

· 论著 ·

## 经瞳孔温热疗法联合敷贴放疗治疗 脉络膜黑色素瘤的临床观察

王明扬 王光璐

**【摘要】** 目的 观察经瞳孔温热疗法联合敷贴放疗治疗脉络膜黑色素瘤治疗的效果。方法 采用半导体激光治疗仪联合国产敷贴器对脉络膜黑色素瘤患者 17 例 17 只眼进行治疗并对效果进行观察。结果 治疗后视力下降 6 只眼, 不变 8 只眼, 提高 3 只眼。瘤体增大 7 只眼, 不变 7 只眼, 缩小 3 只眼。治疗后平均观察时间 12 个月, 最长者达 3 年。黄斑皱褶 1 只眼, 视网膜出血 2 只眼, 部分性视神经萎缩 1 只眼, 眼球摘出 5 只眼。结论 经瞳孔温热疗法联合敷贴放疗治疗脉络膜黑色素瘤具有确切疗效。但对瘤体较厚者效果较差。

**【关键词】** 脉络膜黑色素瘤; 经瞳孔温热疗法; 敷贴放疗

**Preliminary observation on choroidal melanoma with plaque radiotherapy combined through pupil thermotherapy** WANG Ming-yang, WANG Guang-lu. Beijing Tong Ren eye center, Capital University of Medical Sciences. Beijing 100730, China

**【Abstract】** **Objective** To observe the effect of plaque radiotherapy combined through pupil thermotherapy in patients with choroidal melanoma. **Methods** Seventeen patients of choroidal melanoma were treated by plaque radiotherapy combined through pupil thermotherapy. **Results** The visual acuity after treatment was decreased in 6 eyes, unchanged in 8 eyes, increased in 3 eyes. The dimension of tumor was increased in 7 cases, unchanged in 7 cases, decreased in 3 cases. The mean time of follow-up was 12 months. But the one case was observed by three years. Its complication was macular pucker 1 case, retinal hemorrhage 2 cases, partial optic atrophy 1 cases, extraction of eye 5 cases. **Conclusion** Plaque radiotherapy combined through pupil thermotherapy possesses definite therapeutic effect. The thickness of the tumors are the disadvantageous factors for that treatment.

**【Key words】** Choroidal(Uveal) melanoma; Through pupil thermotherapy; Plaque radiotherapy

敷贴放射治疗 (plaque radiotherapy, PRT) 在国外是治疗脉络膜黑色素瘤的常用手段之一。但是它也会带来很多的晚期并发症。特别是放射性视网膜病变 (radiation maculopathy) 引起的视力下降, 几乎发生在 50% 的治疗眼中<sup>[1]</sup>。自 Journee-de Korver JG<sup>[2]</sup>等在 1992 年首次报道并运用 810nm 红外线通过散大的瞳孔治疗人脉络膜黑色素瘤的经验后, 经瞳孔温热疗法 (through pupil thermotherapy, TTT) 因其可引起肿瘤细胞的坏死而在该领域亦得到了广泛的应用<sup>[3, 4]</sup>。由于两种治疗存在着互补

性, 经瞳孔温热疗法联合敷贴放射治疗的三明治疗法孕育而生。联合治疗在国内的治疗还处于摸索阶段, 现将我院自 2001 年起治疗的 17 例病人报告如下。

### 对象和方法

2001 年 2 月至 2005 年 1 月在北京同仁医院同仁眼病中心就诊的脉络膜黑色素瘤患者 17 例, 均为单眼患病。男性 13 例, 女性 4 例。年龄最小 22 岁, 最大 63 岁。其中, 22~30 岁者 2 例, 31~40 岁者 7 例, 41~50 岁者 5 例, 50 岁以上者 3 例。治疗前患眼视力  $\leq 0.05$  者 3 例, 0.06 至 0.2 者 5 例,  $\geq 0.3$  者 9 例。所有患者均进行了常规视力和眼底检查。散瞳后双目间接检眼镜及视网膜镜检查瘤体呈棕黄色实质性隆起 (图 1), 除瘤体表面有视网膜浅脱离外, 瘤体

作者单位: 100730 北京, 首都医科大学附属北京同仁医院, 北京同仁眼科中心

通讯作者: 王明扬

表面新生血管1例,后极部色素播散2例。瘤体位于黄斑周围者4例,视盘周围者3例(图2),血管弓附近者10例。17例进行了荧光素眼底血管造影(FFA)检查,主要表现为造影早期肿物无荧光,静脉期肿物内呈点片状荧光渗漏,晚期肿物呈斑状荧光(图3)。12例进行了吲哚青绿脉络膜血管造影(ICGA)检查。17例进行了B型超声检查,主要表现为瘤体呈中等均匀反射,其后组织多数可见脉络膜凹。根据上述眼底和影像综合检查,本组患者均符合脉络膜黑色素瘤的临床特征纳入进行联合治疗。



图1 后极部瘤体呈棕黄色实质性隆起,其上可见血管及出血

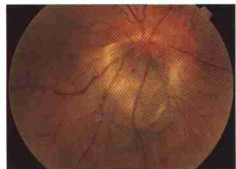


图2 瘤体呈棕色实质性隆起,累及下方视盘



图3 瘤体色素遮蔽荧光,瘤体内见斑状荧光改变

PRT所用的碘125膜敷贴器由协作单位所提供。外壳为金属壳,直径17mm,其形状与眼球弧度基本相符,壳上有2个带小孔的耳朵,为缝线固

定时用,壳内衬以高分子聚合物的特制薄膜,薄膜直径16mm,内含均匀分布的进口的碘125核素<sup>[5]</sup>。选择敷贴器大小要能够包括肿物边缘外2mm。置入敷贴器手术时,成人采用局部麻醉,自角膜缘切开球结膜,作肌肉牵引缝线,在间接检眼镜下进行肿物定位,与视网膜裂孔定位相同。从储存器罐中取出敷贴器,经消毒后将预置缝线穿过敷贴器边缘的小孔后结扎固定。结膜伤口作连续缝合,盖上护眼铅罩。没有滑脱丢失情况发生。采用COMS(collaborative ocular melanoma study group)的标准设定脉络膜黑色素瘤的局部照射总量为100Gy。根据碘125的活性和肿物的厚度,参考核素随厚度而衰减的等剂量曲线,即可算出肿物要达到预定吸收剂量所需的时间<sup>[6]</sup>。到达预定时间后拆除敷贴器。

经瞳孔温热疗法采用科林公司提供的三用半导体激光治疗仪(IRIS Medical oculight SLx),根据脉络膜黑色素瘤的体积大小以及表面色素多少,对激光的反应采用不同直径的光斑与能量。其中光斑2.0~3.0mm,能量为400~1000mw,照射时间为60~120秒。10个光斑者以下者10只眼,10个光斑以上者7只眼。最多一只眼为12个光斑。一般进行1~4次治疗,每次治疗的间隔时间为3~4个月。如瘤体较大或疑及生长者可增加治疗次数。所有患者治疗后每1~3个月随访复查1次,观察时间1~36个月。随访复查时,常规检查视力,视力变化在2行以内者为视力不变,视力下降2行或以上者为视力下降,增加2行或以上者为视力提高。以B型超声测量的肿物厚度(高度)作为判断瘤体是否增长的主要指标。B型超声测量肿物厚度增加15%或肿物任一部分边界扩展250 $\mu$ m,视为肿物增长。

## 结 果

联合治疗后,视力下降者6只眼,占35%;视力下降主要由于肿物增大,继发新生血管青光眼、黄斑皱褶等。视力维持不变者8只眼,占47%;视力提高者3只眼,占18%。瘤体增大7只眼,占41%。不变7只眼,占41%。缩小3只眼,占18%。B型超声测量肿瘤长宽最高最小和最大径分别为6.8~12.29、5~11.5、3.1~9.59mm。肿物体积增长的7只眼中,肿物位于黄斑及其周边者3只眼,近视盘及挡住视盘者3只眼,血管弓附近者1只眼。5只行眼球摘出的眼中,1只可见瘤细胞巩膜导管的浸润,1只可见瘤细胞视神经的浸润。

治疗后至随访结束时出现的并发症有:黄斑皱

褶 1 只眼, 视网膜出血 2 只眼, 部分性视神经萎缩 1 只眼。

## 讨 论

脉络膜黑色素瘤是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤, 严重威胁成人的生命。临床医生根据病情不同采取灵活相应的治疗方案。(1) 肿瘤体积较大、生长快及视力丧失者, 以眼球摘除为首选治疗方案。(2) 肿瘤比较静止, 厚度(高)为 2~3mm 者, 可密切临床观察; 如证实肿瘤有生长者, 则选择其他治疗方案。(3) 肿瘤直径 < 8mm、厚度 < 3mm 者, 如肿瘤位于赤道部后, 可考虑采用光凝、光动力学及经瞳孔温热疗法。敷贴放射治疗。肿瘤位于赤道部或赤道部前者, 可行局部切除。(4) 肿瘤直径 8~16mm、厚度 3~5mm 者, 可根据肿瘤的部位、活动性、对侧眼的情况、患者的年龄及全身情况综合考虑, 给予局部切除、敷贴放疗或眼球摘除术。(5) 肿瘤直径 > 16mm、厚度 > 10mm 者, 可行眼球摘除术。

经瞳孔温热疗法联合敷贴放射治疗脉络膜黑色素瘤的三明治疗法在国外开展较为广泛。在一项 270 例的大样本研究中认为它可提供优异的疗效, 术后 5 年的复发率仅为 3%<sup>[7]</sup>。同时一份 5 年的术后跟踪观察报告认为联合治疗在肿瘤的完全消退以及低复发率方面是令人满意的<sup>[8]</sup>。经瞳孔温热疗法可通过屈光系统到达肿瘤顶部, 敷贴放射治疗通过巩膜到达肿瘤的基底部。从而突破了敷贴放射治疗肿瘤 5mm 的限制, 减少了单纯 TTT 治疗的不充分性<sup>[9]</sup>。同时降低了最严重的并发症——放射性视网膜病变的发生率<sup>[8]</sup>。

17 例病人就诊时肿瘤厚度均超过 3mm。通过联合治疗一至两年的观察, 肿瘤体积不变与缩小者占 59%。这与国外文献报道的厚度超过 3mm 的肿瘤一年联合治疗消退率为 46%, 两年消退率为 73% 基本吻合。同时国外研究观察到若在肿瘤厚度小于 3mm 时治疗, 则一年后消退率为 75%, 两年消退率为 79%<sup>[8]</sup>。因而提出肿瘤厚度是影响愈后的重要指标之一。在我们的观察中, 术后肿瘤体积增长的 7 只眼在初诊时肿瘤厚度均超过 5mm。尽管经过多次治疗的努力, 仍有 5 只眼球最终被摘除, 并在其病理切片中 2 只眼可分别见到瘤细胞巩膜导管的浸润及视神经的浸润。这一方面印证了国外的观点, 术前的肿瘤厚度直接影响着愈后; 同时也提示我们在今后的临床工作中对于肿瘤应尽可能地早发现, 早治疗, 争取最佳的治疗时机。

在 5 只行眼球摘出的眼中, 肿瘤的位置均位于视乳头及黄斑区附近。由于病变位置靠后, 置入敷贴器时有一定的困难, 为精确地控制放疗的范围增加了难度。另一方面因为肿物厚度初诊时普遍较大, 需相对增大放射剂量才能达到较好的效果。但视乳头及黄斑区均为敏感部位, 为避免放疗的损害在主观上控制了剂量。

我们在 TTT 的临床治疗中光斑反应呈浓白色, 这是出于更好地控制肿瘤的体积及杀死瘤细胞的目的。但我们也观察到 TTT 治疗后瘤体表面及周围多有明显色素沉着(图 4), 个别病例甚至可见机化膜、出血等。因色素遮蔽荧光, 在术后行 FFA 复查时很难从瘤体与周围组织的关系上判断瘤体是否被缩。而机化膜、出血也会对再次激光治疗的穿透深度产生阻碍作用。因而提示我们在今后的治疗中可适当降低激光能量, 使瘤体表面呈灰白色反应即可, 为再次治疗提供条件。

联合治疗未见其对晶体混浊度产生影响。这与国外文献观察的结果一致<sup>[10]</sup>。

总之, 经瞳孔温热疗法联合敷贴放射治疗脉络

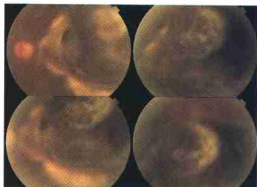


图 4 TTT 治疗后瘤体表面及周围多有明显色素沉着, 可见机化膜

膜黑色素瘤具有确切疗效。但其治疗中的激光能量、敷贴放疗剂量的选择, 术中术后并发症的控制等因素均需在今后的临床工作中得以完善及提高。

## 参 考 文 献

- 1 Shields CL, Shields JA, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. Arch Ophthalmol 2000; 118: 1219-28
- 2 Journee-de Korver JG, Oosterhuis JA, Kakebeke-Kempe HM, de Wolff-Rouendaal D. Transpupillary thermotherapy (TTT) by infrared irradiation of choroidal melanoma. Doc Ophthalmol, 1992; 82 (3): 185-91
- 3 Oosterhuis JA, Journee-de Korver JG, Keunen JEE. Transpupillary thermotherapy. Results in 50 patients with choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 1998; 116: 157-162
- 4 Renzo A, Zaldivar MD, Thomas M, Aaberg Jr MD, Paul Sternberg Jr MD.

Clinicopathologic findings in choroidal melanomas after failed transpupillary thermotherapy. Arch Ophthalmol, 2003;135:657-663

- 5 蔡善钰, 卢凤才, 王光璐等. 碘125眼巩膜敷贴器的研制和临床试验. 中国原子能科学研究院年报, 2004, 140-142
- 6 陈子才, 吴猛, 刘晓琳. 碘125眼巩膜敷贴器的计量学特性的研究. 核技术, 2001, 24:393-397
- 7 Carol L. Shields, Jacqueline Cater, Jerry A. Shields, et al. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. Clinical Science. 2002;120:933-940
- 8 Y M Bartlema, JA Oosterhuis, J G Journ é e-de Korver. Com-

bined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma: 5 years' experience. Br J Ophthalmol, 2005;89:1370-1373

- 9 Keunen JEE, Journee-de Korver JG, Oosterhuis JA. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with or without plaque radiotherapy: a dilemma. Br J Ophthalmol 1999;83:1212-13
- 10 Weenink AC, van Best JA, Oosterhuis JA, et al. Lens transmission by fluorophotometry after plaque radiotherapy and thermotherapy of choroidal melanoma. Ophthalmic Res 1998; 30:402-6

(收稿时间: 2006-05)

## • 病例报告 •

# Marfan 综合征一家系

冯文国 刘霞 王旭

Marfan 综合征 (Marfan syndrome) 为常染色体显性遗传病, 系中胚叶发育异常所致, 以眼、心血管和全身骨骼的异常为特征。现将我们发现的一家系报告如下。

**例1** 李××女 43岁(先证者) 农民 35年前因右眼晶状体半脱位行晶状体摘除术。患者因左眼偶发胀痛于2006年5月来我院眼科就诊。视力: 右0.2, 左0.1。右眼角膜透明, 前房深, 虹膜震颤, 瞳孔3mm, 无晶状体, 眼底呈豹纹状。左眼睫状充血, 角膜轻雾状水肿, 前房深, 虹膜震颤, 瞳孔3mm, 眼底呈豹纹状, 视盘周围环形萎缩斑, 下方可见灰色混浊晶体。左眼压36mmHg。全身检查: 体型瘦长, 头狭长, 颧弓高且窄, 胸扁平, 四肢指(趾)细长。患者诊断: Marfan综合征左继发性青光眼。住院行左眼晶状体摘除术, 术后眼压恢复正常。

**例2** 李×男 48岁(先证者之大哥) 农民 双眼高度近视, 视力右 0.04, 左0.1。裂隙灯显微镜检查双眼虹膜震颤, 晶状体脱位于玻璃体腔, 眼底呈豹纹状, 视盘色淡, 视盘周围圆形萎缩斑, 右视网膜点片状色素沉积, 眼压正常。患者10年前曾因右眼孔源性视网膜脱离行扣带术。全身检查同例1。

**例3** 王×女 13岁(先证者之女) 学生 患者右眼视物重影, 右矫正视力0.6, 左矫正视力0.8, 双眼高度近视。裂隙灯显微镜检查右眼瞳孔4mm, 晶状体向颞下方半脱位, 左眼晶状体无明显脱位, 双眼底呈豹纹状。全身检查:

体型瘦长, 四肢指(趾)明显细长。

另外检查例2之女(Ⅲ2), 先证者之妹妹(Ⅱ6)以及Ⅱ6之子(Ⅲ5)均为晶状体脱位(图), 全身体型瘦长, 四肢指(趾)明显细长。追问家族史, 先证者之二哥(Ⅱ3)曾双眼晶状体脱位继发性青光眼。先证者之父亲(Ⅰ1)亦双眼晶状体脱位, 视力很差。

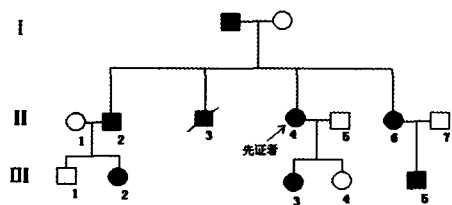
**讨论** Marfan综合征主要涉及眼、骨骼及心血管改变。病人体型瘦长, 肩下垂、指(趾)纤细、全身肌肉无力。一般瞳孔较小且散瞳剂也不易散大。多数病例晶状体移向鼻上方, 少数可向颞侧移位, 有时晶状体因悬韧带发育不良偶遇震荡自行脱离, 而使晶状体半脱位或脱位于前房或玻璃体。又常常引起继发性青光眼。而且本病的视网膜周边部常不健全, 容易发生视网膜脱离<sup>[1]</sup>。家系中8例全出现晶状体的半脱位或脱位, 2例继发性青光眼, 1例视网膜脱离, 并且具有相同的体型特征。

1979年Pyeeritz和Mckusek修订的Marfan综合征诊断标准为具备以下四项中的二项即可定诊: (1) 心血管系统大动脉受累, 主要有升主动脉夹层动脉瘤形成; (2) 骨骼畸形, 特别是蜘蛛指(趾)者; (3) 眼部异常, 如晶体脱位, 自发性视网膜剥离; (4) 家族史<sup>[2]</sup>。国外学者发现该病为定位于染色体15q21.1的原纤维蛋白(fibrillin-1, FIB1)基因突变引起, 并检测到许多突变<sup>[3,4]</sup>。

## 参 考 文 献

- 1 刘家琦, 李凤鸣, 等. 实用眼科学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1999, 404.
- 2 Pyee. The Marfan syndrome: diagnosis and management. N Engl J Med, 1979, 300: 772-775
- 3 Whiteman P, Hutchinson S, Handford PA. Fibrillin-1 misfolding and disease. Antioxid Redox Signal. 2006 Mar-Apr;8 (3-4):338-46
- 4 Hayward C, Porteous ME, Brock DJ, et al. Mutation screening of a 165exons of the fibrillin-1 gene in 60 patients with Marfan's syndrome: report of 12 novel mutations. Hum Mutat, 1997, 10(4): 280-289

(收稿时间: 2006-07)



附图 家系图

作者单位: 250001 济南, 济南市第二人民医院

通讯作者: 冯文国, E-mail: fwenguo@163.com