞瘤细胞生长与侵袭. 中国癌症杂志 2016;26(9):743-749
 2 薛康, 任慧, 张锐, 等. 玻璃体腔注射马法兰治疗视网膜母细胞瘤难治性玻璃体种植短期疗效观察. 中华眼科杂志 2017;53(8):570-574
 3 金眉, 赵军阳, 张大伟, 等. 42 例双眼眼内期视网膜母细胞瘤疗效分析. 中国小儿血液与肿瘤杂志 2015;20(5):256-259
 4 马晓莉, 赵军阳, 金眉, 等. 北京儿童医院视网膜母细胞瘤 3 年诊断治疗效果总结. 中华实用儿科临床杂志 2014;29(15):1141-1144
 5 卜战云, 郑嵩山, 柳晓辉, 等. 眼眶海绵状血管瘤诊断和治疗的临床分析. 中华实验眼科杂志 2015;33(9):829-833
 6 李彬, 白海霞. 审慎选择玻璃体切除术治疗视网膜母细胞瘤. 中华眼科杂志 2018;54(9):649-651
 7 黄玉婵, 吴峰. miR-34a 调控 PAX6 的表达增强视网膜母细胞瘤的侵袭和迁移. 中国免疫学杂志 2018;34(4):553-557, 563

8 符小林, 李谟汉, 符密. MiR-215 和 RUNX1 在视网膜母细胞瘤中的表达水平及临床意义. 中国医师杂志 2018;20(9):1310-1315
 9 陈大年, 范依萌. 关注 RB1 基因突变检测在视网膜母细胞瘤诊疗及遗传咨询中的作用. 中华实验眼科杂志 2018;36(10):742-747
 10 夏杰军, 范若思, 姜华, 等. 玻璃体腔注射拓扑替康治疗视网膜母细胞瘤顽固性玻璃体种植短期疗效观察. 中华眼底病杂志 2018;34(5):458-461
 11 任明玉, 李静, 王立芳, 等. 视网膜母细胞瘤临床分期与治疗分析. 中国实用眼科杂志 2016;34(4):368-370
 12 邹宏密, 简嘉, 周希媛. 视网膜母细胞瘤的治疗研究进展. 国际眼科杂志 2018;18(8):1407-1410
 13 Wilson MW, Rodriguez-Galindo C, Haik BG, et al. Multiagent chemotherapy as neoadjuvant treatment for multifocal intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 2001;108(11):2106-2114
 14 孙红, 高飞, 李颖, 等. 化学减容术联合局部疗法治疗眼内晚期视网膜母细胞瘤的近期疗效观察. 中华眼底病杂志 2007;23(5):336-339
 15 李琦琰, 张诚玥, 赵军阳. 眼外伤后诊断为视网膜母细胞瘤的临床转归. 中国斜视与小儿眼科杂志 2018;26(3):46, 后插 11-后插 12
 16 张喜凤, 张艳玲, 王艳, 等. 紫杉醇单药治疗高龄嗅神经母细胞瘤 1 例. 临床肿瘤学杂志 2016;21(3):287-288
 17 Smits C, Swen SJ, Theo Coverts S, et al. Assessment of hearing in very young children receiving carboplatin for retinoblastoma. *Eur J Cancer* 2006;42(4):492-500