

## • 肿瘤介入 Tumor intervention •

经导管眼动脉灌注化疗治疗晚期  
视网膜母细胞瘤 30 例

张 靖, 姜 华, 申 刚, 周少毅, 陈昆山, 李海波, 欧阳强

**【摘要】 目的** 评估经导管眼动脉灌注化疗术的(TOAC)治疗眼内晚期化疗失败的视网膜母细胞瘤的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月—2011 年 4 月收治的经化疗失败的视网膜母细胞瘤患儿 30 例 39 只患眼行 SOAI 治疗的临床资料。39 只患眼共行 TOAC 术 82 次,平均每眼行 2.1 次,随访时间 2 ~ 28 个月,平均 13.6 个月。术后评估肿瘤控制的有效率、并发症及有无局部肿瘤进展。**结果** 84 次眼动脉插管中,82 次成功插至眼动脉,技术成功率为 97.6%。术后 30 只眼肿瘤有不同程度的缩小,有效率 76.9%,其中 D 期、E 期分别为 17、13 只眼,分别占同期治疗眼的 85.0%、68.4%;其余 9 只眼(9/39, 23.1%)行眼球摘除。TOAC 术后 10 只眼(10/39, 25.6%)出现过球结膜充血,7 只眼(7/39, 17.9%)发生眼睑肿胀,3 只眼(3/39, 7.7%)多泪,均自行恢复。全部患儿均未出现血流感染等严重全身并发症。**结论** TOAC 是治疗眼内晚期化疗失败的视网膜母细胞瘤的安全有效的治疗方法。

**【关键词】** 视网膜母细胞瘤; 眼动脉; 化疗; 美法仑

中图分类号:R774.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2014)-01-0031-04

**Selective ophthalmic arterial injection therapy for advanced retinoblastoma: initial experience in 30 cases** ZHANG Jing, JIANG Hua, SHEN Gang, ZHOU Shao-yi, CHEN Kun-shan, LI Hai-bo, OUYANG Qiang. Department of Intervention and Hemangioma, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, Guangdong Province 510120, China

Corresponding author: OUYANG Qiang, E-mail: ouyangqiang@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical effectiveness and safety of transcatheter selective ophthalmic arterial injection (SOAI) for the treatment of advanced refractory retinoblastoma. **Methods** During the period from January 2009 to April 2011, 30 consecutive cases of retinoblastoma patients (17 males and 13 females with an average age of 17 months) who failed to respond to systemic chemotherapy were admitted to authors' hospital. The 30 patients had 39 diseased eyes. A total of 82 times of SOAI (injection of 5 mg melphalan and 20 mg carboplatin) were carried out with a mean of 2.1 times for each diseased eye. The patients were followed up for 2 – 28 months with a mean of 13.6 months. The clinical results were evaluated. **Results** SOAI was successfully accomplished in 82 procedures of 84 trials, with a technical success rate of 97.6%. After the treatment different degrees of decrease in eyeball size was observed in all the diseased eyes. The effective rate was 76.9%, including D grade ( $n = 17$ , 85.0%) and E grade ( $n = 13$ , 68.4%) according to the international intraocular retinoblastoma classification. The eye preservation rate was 85.0% in group D and 68.4% in group E. Enucleation of eyeball had to be performed for the remaining 9 eyes (23.1%). Ocular adverse events included bulbar conjunctiva congestion ( $n = 10$ , 25.6%), eyelid oedema ( $n = 7$ , 17.9%) and delacrimation ( $n = 3$ , 7.7%). No severe complications such as septicemia occurred. **Conclusion** SOAI is an effective and safe treatment for advanced refractory retinoblastoma. (J Intervent Radiol, 2014, 23: 31-34)

基金项目: 广州市科技和信息化局科学技术基金课题 (2012J4100032)

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2014.01.009

作者单位: 510120 广州市妇女儿童医疗中心介入血管瘤科 (张 靖、姜 华、申 刚、周少毅、陈昆山、李海波); 上海交通大学医学院附属新华医院放射科 (欧阳强)

通信作者: 欧阳强

**【Key words】** retinoblastoma; ophthalmic artery; chemotherapy; melphalan

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma)是儿童期最常见的眼内原发性恶性肿瘤,晚期患儿病死率较高<sup>[1]</sup>。随着现代治疗理念及医疗技术的发展,对于眼内晚期或复发性视网膜母细胞瘤患儿,其治疗手段已经从过去的以眼球摘除为主,转化为以化学减容与局部治疗为主。2004 年始,Yamane 等<sup>[2]</sup>开始探索经眼动脉灌注化疗(selective ophthalmic arterial injection, SOAI),2008 年 Abramson 等<sup>[3]</sup>报道了令人振奋的临床疗效。我国学者刘秋玲等<sup>[4]</sup>于 2012 年首次报道了 42 例眼内晚期视网膜母细胞瘤患儿 SOAI 治疗的安全性分析。我科于 2009 年开展了 SOAI 治疗视网膜母细胞瘤,疗效显著。现将我科收治的 30 例眼内晚期化疗失败的视网膜母细胞瘤患儿行 SOAI 的疗效及并发症报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

本回顾性研究获得了医院伦理审查委员会批准。治疗前所有患儿和家属的知情同意。

2009 年 1 月—2011 年 4 月,30 例行卡铂、依托泊苷/替尼泊苷、长春新碱(CEV/CTV)全身化疗后复发或无效的视网膜母细胞瘤患儿(39 只眼)在广州市妇女儿童医疗中心接受了 SOAI 治疗。30 例中男 17 例,女 13 例,男:女 = 1.3:1,年龄 4 个月~8 岁,平均年龄 17 个月。30 例患儿中,双眼发病 9 例(30.0%),单眼发病 21 例(70.0%)。依照国际眼内视

网膜母细胞瘤分级标准(IIRC)对所有患眼进行分期,其中 D 期 20 只,E 期患儿 19 只。入院后行眼部 B 超、眼眶 CT/MR 及 Retcam 眼底照相检查后确诊。随访时间 2~28 个月,平均 13.6 个月。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 患儿复合静脉全麻成功后,常规消毒,行患侧股动脉 Seldinger 穿刺,成功后置入 4 F 小儿血管鞘,注射肝素(75 u/kg)全身肝素化。在 X 线透视引导下,用 4 F 超滑 Cobra 导管(日本 Terumo 公司生产)选择性插入患侧颈内动脉。增强器转至 90°,头颅影像呈侧位,采取人工手推对比剂(威视派克)进行颈内动脉造影,眼动脉显影后予以路标,用 ev3 微导丝引导 1.7 F ev3 45°微导管行眼动脉超选择性插管,造影确认后,行眼动脉灌注化疗。眼睛有 2 套供血系统,有可能经颈内动脉造影后眼动脉显影不良的,予以同侧脑膜中动脉造影,评估后进行同侧颈外动脉部分栓塞,减缓脑膜中动脉血流,然后再行颈内动脉造影以显示眼动脉。术毕,撤管后拔动脉鞘,压迫穿刺点 5~10 min 至止血后用弹力胶布加压包扎。术中化疗方案采用美法仑 5 mg 联合卡铂 20 mg,稀释后 30 min 内行眼动脉灌注化疗,每 4 周 1 次 SOAI 术(图 1)。每次 TOAC 治疗前如经眼底镜及眼部 B 超检查发现疾病进展:肿瘤继续增大,玻璃体或视网膜下种植增多、新的肿瘤形成等,则及时终止 SOAI 治疗,改行眼球摘除等其他治疗。



1a 颈内动脉造影显示眼动脉

1b 将 ev3 45°微导管超选择性插入眼动脉

1c 眼动脉造影确认后行眼动脉灌注化疗

图 1 经导管眼动脉灌注化疗手术过程

**1.2.2 疗效评估** 患儿术后 3 周及术后每隔 3 个月均行详细的全身检查及眼部局部检查。按照 WHO 化疗不良反应分级标准分为 0~IV 度。瘤体变化标准采用实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST)评价方法<sup>[5]</sup>。肿瘤治愈/眼球保存成功标准:眼球保存者肿

瘤彻底消失成瘢痕组织或者彻底钙化<sup>[6]</sup>。观察指标包括:肿瘤最大径变化、肿瘤控制率及局部、全身并发症。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析,采用方差分析及配对样本 *t* 检验。数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,以

$P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

所有患儿 84 次眼动脉插管中,82 次成功插至眼动脉,技术成功率为 97.6%。2 次因眼动脉或颈内动脉痉挛导致插管失败。经过 SOAI 术后,30 只眼肿瘤有不同程度的缩小,直至最后钙化或形成瘢痕(表 1,图 2~3),有效率 76.9%,其中 D 期、E 期各为 17、13 只眼,分别占同期治疗眼的 85.0%、68.4%;其余 9 只眼(9/39,23.1%)复发或行眼球摘除。眼球摘除的原因:肿瘤复发(4 例)、广泛的玻璃体种植(2 例)或视网膜下种植(3 例)。

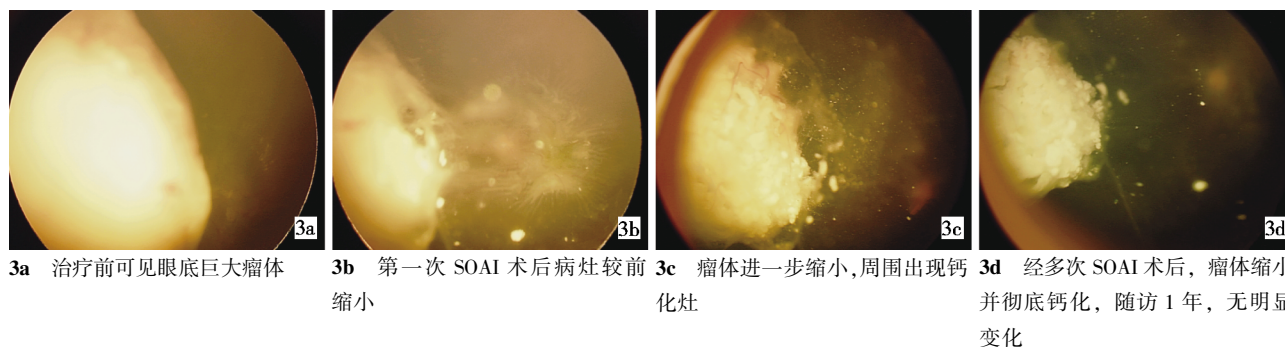


图 3 IIRC E 期患眼眼底图像

### 2.2 并发症

**2.2.1 眼部并发症** TOAC 术后最多见并发症是眼结膜充血(10/39,25.6%)及眼睑肿胀(7/39,17.9%),其次是多泪(3/39,7.7%),但均可自行恢复。未出现玻璃体出血、眼球外斜等严重眼部并发症。

**2.2.2 全身并发症** 治疗期间 10 例(13/30,43.3%)患儿出现不同程度脱发现象,部分患儿出现厌食、恶心呕吐等胃肠道反应,但均能良好耐受。术后患儿发热 5 例(5/30,16.7%),但均未超过 38.5℃,予对症处理后好转。2 例患儿(2/30,6.7%)术后出现一过性骨髓抑制(I 度),表现为白细胞、红细胞、血小板中 1 系或多系血细胞的减少,予对症处理后好转或自行恢复。至随访时无一例出现白血病等第 2 肿瘤,无一例患儿出现肝肾功能或听力损害等严重化疗不良反应及导管相关并发症。

## 3 讨论

视网膜母细胞瘤是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤。文献报道对于晚期患儿,经积极治疗后其 1 年生存率仅为 50%<sup>[7]</sup>,严重影响患儿的视力及生命。目前对于晚期视网膜母细胞瘤患儿,化疗结合多次

表 1 患儿接受 TOAC 术后瘤体变化情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

分期	肿瘤最大径(mm)		P 值
	术前	术后	
IIRC D 期	11.00 ± 2.49	3.24 ± 0.96	< 0.001
IIRC E 期	10.62 ± 2.13	3.88 ± 1.67	< 0.001

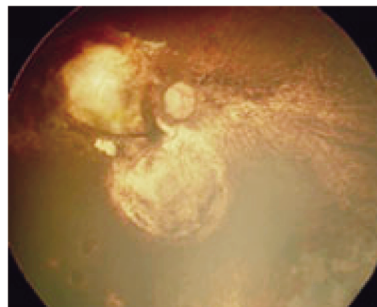


图 2 瘤体经 TOAC 术后完全消失,仅见瘢痕区

积极的局部治疗在国际及国内作为一线治疗被广泛接受,主要化疗方案为 CEV/CTV。以往对于化疗失败的晚期视网膜母细胞瘤患儿,治疗方法主要以眼球摘除为主。近年来,随着 SOAI 的应用,越来越多的专家认为,在挽救患儿生命的前提下,尽可能保留眼球,保存视力,降低致残率。本组 30 例视网膜母细胞瘤患儿,均为全身化疗失败的晚期患儿(IIRC-D/E),探讨 SOAI 的治疗效果及安全性。

本研究中共行 84 次眼动脉插管,其中 82 次成功插至眼动脉,技术成功率为 97.6%,2 次因眼动脉或颈内动脉痉挛导致插管失败,其技术成功率略低于国外资料报道(98.8%~100%)<sup>[8-9]</sup>。分析可能因为:眼动脉痉挛;另外,本组研究中患儿年龄较小,最小年龄为 4 个月,增加了眼动脉插管的难度。但 2 例插管失败后,均于第 2 次成功插管,并未增加并发症的发生及影响治疗效果。

SOAI 术虽然应用越益受到重视,但其灌注化疗药物、剂量及 SOAI 的次数均未有统一的标准。文献报道显示美法仑和卡铂治疗视网膜母细胞瘤患儿疗效确切<sup>[10]</sup>,但静脉给药时其不良反应大,如骨髓抑制、永久性听力损伤和肾损害,加之潜在性的二

次肿瘤的发生,尤其是白血病<sup>[11-12]</sup>。而通过眼动脉灌注化疗,可使病灶区域药物浓度比一般周围静脉给药提高 10 ~ 30 倍,且全身不良反应较轻<sup>[13]</sup>。目前对于经眼动脉单一给药(美法仑)还是联合给药(美法仑联合卡铂)以及给药剂量,不同的研究中心报道了不同的研究结果。Suzuki 等<sup>[14]</sup>报道了根据患儿的体表面积单一给药,药物剂量为 5 ~ 7.5 mg/m<sup>2</sup>,进行了大样本病例回顾分析发现,给药剂量对治疗疗效的差异无统计学意义。本组采用小剂量美法仑和卡铂联合给药,30 例患儿 39 只患眼 SOAI 治疗后 30 只眼肿瘤发生不同程度缩小,有效率 76.9%,与国内外资料接近(76% ~ 84.6%)<sup>[4,15]</sup>,临床疗效好。

术后并发症主要为眼部并发症,最常见为眼结膜充血及眼睑肿胀,分别为 25.6%与 17.9%,均可自行恢复。本组研究中未出现玻璃体出血及眼球斜视等严重并发症,与国内文献报道不同<sup>[16]</sup>,可能与本组研究药物剂量小及介入次数少有关。

本组资料 SOAI 治疗期间 10 例(13/30,43.3%)患儿出现不同程度脱发现象,部分患儿出现厌食、恶心呕吐等胃肠道反应,但均能良好耐受,予对症治疗后恢复。术后发热患儿 5 例(5/30,16.77%),但均未超过 38.5℃,2 例患儿(2/30,6.7%)术后出现一过性骨髓抑制(I 度),表现为白细胞、红细胞、血小板中 1 系或多系血细胞的减少,予对症处理后好转或自行恢复。至随访时无一例出现白血病等第二肿瘤,无一例患儿出现肝肾功能或听力损害等严重化疗不良反应。

我们的初步结果显示,TOAC 是一种安全、有效的治疗方法,为化疗失败的晚期视网膜母细胞瘤患儿提供了一种可供选择的治理方式,达到了较好的肿瘤控制效果。

#### [参考文献]

- [1] Ray A, Gombos DS, Vats TS. Retinoblastoma: an overview[J]. Indian J Pediatr, 2012, 79: 916 - 921.
- [2] Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma[J]. Int J Clin Oncol, 2004, 9: 69 - 73.
- [3] 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[J]. Ophthalmology, 2008, 115: 1398 - 1404.
- [4] 刘秋玲, 王亚峰, 毛更生, 等. 眼动脉介入化疗治疗眼内期视网膜母细胞瘤 42 例临床安全性分析 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50: 793 - 797.
- [5] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 205 - 216.
- [6] 赵军阳, 史季桐, 葛心, 等. 眼科手术或联合系统化疗治疗视网膜母细胞瘤的短期观察[J]. 中华眼底病杂志, 2009, 25: 85 - 88.
- [7] Abramson DH. Super selective ophthalmic artery delivery of chemotherapy for intraocular retinoblastoma: 'chemosurgery' the first Stallard lecture[J]. Br J Ophthalmol, 2010, 94: 396 - 399.
- [8] Shields CL, Kaliki S, Shah SU, et al. Minimal exposure (one or two cycles) of intra-arterial chemotherapy in the management of retinoblastoma[J]. Ophthalmology, 2012, 119: 188 - 192.
- [9] Suzuki S, Yamane T, Mohri M, et al. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis[J]. Ophthalmology, 2011, 118: 2081 - 2087.
- [10] Inomata M, Kaneko A, Kunimoto T, et al. In vitro thermo- and thermochemo - sensitivity of retinoblastoma cells from surgical specimens[J]. Int J Hyperthermia, 2002, 18: 50 - 61.
- [11] Demirci H, Shields CL, Meadows AT, et al. Long-term visual outcome following chemoreduction for retinoblastoma [J]. Arch Ophthalmol, 2005, 123: 1525 - 1530.
- [12] Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, et al. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? [J]. Ophthalmology, 2007, 114: 1378 - 1383.
- [13] Shields CL, Shields JA. Intra - arterial chemotherapy for retinoblastoma: the beginning of a long journey [J]. Clin Experiment Ophthalmol, 2010, 38: 638 - 643.
- [14] Suzuki S, Yamane T, Mohri M, et al. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis[J]. Ophthalmology, 2011, 118: 2081 - 2087.
- [15] Peterson EC, Elhammady MS, Quintero-Wolfe S, et al. Selective ophthalmic artery infusion of chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: initial experience with 17 tumors[J]. J Neurosurg, 2011, 114: 1603 - 1608.
- [16] Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, et al. Intra - arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No.2, treatment complications[J]. Arch Ophthalmol, 2011, 129: 1407 - 1415.

(收稿日期:2013-08-18)

(本文编辑:俞瑞纲)