

高危视网膜母细胞瘤患者的术后辅助化疗

张浩 颜建华 陈智聪 吴中耀 李永平 杨华胜 毛羽翔 艾思明 张平 钟秀凤

【摘要】 目的 探讨术后辅助化疗对高危视网膜母细胞瘤 (Rb) 患者生存及预后的影响。**方法** 收集 1997~2004 年于中山眼科中心诊治的 268 例 Rb 患者资料, 随访了 135 例, 其中男 80 例, 女 55 例, 单眼 107 例, 双眼 28 例。分析患者的一般状况、病理结果、治疗情况、生存率等。用 SPSS13.0 软件包进行统计学分析。**结果** 135 例患者中经治疗但未行化疗 75 例, 曾行化疗 51 例, 未行治疗 9 例, 存活 111 例(其中 1 例双眼患者的未摘除眼肿瘤仍有进展), 死亡 24 例, 主要死亡原因为肿瘤颅内蔓延。51 例化疗患者中存活 46 例, 死亡 5 例。未经化疗的患者总体生存率略低于经过化疗的患者, 两者间无统计学差异 ($P=0.369$)。眼外期患者中化疗组生存率明显高于未经化疗组, 两者间有统计学差异 ($P=0.000$)。未行化疗的患者与经过化疗的患者 I 期义眼座植入后暴露率无统计学差异 ($P=0.815$)。**结论** 术后辅助化疗对有复发和转移高危因素的视网膜母细胞瘤患者可提高其生存和预后, 多数患者可耐受化疗的副作用, 建议对此类患者术后辅以化疗。

【关键词】 视网膜母细胞瘤; 肿瘤; 治疗; 辅助化疗

Adjuvant chemotherapy for the patients with high risk retinoblastoma : analysis of 268 cases
ZHANG Hao, YAN Jian-hua, CHEN Zhi-cong, WU Zhong-yao, LI Yong-ping, YANG Hua-sheng, MAO Yu-xiang, AI Si-ming, ZHANG Ping, ZHONG Xiu-feng. State Key laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

【abstract】 Purpose To study the effect of adjuvant chemotherapy on the prognosis of patients with high risk retinoblastoma (Rb). **Methods** There were 268 patients with retinoblastoma seen in Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University between 1997 and 2004 and 135 were followed up, among whom 80 were male, 55 were female, 107 were unilaterally involved, 28 were bilaterally involved. The general data, pathologic involvement, therapeutic methods and survival or death of the patients with Rb were retrospectively analyzed. SPSS13.0 was used for statistical analysis. **Results** Among 135 patients, 75 underwent treatment but without chemotherapy, 51 underwent chemotherapy, 9 refused to accept any treatment. 111 survived (1 survived with active retinoblastoma of the other unenucleated eye) and 24 died. The patients died mainly due to brain involvement. of 51 patients with chemotherapy, 46 survived and 5 died. The difference between the survival rate of patients with chemotherapy and that without chemotherapy showed no statistical significance ($P=0.369$). For the patients with extraocular retinoblastoma, the survival rate of patients with chemotherapy was remarkably higher than that without chemotherapy ($P=0.000$). The exposure of implanted prosthesis had no relation with chemotherapy ($P=0.815$). **Conclusions** The adjuvant chemotherapy after operation has improved the survival and prognosis of the patients with high risks of tumor relapse or metastasis and most patients can sustain the side effects of chemotherapy, thus adjuvant chemotherapy was suggested for these patients.

【Key words】 retinoblastoma; tumor; treatment; adjuvant chemotherapy

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, Rb) 是儿童最常见的原发性眼内恶性肿瘤, 严重威胁患儿的生命。随着现代诊疗技术的提高, Rb 患者的生存率

已由 5% 提高到 90% 以上^[1]。化疗在 Rb 的治疗中发挥了重要作用, 国外报道对有肿瘤复发和转移等高危因素^[2-5]的患者进行化疗明显改善了预后, 提高了患者的生存率和生存时间^[6,7]。对有颅内蔓延和远处转移的肿瘤患者, 大剂量化疗联合造血干细胞移植已取得了一些成功的经验^[8-10]。我们已分析过化学减容治疗眼内期 Rb 有一定疗效^[11]。因我国的 Rb 患

基金项目: 广东省自然科学基金 (编号 036651)

作者单位: 510060 广州, 中山大学中山眼科中心, 眼科学国家重点实验室

通信作者: 颜建华, E-mail: yan2011@tom.com

者就诊时肿瘤多数较大,眼外期患者的比例较高,应用术后辅助化疗是否可以提高这类高危患者的预后?至今国内未见报道。本文回顾分析中山大学中山眼科中心诊治的 Rb 患儿情况,初步分析高危 Rb 患者的辅助化疗疗效及毒副作用。

材料和方法

收集 1997.1.1~2004.12.31 于我院诊治的 268 例住院 Rb 患者资料,随访到 135 例,随访日期截止到 2005 年 12 月 31 日,随访时间平均为 42.3 月(10~105 月)。记录患者的一般状况:性别,年龄,症状及持续时间,受累眼别,治疗情况,肿瘤的病理侵袭范围,生存与死亡情况。入院患者常规行双眼 CT 及彩色超声波检查。对单眼患者行眼球摘除联合 I 期义眼座植入术,同时散瞳检查另眼眼底,如术中发现或可疑有肿瘤的眼外侵袭则不装入义眼座,视病情决定是否行 II 期义眼座植入术;对双眼患者,摘除病情较重的眼球,对病情较轻的眼试行保守治疗:对直径 $\leq 5\text{mm}$ 、厚度 $\leq 3\text{mm}$ 的肿瘤,若肿瘤位于赤道前则行冷冻治疗,位于赤道后则行激光治疗;对直径 $\geq 5\text{mm}$ 或厚度 $\geq 3\text{mm}$ 或单纯局部治疗失败的病例先行化疗减小肿瘤体积,再辅以冷冻、激光或光动力治疗(对基底直径 $< 15\text{mm}$,厚度 3~10mm 的肿瘤可行巩膜放射性斑片贴敷治疗);上述治疗失败则行外放射治疗;如保守治疗失败则行眼球摘除。

Rb 患者术后辅助化疗的适应症:①肿瘤为眼内期但有复发及转移高危因素的患者,如术后病理检查示肿瘤累及较大范围的脉络膜、巩膜、前房和视神经受累;②尽管肿瘤为眼内期且无病理高危因素,但曾行前房或玻璃体穿刺作细胞学检查者;③有巩膜外侵犯的眼外期 Rb 患者或行眶内容剜除的患者;④肿瘤有颅内蔓延或远处转移。术后 3w 开始化疗,每 3~4w 行一次化疗,化疗次数 1~10 次。化疗后 2 岁以内的患儿每 2~3m 复查一次,3~5 岁患儿每 3~6m 复查一次,5~10 岁患儿每半年复查一次。

化疗方案:① CEV 方案:长春新碱 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ ivQW $\times 3$, 每 3w; 依托泊苷 $150\text{mg}/\text{m}^2$ ivQD $\times 3$, 每 3w; 卡铂 $560\text{mg}/\text{m}^2$ iv 第一天,每 3 周。② VAC 方案:环磷酰胺 $750\text{mg}/\text{m}^2$ iv 第一天,每 3 周;阿霉素 $50\text{mg}/\text{m}^2$ iv 第一天,每 3 周;长春新碱 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 第一天,每 3 周。③ VC 方案:环磷酰胺 $750\text{mg}/\text{m}^2$ iv 第一天,每 3 周;长春新

碱 $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 第一天,每 3 周。④ CE 方案:卡铂 $300\text{mg}/\text{m}^2$ iv 第一天;依托泊苷 $50\text{mg}/\text{m}^2$ iv 第 1~3 天。每个疗程化疗前进行血常规、肝肾功能、生化系列、胸透、心电图检查以除外化疗禁忌及检查有无全身转移。

统计学分析采用 SPSS13.0 软件包。用卡方检验对总体样本和随访样本的构成进行比较;对随访的患者用寿命表法分析不同时间段的患者生存率,Kaplan-Meier 法比较化疗与否对生存率的影响,用 Log-rank 检验比较生存率有无统计学差异。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

总体样本共有患者 268 例,男 169 例,女 99 例;单眼 233 例,双眼 35 例;共有患眼 303 只,其中眼内期 159 眼,眼外期 83 眼,未治疗 28 眼,资料不详 33 眼;不同年龄阶段(< 1 岁、1岁~、2岁~、3岁~、4岁~、5岁~)的人数分别为 43、71、76、36、25、17 人,化疗总人数为 74 人。统计学分析示总体样本与随访样本的性别构成、病情构成、不同年龄阶段的患者构成无统计学差异($\chi^2 = 0.549$, $P = 0.459$; $\chi^2 = 4.736$, $P = 0.192$; $\chi^2 = 1.999$, $P = 0.849$)。眼别构成及化疗患者的构成有统计学差异($\chi^2 = 4.016$, $P = 0.045$; $\chi^2 = 4.336$, $P = 0.037$)。因此随访样本具有代表性,以下主要对随访患者进行详细的分析。

结 果

1. 一般资料:

随访的患者中,男 80 例,女 55 例;单眼 107 例,双眼 28 例;左眼 55 例,右眼 52 例。就诊时单眼患者平均年龄 31.8m (3m~140m),双眼患者平均年龄 21.2m (2.5m~45m)。多数因“白瞳”症状就诊,就诊时症状平均持续 3.9m (2d~27m)。曾行化疗 51 人,治疗但未行化疗 75 人(1 例第一只眼进行治疗,第二只眼未进行治疗),未进行治疗 9 人。135 例患者中共有患眼 163 只,肿瘤为眼内期 100 眼,眼外期(越过筛板或突破巩膜壁) 41 眼,未摘除眼球 7 眼,未行诊治 12 眼,3 例 3 眼于外院手术治疗,病理不详。

51 例化疗患者中男 29 例,女 24 例;双眼 17 例,单眼 34 例。不同年龄阶段化疗人数的百分比无统计学差异($P = 0.220$)。化疗方案有 CEV、CE、VAC、VC,2 例化疗方案不详,平均化疗 3.2 次(1~10 次),未行化疗的 75 人中,64 人行 I 期植入义眼座,发生暴露 10 人(15.6%),行化疗的 51 人中,36 人

行 I 期植入义眼座, 发生暴露 5 人 (13.9%), 暴露率间无统计学差异 ($\chi^2 = 0.054, P = 0.815$)。

2. 生存与死亡情况: 随访患者中存活 111 例, 死亡 24 例 (治疗后死亡 15 例, 未治死亡 9 例), 其中颅内蔓延 21 例, 颅内蔓延合并骨转移 1 例。存活患者自最后一次治疗结束平均生存了 47.5m (12m~110m), 经治疗的死亡患者平均存活了 11.3m (1m~50m), 未经治疗的患者平均存活 8.7 m (1m~18 m)。5 例视神经孔扩大的患者全部死亡, 平均存活 2m (1m~4 m)。51 例化疗患者中存活 46 例 (90.2%), 自治疗结束平均存活 45.1m (12m~105 m), 死亡 5 例 (9.8%), 平均存活 18.4m (2m~50m)。死亡病例中曾行化疗的 5 例平均生存时间 18.4m (2m~50m), 未行化疗的 15 例 (包括单纯手术治疗和未经治疗的病例) 平均生存时间 7.7m (1m~18 m), 生存时间无统计学差异 ($t = 1.144, P = 0.314$)。

3. 统计学生存分析: 135 例患者 1 年、3 年、5 年生存率分别为 88%、83%、81%(图 1)。其中眼内期患者分别为 100%、99%、99%, 眼外期患者分别为 71%、65%、58%, 两者间差异有统计学意义 ($u=29.928, P=0.000$) (图 2); 青光眼期患者分别为 71%、61%、61% (图 3)。单眼患者分别为 90%、87%、83%, 双眼患者分别为 86%、75%、75%, 两者间差异无统计学意义 ($u = 1.554, P = 0.213$) (图 4)。双眼患者中另眼尚有 6 只保存, 其中 1 只肿瘤已侵入眼外, 1 只眼球萎缩, 余 4 只眼内肿瘤无明显进展, 视力较差, 最好达 0.09。

未经化疗的患者总体生存率略低于经过化疗的患者, 两者间无统计学差异 ($P = 0.369$) 且 54m 以后生存率基本相等 (图 5)。眼外期患者中经过化疗的患者共 31 人, 存活 26 人 (83.9%), 死亡 5 人 (16.1%); 未经化疗的患者 10 人, 存活 1 人 (10%), 死亡 9 人 (90%)。化疗组生存率明显高于未经化疗组, 两者间有统计学差异 ($P = 0.000$) (图 6)。

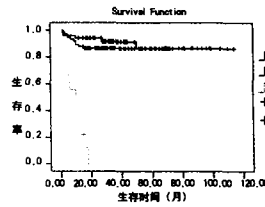


图 5 经过化疗、未经过化疗、未经治疗患者的生存率比较

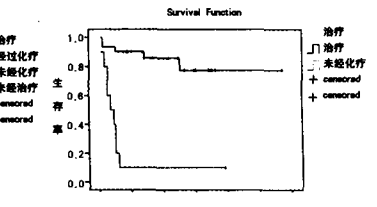


图 6 眼外期患者中经化疗和未经化疗的生存率比较

4. 化疗的副作用: 食欲不振、恶性呕吐 22 人 (43.1%), 发热 6 人 (11.8%), 暂时性骨髓抑制 6 人 (11.8%), 腹痛、腹泻或便秘 4 人 (7.8%), 过敏或皮疹 2 人 (3.9%), 其它 3 人 (5.9%), 死亡 1 人, 系因白细胞降低引发感染、败血症所致。对骨髓抑制、发热、过敏、剧吐的病人暂停该疗程化疗并对症治疗, 其余患者对症治疗后可完成化疗。

讨 论

本研究示肿瘤为眼内期的患者预后良好, 接受化疗的患者虽与未经化疗的患者总体生存率无统计学差异, 但前者的生存率水平高于后者, 且接受化疗者其病情严重程度要高于未行化疗的患者, 说明化疗已提高了这部分病情较重患者的生存和预后; 眼外期患者术后原则上应行辅助化疗, 本组 41 例眼外期患者经术后辅助化疗后存活率高达 83.9%, 而未经化疗的存活率只有 10%, 两组间的生存率存在明显差异; 在死亡病例中, 经过化疗的 5 例平均生存了 18.4 月 (2~50 月), 未经化疗的 15 例患者平均生存了 7.7 月 (1~18 月), 生存时间虽无统计学差异, 但前者的生存时间明显长于后者, 可能与患者例数较少有关。本文结果还显示化疗对 I 期植入义眼座的暴露率无影响, 即术后辅助化疗一般不会影响结膜伤口的愈合。Chantada 等用化疗联合放疗治疗眼外期 Rb 取得较好疗效, 视神经断端无肿瘤的病例存活率达 84.8%^[12], 5 例侵犯巩膜中的 3 例, 10 例侵犯断端视神经的 7 例存活; Mustafa^[8] 和 Antoneli^[13] 等报道眼外期患者 5 年生存率在 40

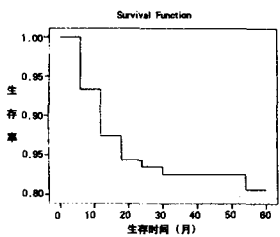


图 1 135 例 Rb 患者的生存曲线

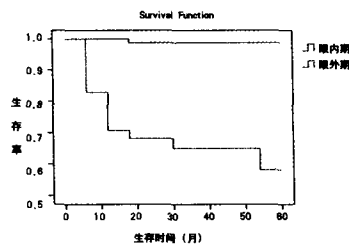


图 2 眼内期和眼外期肿瘤患者的生存曲线比较

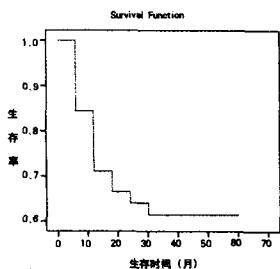


图 3 青光眼期患者的生存曲线

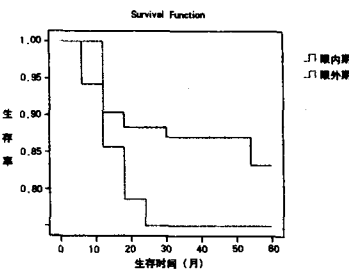


图 4 单眼和双眼患者的生存曲线比较

%~60%之间。本组行化疗的患者多应用 CEV 方案,存活率(89.7%)相对较高可能与以下因素有关:患者多于近年诊治,药物及化疗方案较好;颅内蔓延及远处转移的病例很少(2例)。而国外报道病例中枢受累及远处转移者较多。

本组中发生颅内蔓延及远处转移的有6例,3例经过治疗(2例化疗,1例放疗)但均死亡,提示目前的治疗方法对此类患者疗效较差。Zelter 等人^[14]报道应用眼球摘除,局部放疗和全身化疗治疗远处转移 Rb 患者,在单侧 Rb 患者中远处转移病例的存活率是 25%,在双眼患者中是 0。Kingston 等^[15]对 11 例发生转移的 Rb 患者行化疗,患者平均生存 9 个月,而 13 例未行化疗的患者平均生存 2.3 个月,两者有统计学差异。说明传统化疗及放疗对此类患者有一定的作用,可延长患者的生存期,但对提高生存率似乎无帮助。近年来已有多篇报道认为大剂量化疗联合自体造血干细胞移植可能是一种有效方法。

目前应用的化疗方案主要有 CEV、VAC、CE、VC 方案。CE、VC 的作用相对缓和,阿霉素对心脏毒性较大,环磷酰胺可能引起出血性膀胱炎等严重副作用,CEV 方案由于其疗效较好,副作用较小而近年来被广泛使用。眼外期患者病情差别较大,尚无统一的化疗方案及疗程。Shields 等^[16-17]的研究显示 6 个疗程的 CEV 方案疗效较好,过多的化疗次数并没有提高疗效反而会增加药物的毒性作用。我院行化疗的患者,化疗方案不完全相同,化疗疗程从 1~10 次不等,≤3 次的占大多数(62.5%),主要根据患者实际病情需要、肿瘤对治疗的反应、药物的副作用来确定,但近年来如患者无禁忌则多给予 6 个疗程 CEV 方案。化疗的副作用最多见为食欲不振、呕吐、脱发,少见的有发热、过敏反应、感染、骨髓抑制等,只有少数患者因严重的药物并发症而未完成该疗程化疗。Benz MS 报道 12 例进行常规化疗的视网膜母细胞瘤病例,其中 75% 由于化疗的副作用而延误一个以上化疗周期,65% 的病例有中性粒细胞减少,35% 有血小板减少,29% 出现发热,故建议在化疗方案中常规加入粒细胞集落刺激因子来减少骨髓抑制时发生的感染^[16]。

总之,化疗对术后病理检查证实 Rb 为眼内期但有复发和转移高危因素和眼外期的患者是一个必要

的补充治疗,可提高患者的生存率和生存质量,多数患者可耐受化疗,副作用小。

参考文献

- 1 Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. *Cancer Control*, 2004, 11:317-327.
- 2 Chantada GL, Dunkel IJ, de Davila MT, et al. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol*, 2004, 88:1069-1073.
- 3 Wolter JR. Retinoblastoma extension into the choroid. Pathological study of the neoplastic process and thoughts about its prognostic significance. *Ophthalmic Paediatr Genet*, 1987, 8:151-157.
- 4 Shields CL, Shields JA, Baez K, et al. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer*, 1994, 73: 692-698.
- 5 Khelifaoui F, Validire P, Auperin A, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer*, 1996, 77:1206-1213.
- 6 Makimoto A. Results of treatment of retinoblastoma that has infiltrated the optic nerve, is recurrent, or has metastasized outside the eyeball. *Int J Clin Oncol*, 2004, 9:7-12.
- 7 Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V, et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. The experience of a single institution with 33 patients. *Cancer*, 1994, 74:722-732.
- 8 Mustafa MM, Jamshed A, Khafaga Y, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide in the treatment of postenucleation high risk retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1999, 21:364-369.
- 9 Kremens B, Wieland R, Reinhard H, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31:281-284.
- 10 Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA, et al. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer*, 2000, 89:2117-2121.
- 11 张浩,颜建华,吴中耀. 化学减容治疗眼内期视网膜母细胞瘤. *中国实用眼科杂志*, 2006, 23:1051-1053
- 12 Chantada G, Fandino A, Davila MT, et al. Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma. *Cancer*, 2004, 100:834-842.
- 13 Antoneli CB, Steinhorst F, de Cassia Braga Ribeiro K, et al. Extraocular retinoblastoma: a 13-year experience. *Cancer*, 2003, 98: 1292-1298.
- 14 Zelter M, Gonzalez G, Schwartz L, et al. Treatment of retinoblastoma: results obtained from a prospective study of 51 patients. *Cancer*, 1991, 68:1685-1690.
- 15 Kingston JE, Hungerford JL, Plowman PN. Chemotherapy in metastatic retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet*, 1987, 8:69-72.
- 16 Yanagisawa T. Systemic chemotherapy as a new conservative treatment for intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol*, 2004, 9:13-24.
- 17 Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, et al. Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138: 329-337.