

CVE方案结合局部治疗对31例眼内期视网膜母细胞瘤患儿的疗效观察

周敏*,刘玉静,孙建楠(北华大学第一临床医学院眼视光科,吉林吉林 132011)

中图分类号 R969.4;R739.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2444-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.17

摘要 目的:探讨CVE方案结合局部治疗对儿童眼内期视网膜母细胞瘤的疗效。方法:选取2008年6月—2011年6月我科收治的眼内期视网膜母细胞瘤患儿,对其临床数据进行分析。采用CVE方案结合局部治疗的方法治疗。结果:共31例(40只眼),其中单侧患儿22例,双侧患儿9例,平均年龄22.8个月,平均随访27.8个月。采用Reese-Ellsworth分级法,17只眼为I~Ⅲ级,治疗后16只眼(94.1%)持续缓解,1只眼(5.9%)仍发生进展;23只眼为IV~V级,治疗后9只眼(39.1%)持续缓解,14只眼(60.9%)出现肿瘤复发或新发病灶。所有病例都能耐受化疗,仅4例(12.9%)发生轻度肝功能损害。结论:CVE方案与局部治疗相结合,可以对眼内期视网膜母细胞瘤进行有效的治疗,降低外照射放疗及眼球摘除手术的应用率,提高患儿生存质量。

关键词 CVE方案;眼内期;视网膜母细胞瘤;局部治疗

Efficacy Observation of CVE Scheme Combined with Local Treatments for 31 Children with Intraocular Retinoblastoma

ZHOU Min, LIU Yu-jing, SUN Jian-nan (Dept. of Optometry & Ophthalmology, The First Clinical Medical College of Beihua University, Jilin Jilin 132011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore therapeutic efficacy of CVE combined with local treatments for children with intraocular retinoblastoma. METHODS: Children with intraocular retinoblastoma admitted in our department during Jun. 2008—Jun. 2011 were enrolled in the study, and clinical data were analyzed. RESULTS: There were 40 eyes of 31 children, 22 children were unilateral disease and 9 children were bilateral disease. Mean age of the children was 22.8 months, and mean follow-up period was 27.8 months. According to Reese-Ellsworth classification, 17 eyes were I-III, 16 eyes (94.1%) were in complete remission, 1 eye (5.9%) progressed; 23 eyes were IV-V, 9 eyes (39.1%) were in complete remission, and other 14 eyes (60.9%) suffered from tumor reoccurrence or new disease. All children could tolerate chemotherapy, only 4 children (12.9%) occurred mild hepatotoxicity. CONCLUSIONS: The combination of CVE and local treatment is effective for intraocular retinoblastoma, which can eliminate the application rate of external beam radiotherapy or enucleation and improve the quality of life in retinoblastoma children.

KEY WORDS CVE scheme; Intraocular; Retinoblastoma; Local treatment

生,降低细胞免疫和体液免疫功能,发挥免疫抑制作用^[7-9]。

复方甘草酸苷是由甘草酸苷、甘氨酸、半胱氨酸组成的复合物,主要活性物质为甘草酸苷,其为2个分子的葡萄糖醛酸和苷元-甘草次酸的聚合物,甘草次酸化学结构类似肾上腺皮质激素,具有抗炎、抗变态反应、免疫调节、抗肿瘤和类固醇样的作用^[9],无糖皮质激素不良反应,具有较高的安全性,临床上被广泛应用。复方甘草酸苷在皮肤科常用于湿疹、皮炎、系统性红斑狼疮、银屑病等疾病的治疗。其作用机制可能是:抑制亢进的毛细血管的通透性,调节T细胞活化,诱发 γ -干扰素产生,活化自然杀伤细胞,对人体补体有一定的抑制作用。

本研究结果表明,高压氧联合复方甘草酸苷治疗寻常型银屑病有效率高,明显缩短好转时间。单独使用复方甘草酸苷及高压氧治疗寻常型银屑病均有一定效果,但联合使用效果更好。目前我们选择的治疗对象仅为寻常型银屑病进展期患者,尚未纳入寻常型银屑病的稳定期和退行期患者及关节型、脓疱型、红皮病型银屑病,有待进一步研究。另外,高压氧治疗的进舱时机和疗程还须进一步探索。

参考文献

[1] 张学军. 皮肤性病学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:6.

- [2] Marks R, Barton SP, Shuttleworth D, et al. Assessment of disease progress in psoriasis[J]. *Arch Dermatol*, 1989, 125(2):235.
- [3] 温咏梅. 高压氧舱治疗及早期护理干预对新生儿缺氧缺血性脑病的临床研究[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2012, 15(1):22.
- [4] 徐秀平. 高压氧配合作业疗法治疗小儿精神运动发育迟滞的临床观察[J]. *中国妇幼保健*, 2012, 27(5):695.
- [5] 张祥根, 姜正林, 王国华, 等. 高压氧治疗创伤性脑损伤的效果及机制研究[J]. *中国应用生理学杂志*, 2012, 28(1):42.
- [6] 刘克洪, 李景琦, 余丹. 高压氧配合针灸、药物治疗颅底骨折并发周围性面神经损伤[J]. *吉林医学*, 2012, 33(3):462.
- [7] 安毅, 安新芬, 赵杏苗, 等. 高压氧联合常规药物治疗银屑病的疗效观察[J]. *健康必读*, 2012, 11(4):239.
- [8] 吴钟琪. 高压氧临床医学[M]. 1版. 长沙:中南大学出版社, 2003:40-43.
- [9] 陈宇萍, 刘新记, 刘克锋, 等. 复方甘草酸苷注射液治疗传染性非典型肺炎的临床观察[J]. *中国药房*, 2004, 15(5):394.

* 副主任医师。研究方向:角膜病、青光眼等眼科疾病。电话:0432-62166287。E-mail: yankezhoumin@126.com

(收稿日期:2013-03-20 修回日期:2013-05-09)

视网膜母细胞瘤(Retinoblastoma, RB)在存活婴幼儿中的发病率约为1/20 000,是婴幼儿最常见的原发性眼内恶性肿瘤,严重地影响着婴幼儿的视力及生命^[1-2]。以往在治疗RB时仅以挽救患儿生命作为最主要目标,多采用眼球摘除或外照射放射治疗,这给患儿的生存质量带来严重影响。当前,国际上RB的治疗目标及模式正在发生改变,不再简单地以挽救生命作为唯一标准,国外将RB的治疗目标定为:挽救患儿生命,保留眼球,保存有用视力^[3]。所以,RB的治疗渐趋向保守治疗,即以化疗结合局部治疗取代以眼球摘除为主的治疗模式^[2]。但国内此类研究还非常少,且样本量都很小(一般不足20只患眼)。我院为“三甲”医院,我科自2008年起,对收治的眼内期RB患儿根据其临床分期进行化学减容治疗结合局部治疗或手术治疗,现就治疗结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

受试对象为2008年6月—2011年6月我科收治的眼内期RB患儿,共31例40只患眼,均为首次确诊和治疗,且排除新生血管性青光眼、虹膜新生血管、屈光间质混浊、松果体母细胞瘤及眼外转移、肝肾功能异常及听觉障碍者。其中,男性18例24眼,女性13例16眼;单例患眼患儿22例,双侧患眼患儿9例;平均年龄22.8个月(5~73个月),平均随访27.8个月。

1.2 临床分期

采用Reese-Ellsworth(R-E)分级法^[3]对患眼进行分级,由眼科医师具体实施。40只患眼均处于眼内期,其中I~III级17只患眼,IV~V级23只患眼。

1.3 治疗方法

采用CVE方案结合局部治疗^[2]的方法,即在CVE化疗间歇或结束后给予冷冻疗法、温热疗法、局部敷贴疗法或激光光凝疗法等。若治疗进程中,病变无法得到有效控制或出现肿瘤增长、新肿瘤形成、玻璃体、视网膜下种植增多等进展指征时,则行眼球摘除手术。CVE方案的具体实施方法^[4]是:第1天静脉给予卡铂、长春新碱和依托泊苷,剂量依次为560、1.5、150 mg/m²,患儿<36月龄时,剂量依次为18.6 mg/kg、0.05 mg/kg(最大不超过2 mg)、5 mg/kg;第2天仅给予560 mg/m²或18.6 mg/kg(36月龄以内的患儿)的卡铂;间隔4周实施1次为1个疗程,连续治疗6个疗程。治疗方案得到了患儿家长的知情同意和医学伦理委员会的批准。

1.4 观察项目

在治疗前和化疗6个疗程后,采用CT等手段检查肿瘤的基底和高度。治疗过程中,定期检查患儿的血常规、肝肾功能、听力及同位素肾图等,并对其疗效进行判定。疗效判定标准:肿瘤缩小或钙化,化疗过程中肿瘤无持续进展时为有效;化疗过程中肿瘤无缩小或无钙化,或肿瘤有进展时为无效;化疗无效或肿瘤复发或转移,需行眼球摘除时为失败^[5]。治疗完成后,随访记录患儿的化疗相关毒副反应、肿瘤新发或复发及转移情况。

1.5 统计学方法

所有数据均采用SAS 9软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。治疗前、后计量资料的比较采用配对设计 t 检验;不同组间有效率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

经过6个疗程的CVE治疗后,CT检查提示肿瘤均明显缩小,肿瘤基底平均缩小了45.5%,肿瘤高度平均降低了53.0%。治疗前后,平均基底与平均高度差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 治疗前、后肿瘤的形态变化

Tab 1 Morphological changes of tumor before and after treatment

观察时间	平均基底,mm	平均高度,mm
治疗前	11.2 ± 4.5	8.3 ± 3.0
治疗后	6.1 ± 2.4*	3.9 ± 1.7*

与治疗前比较: * $P < 0.05$

vs. before treatment: * $P < 0.05$

CVE方案结合局部治疗期间及治疗后随访期间,40只患眼中有25只出现肿瘤缩小或钙化,有效率为62.5%,不但避免了对部分患儿进行手术摘除或外照射放射治疗,而且在一定程度上保留了患儿的视力。其中,R-E分级为I~III级的17只患眼中,16只出现肿瘤缩小或钙化,有效率为94.1%,发生进展的1例为双侧患眼患儿,2只患眼R-E分级分别为III级和IV级,最终均行眼球摘除手术;R-E分级为IV~V级的23只患眼中,9只出现肿瘤缩小或钙化,有效率为39.1%,14只出现肿瘤复发或新发病灶,复发率为60.9%。CVE方案结合局部治疗I~III级患眼的有效率显著高于IV~V级患眼($P < 0.05$)。

2.2 不良反应

所有患儿均能耐受CVE化疗,未发现严重感染、听力异常、肾功能损害或白血病等化学毒性反应,随访期间无死亡病例发生。有4例患儿(12.9%)发生轻度肝功能损害,给予保肝、降酶治疗后恢复正常。24例出现恶心、厌食等轻度胃肠道症状,厌食者未给予处理,恶心、呕吐者服用止吐药后症状缓解。所有患儿均发生脱发。

3 讨论

RB是较常见的眼内恶性肿瘤,原发于视网膜组织,各年龄组均可发病,但7岁以后罕见,5岁以内儿童RB年发病率约为11.8/100万^[6-7]。治疗RB的方法包括化学减容法、外照射放疗、温热疗法、冷冻疗法及手术治疗等。国内多采用眼球摘除手术或外照射放射治疗,这两种方法虽可降低RB患儿的病死率,但却给患儿的生活造成了极大的不利影响。当前,国际上多采用化疗等保守方法,以在挽救患儿生命的同时,保留其眼球和有效视力,提高其生存质量。

化学减容法是一种通过全身或局部应用化疗药物促使肿瘤体积减小的治疗方法,可有效治疗RB,并避免长期放疗后带来的面部畸形、继发肿瘤等副作用^[8]。长期研究表明,化学减容疗法中以CVE方案疗效最佳,可有效减小肿瘤体积^[9]。杨新吉等^[8]研究发现,CVE方案治疗6个疗程后,肿瘤基底及高度分别平均减小了43.6%和56.7%。本研究也证实,两者分别平均缩小了45.5%和53.0%。

虽然CVE方案可有效减小肿瘤的体积,但其单独使用时控瘤有效率不高。所以,CVE方案多和局部治疗联合应用,如冷凝、光凝和局部敷贴治疗等,即先以CVE方案减小肿瘤的体积,然后施加局部治疗。有文献研究发现,单独采用CVE方案治疗时,R-E分级为I~IV级的患眼有效率仅为51%~65%,而R-E分级为V级的患眼复发率却高达63%~75%;采用CVE方案结合局部治疗时,R-E分级为I~IV级的患眼有效率可达62%~100%,R-E分级为V级的患眼复发率则降至

17%~57%。本研究显示,R-E分级 I~Ⅲ级的患眼中控瘤有效率为94.1%,IV~V级的患眼中RB复发率为60.9%,前者与Scheffler AC等^[9]的报道相近,但后者则略微偏高,与孙红等^[11]研究接近,可能与治疗时机、保守治疗的方案及患儿病情不同有关。

研究表明,40%的RB患儿属遗传型,60%为非遗传型^[21]。Abramson DH等^[23]发现,有家族史的患儿如果自出生后就开始接受定期检查,那么,被发现肿瘤的平均年龄不到8个月,且58%属于早期(R-E分级为I级),此时采用CVE方案结合局部治疗,控瘤有效率非常高。本研究显示,I~Ⅲ级的患眼中控瘤有效率显著高于IV~V级的患眼($P<0.05$)。因此,对婴幼儿尤其是有遗传家族史的婴儿,及早开展定期检查,及时发现RB肿瘤,并迅速给予合适治疗,可有效挽救RB患儿的生命,并助其保留较好的功能性视力,提升其生存质量。

本研究采用了历史对照的方法,以现有的研究结果与当前单用CVE方案的文献研究结果作对比。如此设置对照,是由于患者易于接受,依从性较好,且符合伦理学要求。因为文献证实,单用CVE方案,RB复发率较高,一部分患者最终仍须行眼球摘除手术。当然,历史对照也有其不足之处,主要是不同患者之间的病情等基本情况是否均衡可比。后续研究最好是采用阳性对照的方式,以单用CVE方案治疗作为对照,对CVE方案结合局部治疗方案的效果作进一步验证。

参考文献

- [1] Shahsavari M, Mashayekhi A. Pharmacotherapy for retinoblastoma[J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2009, 4(3): 169.
- [2] 钱晓文, 高怡瑾, 钱江, 等. CVE方案治疗眼内期视网膜母细胞瘤的效果及安全性分析[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2009, 14(3): 115.
- [3] 王玲, 梁皓. 视网膜母细胞瘤治疗的研究进展[J]. *临床眼科杂志*, 2008, 16(3): 275.
- [4] Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemore-

duction for unilateral retinoblastoma[J]. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120(12): 1 653.

- [5] 张浩, 颜建华, 吴中耀. 化学减容治疗眼内期视网膜母细胞瘤[J]. *中国实用眼科杂志*, 2005, 23(10): 1 051.
- [6] 苗丽霞, 孙岩峰, 王军, 等. CVE方案治疗眼内期视网膜母细胞瘤23例[J]. *武警医学*, 2011, 22(3): 261.
- [7] Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004[J]. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(1): 21.
- [8] 杨新吉, 李月月, 王毅, 等. 视网膜母细胞瘤的化学减容治疗[J]. *眼科新进展*, 2007, 27(2): 135.
- [9] Scheffler AC, Ciciarelli N, Feuer W, et al. Macular retinoblastoma: evaluation of tumor control, local complications, and visual outcomes for eyes treated with chemotherapy and repetitive foveal laser ablation[J]. *Ophthalmology*, 2007, 114(1): 162.
- [10] Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(10): 2 019.
- [11] 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[J]. *中华眼底病杂志*, 2007, 23(5): 336.
- [12] Beck MN, Balmer A, Dessing C, et al. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(15): 2 881.
- [13] Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival[J]. *Pediatrics*, 2003, 112(6 Pt 1): 1 248.

(收稿日期:2013-02-17 修回日期:2013-04-01)

国家卫生和计划生育委员会发布“关于组织开展2013年‘世界献血者日’宣传活动的通知”

本刊讯 2013年6月14日是第10个“世界献血者日”,主题是“每一份献血都是生命的礼物”。为弘扬献血者的无私奉献精神,营造无偿献血良好社会氛围,国家卫生和计划生育委员会发布了“关于组织开展2013年‘世界献血者日’宣传活动的通知”,决定开展“世界献血者日”主题宣传活动。

1.把握契机,推动建立无偿献血长效机制。2013年是《中华人民共和国献血法》实施15周年。各级卫生计生行政部门、红十字会、军队有关单位以及各血站要以2013年“世界献血者日”宣传活动为契机,认真贯彻落实《中华人民共和国献血法》及相关文件精神,推动建立政府领导、多部门合作、全社会参与的无偿献血长效机制,将无偿献血宣传和动员工作深入到国家机关、军队、社会团体、企事业单位、社区和乡村,促进无偿献血工作全面、协调和可持续发展。

2.围绕主题,弘扬无偿献血奉献精神。各级卫生计生行政部门、红十字会、军队有关单位以及各血站要围绕“每一份献血都是生命的礼物”的宣传主题,大力宣传无偿献血优秀人物和模范事迹,弘扬无偿献血奉献精神,凝聚献血光荣的社会共

识,广泛宣传“科学献血、无损健康”的科学理念,努力营造尊重无偿献血者的良好社会氛围,感召更多社会公众参与和支持无偿献血工作。

3.强化服务,巩固和扩大志愿无偿献血者队伍。各级卫生计生行政部门要立足当地实际情况,研究探索促进社会公众自愿无偿献血的政策措施,鼓励更多的单位和个人参加无偿献血。各血站要结合卫生系统开展“服务好、质量好、医德好,群众满意”活动(“三好一满意”活动),进一步加强内部管理,改善采血服务设施,增强服务意识,规范服务行为,提高服务能力,优化无偿献血服务流程,不断提高对献血者的服务质量。

4.精心组织,做好活动相关工作。各级卫生计生行政部门和各血站要按照血站信息公开的各项要求,将血站信息公开工作与无偿献血宣传工作紧密结合,建立和健全面向社会公众的开放制度,组织社会公众参观血站,加强献血科普知识宣传,增进社会公众对血站和无偿献血工作的了解。