

脉络膜血管瘤治疗的新进展

苗理^{1,2}, 胡竹林²

作者单位:¹(650000)中国云南省昆明市,昆明医科大学;
²(650000)中国云南省昆明市,云南省第二人民医院眼科
作者简介:苗理,在读硕士研究生,研究方向:角膜病、青光眼。
通讯作者:胡竹林,眼科学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:角膜病、白内障、青光眼。 hzl77@263.net
收稿日期:2012-11-29 修回日期:2013-03-25

Recent progress of choroidal hemangioma

Li Miao^{1,2}, Zhu-Lin Hu²

¹Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan Province, China; ²Department of Ophthalmology, The Second People's Hospital of Yunnan, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Correspondence to: Zhu-Lin Hu. Department of Ophthalmology, The Second People's Hospital of Yunnan, Kunming 650000, Yunnan Province, China. hzl77@263.net

Received:2012-11-29 Accepted:2013-03-25

Abstract

• Choroidal hemangioma (CH) is a benign vascular tumor that occurred in the fundus posterior pole. Although it is a benign tumor, exudation from the lesion can lead to retinal detachment and other complications that make visual loss for patients. CH can occur as a circumscribed choroidal hemangioma (CCH), generally without systemic associations, or as a diffuse choroidal hemangioma (DCH) that is often associated variations of Sturge-weber syndrome (SWS). The management of CH has included laser photocoagulation, radiation therapy, transpupillary thermotherapy (TTT), photodynamic therapy (PDT). This article aims to introduce the current situation and the latest progress of the various therapies, to explore the most safe and effective method for the treatment of CH.

• **KEYWORDS:** choroidal hemangioma; treatment

Citation: Miao L, Hu ZL. Recent progress of choroidal hemangioma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2013;13(4):696-699

摘要

脉络膜血管瘤是一种较为少见的良性肿瘤,其病变多发生在眼底后极部,瘤体渗液及侵及黄斑区可导致视网膜脱离等并发症,造成视力损害。脉络膜血管瘤可分为孤

立性脉络膜血管瘤和弥漫性脉络膜血管瘤。前者并发症较少,而后者多表现为 Sturge-weber 症。目前对于脉络膜血管瘤的治疗主要是通过:光凝术、放射治疗、经瞳孔温热疗法、光动力学疗法等。我们旨在介绍各种疗法的现状及最新进展,探索治疗脉络膜血管瘤的最安全有效的方法。

关键词: 脉络膜血管瘤; 治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.04.15

引用: 苗理,胡竹林. 脉络膜血管瘤治疗的新进展. 国际眼科杂志 2013;13(4):696-699

0 引言

脉络膜血管瘤(choroidal hemangioma, CH)是一种在先天血管发育不良的基础上发展的良性肿瘤,临床上较为少见,多见于中年人。脉络膜血管瘤病变多在眼底后极部,临近视乳头或黄斑为一杏黄色或桔红色圆形或近似球形的隆起,瘤体波及黄斑区可直接影响视力,黄斑区以外因瘤体可导致长期视网膜下积液,视网膜囊样变性,大多伴有不同程度浆液性视网膜脱离,最终导致患者视力完全丧失。本病可分为孤立性脉络膜血管瘤(circumscribed choroidal hemangioma, CCH)及弥漫性脉络膜血管瘤(diffused choroidal hemangioma, DCH)。CCH 孤立于眼底后极部生长,大多不伴有全身症状及并发症,仅有少数患者表现有 Sturge-weber 症等全身症状;DCH 则为弥漫性,广泛侵入脉络膜,临床上可见眼底表现 Sturge-weber 综合症。本病发病率暂无具体统计,但组织学检查结果显示 CCH 多于 DCH^[1]。

一些国内外学者主张在脉络膜血管瘤虽造成视网膜脱离或继发性青光眼等眼部症状,但未侵及黄斑时无需治疗^[2,3],且目前尚无十分有效的治疗方法能够完全消灭肿瘤治愈本病,对于脉络膜血管瘤的治疗主要是促进视网膜下积液的吸收和黄斑积液的吸收,防止并发症对患者视力造成损害。国内外对脉络膜血管瘤的治疗进行了多种尝试,目前使用过的有冷凝、放射治疗(敷贴、光热辐射、质子束放射、低剂量体外放射)、激光光凝术、经瞳孔温热疗法、光动力学疗法等^[4,5]。其中使用较多的为放射治疗和激光治疗,其余治疗基本已经被淘汰,我们主要探讨的是几种常见治疗方法在临床中的应用。

1 放射治疗

自从激光被广泛应用以来,对于典型的脉络膜血管瘤,冷凝术和激光治疗等已经被国内外文献广泛地报道并肯定其疗效,然而对于靠近黄斑区的肿瘤进行治疗后,

患者视功能受到了一定程度的损害,并因此产生了并发症。为了克服这些问题,国内外一些学者尝试在其他领域的治疗已经被证实其疗效,放射疗法(radiotherapy)治疗孤立性及弥漫性脉络膜血管瘤取得了一定的效果^[6-10]。

1996年,Zografos与他的同事调查分析了使用Co-60放射治疗的41例脉络膜血管瘤患者的预后情况,在这些患者中绝大多数为CCH(38眼),其余3眼为DCH。所有患者视力为20/200~20/20,97.6%伴有视网膜脱离。治疗经放射治疗后,所有患者的视网膜脱离均得到恢复,16例视力得到提高。在未予以抗青光眼治疗的情况下所有患者眼压正常,并未出现由放射治疗引起的新生血管性青光眼等疾病,也均未出现视神经损伤。我们认为Co-60放射治疗更加适合治疗距离黄斑及视盘较近的脉络膜血管瘤。

1989年,Pd-103逐渐被应用于临床,随后Aizman等^[7]在对CCH患者使用Pd-103放射治疗随访后,证实并肯定了其疗效:每次选取5例CCH患者进行Pd-103放射治疗,选取的对象均患有由视网膜下渗出而导致的视力进行性下降。治疗后的检查包括最佳矫正视力、B超、检眼镜行眼底检查、眼底荧光素染色、解剖学行瘤体重量检查等,结果证实所有患者中前后对比瘤体重量平均减少50%。在随访中接受治疗的患者(5例)中,3例视力提高,1例视物变形、症状消失且视力情况保持稳定,在治疗1a后的随访后证实,所有患者视力平均可提高2行。

Madreperla等^[9]在文章中分析并利用I-125和Ru-106放射治疗脉络膜血管瘤的疗效,在他的实验结果中,75%的患者在治疗后1a视敏度提高到20/40甚至更高,且所有患者的视网膜下液均得到治疗和吸收,疗效得到肯定。但根据Finger等^[11]在1991年作出的比较性研究指出,当使用放射治疗脉络膜血管瘤时,PA-103作用于瘤体的射线不但比I-125多,而且对正常眼组织的影响比I-125要少^[11]。在他的另一项研究中也表明,在治疗黑色素瘤时,Pd-103治疗在患者视觉功能的恢复上要优于I-125^[12]。

此外,除了以上各种敷贴放射治疗外,还有一些学者报道,体外放射治疗^[8]、质子束放射治疗^[10]、立体定向放射^[13]等均在使瘤体厚度的减小、视网膜下液的重吸收、视网膜脱离恢复方面取得疗效,从而提升患者的视力。但同时上述方法也伴随有因放射引起的白内障、视网膜及神经损伤等并发症。由于本病发病率较低,患者较少,对于上述几种放射治疗还缺乏长期的实验和疗效观察,有待进一步研究。

2 激光光凝术

在眼底激光技术出现之前,治疗脉络膜血管瘤的方法为电凝、冷凝、放疗等方法,随着激光技术的问世和发展,激光光凝术(laser photocoagulation)治疗因其定位准确、操作方便、并发症少等优点,逐渐成为国内外眼科医师治疗脉络膜血管瘤的首选方法。激光光凝术因使用的

激光种类不同可分为氩离子激光、氦离子激光、氪离子激光等,激光光凝术的原理是利用眼底色素吸收光能后转化为热能,利用瞬间高温使瘤体组织凝固和坏死,通过这种方法可以达到封闭瘤体表面的血管,阻止渗漏,而非破坏和消灭肿瘤的目的。渗出的吸收还可以使得脱离的视网膜神经上皮与色素上皮粘连,视网膜复位。光凝治疗后纤维组织长入并包裹瘤体,限制了肿瘤的生长,获得较好的远期疗效。

李春霞等^[3]于文献中记载了6例CCH患者进行氩激光光凝治疗术后的随访报道,多数患者在治疗后视力有所提高,其中少数人视力提高两行,渗出液有明显吸收。在随访2~6mo后,病情稳定无复发,眼底检查瘤体未见增大,基本达到治疗效果。郭小健等^[14]则指出:在出现肿瘤过大时,激光光凝治疗的效果有限,即使多次照射依然无法阻止视网膜下液的渗出,分析原因可能是由于在瘤体表面形成激光痂,阻止了激光深层瘤体的穿透,因此需要使用冷凝术从瘤体基底部进行治疗以配合光凝术的治疗,这也取得了视网膜下液吸收的良好治疗效果,之后在3a的随访中对患者行眼底及FFA检查均未见异常。

激光光凝术虽较冷凝术、放射治疗等方法具有简便易行的优势,但也有其局限性。由于光凝能量偏高,激光时间过短等原因,易伤及肿瘤上较大血管或新生血管,引起渗漏及出血,同时若光凝距黄斑过近,能量偏高或患者意外转动眼球,则会对患者黄斑区造成损伤,这也是部分患者进行激光光凝治疗后视敏度下降或视野缺损的原因,其它并发症还可见视网膜前膜或黄斑前膜皱缩等状况^[1,3,14]。所以治疗时应尽量避开距离黄斑区过近的瘤体,以避免并发症的产生。

3 经瞳孔温热疗法

1987年,Overgaard等^[15]最早提出了经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy,TTT)的概念,1995年有报道此方法开始应用于临床^[16]。TTT同眼底激光光凝术的方法类似,也是使用激光通过显微镜或检眼镜等屈光镜在视网膜或者脉络膜的病变上聚焦,同时激光的热量使病变区的瘤体和新生血管坏死而达到治疗效果。不同于普通激光光凝术的短时高温导致视网膜组织凝固性坏死后形成热反射层而使热能对视网膜深层和脉络膜穿透力减弱,TTT能将温度维持在45°~60°,既可以避免热反射层的产生,又可以对瘤体尤其是深部瘤体持续产生热量而致其坏死^[17]。

因此,近年来国内外眼科医师逐渐使用TTT代替激光光凝治疗脉络膜血管瘤,不管是在首次还是复发的脉络膜血管瘤治疗中,均取得一定的疗效。Gunduz^[18]对使用TTT法治疗脉络膜血管瘤的随访中报道:所有38例患者的视网膜脱离得到恢复,其中在视力≥0.05的26例患者经过TTT治疗后,20眼(77%)视力得到提升,6眼(23%)视力稳定;治疗后2~44mo随访,16眼(42%)的肿瘤厚度明显缩小,20眼(53%)部分缩小,2眼(5%)未见改变。彭晓燕等^[19]报道,在接受TTT治疗的12例脉

络膜血管瘤患者中,使用B超进行治疗前后对比检查的8例患者,有7例患者的瘤体厚度降低,且效果较明显(平均下降21.75%)。同时,有指出TTT治疗后出现包括黄斑囊样水肿、视网膜纤维化、虹膜萎缩、视网膜血管阻塞、视网膜出血、视网膜褶皱等并发症,且均认为TTT是治疗CH非常有效的方法,尤其适用于有明显视网膜脱离并发症的患者。

4 光动力学疗法

光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)可以利用激光有选择性地将脉络膜上的毛细血管进行封闭,这就克服了能量对视网膜上皮层及感觉层带来的侵害。Barbazetto等^[20]报告2例CCH患者经过PDT治疗后,瘤体消退,视力明显提高,之后有许多类似的报道。PDT需要向患者体内注入光敏剂,目前临床上应用最多的光敏剂是维替泊芬。PDT的治疗机制:维替泊芬经激光激发后,产生氧自由基直接损伤瘤体的毛细血管壁从而形成血栓,导致瘤体机化及消退,而正常的视网膜、脉络膜组织以及正常的血管不受损伤。而在CCH中,因其病变区血管增粗,光敏剂可以更加有效及有针对地作用于病变瘤体,从而破坏目标组织^[21]。目前国内外对于PDT治疗CCH的报道较多^[22-24],各学者在治疗中均会根据瘤体的大小采用单光斑或者组合光斑覆盖照射整个瘤体,此外还可以根据照射时间的长短、相应的能量强度进行改变。Jurklics等^[23]报道PDT治疗CCH患者19眼,经1~5(平均2.15)次PDT治疗后,73.3%的患者视力提高,21.1%的患者视力稳定;所有患眼CCH瘤体萎缩,瘤体直径由治疗前的1.3~4.8(平均2.63)mm缩小至治疗后的0~3.9(平均1.33)mm;94.8%的患者瘤体渗出完全吸收。Michels等^[24]对15眼CCH进行1~4次PDT治疗,并随访12~66(平均36.6)mo,发现86.7%的患者视力有不同程度的提高,13.3%的患者视力保持稳定,且视物变形小时,所有患者视网膜水肿减轻及视网膜下渗出得到吸收,治疗部位的视网膜及脉络膜萎缩没有进一步恶化;PDT治疗前CCH平均厚度为3.8mm,治疗后6mo所有患者CCH瘤体完全变平消退;吲哚青绿血管造影显示CCH血管进行性闭塞,PDT在治疗CCH的疗效得到肯定。

5 展望

脉络膜血管瘤的治疗经过多年的探索已经出现并使用了很多种方法,前述几种方法为国内外常用的治疗方式。各种类型的放射治疗虽然在治疗脉络膜血管瘤时取得较好的疗效,但是操作复杂,术后并发症较多,如放射性视网膜病变、黄斑部缺血、视神经病变等。激光光凝治疗复发率高,对于较大的瘤体和深部瘤体治疗效果有限。近年使用较多的TTT疗法虽然疗效好,复发率低,但是也容易造成治疗部位视网膜瘢痕形成和萎缩,对于黄斑中心凹区域脉络膜血管瘤,TTT治疗会导致患者明显的视力下降。因此有学者报道对肿瘤进行TTT治疗的同时进行玻璃体腔内注射抗-VEGF和贝伐单抗等药物,能起到一定得辅助效果^[25]。

PDT治疗作为一种成熟的治疗方法已经在年龄相关性黄斑病变等疾病中得到了良好的应用。使用PDT疗法治疗脉络膜血管瘤时能够选择性地破坏瘤体的内皮细胞,关闭肿瘤管腔,最大限度地降低和减少对视网膜组织及黄斑区的损伤,保护患者的视力^[26],且PDT治疗的操作较为简便,技术难度较低,便于推广。但也有学者指出目前光敏剂维替泊芬仍需从国外进口,价格较高且为一次性使用,同时为患者注射光敏剂存在一定的风险,治疗中和治疗前后要求注意事项亦较多等不足,制约着PDT治疗的发展前景^[27]。

因此,为了减轻患者的经济负担,同时能够对黄斑部的脉络膜血管瘤进行有效治疗,有学者尝试将TTT与PDT联合应用于临床^[28],使用PDT对黄斑区域进行照射,TTT则对黄斑区以外的瘤体进行治疗。使用联合治疗6例脉络膜血管瘤患者后,从随访结果来看,治疗后所有的患者视力均有明显提高,患有黄斑部神经上皮脱离的患者也在治疗3~4wk后恢复正常。1例伴有视网膜脱离的患者治疗3mo后部分恢复,黄斑部脱离及囊变的神经上皮基本恢复正常。B超显示:在治疗6mo后,全部6例患者瘤体厚度完全正常。TTT联合PDT治疗不仅使瘤体减小,视网膜下液消失,同时也有效避免了黄斑区视网膜的损伤。但同时也指出目前病例数量较少,随访时间较短,这种联合疗法的远期疗效还有待观察。与此同时,国外学者还在使用PDT联合地塞米松球内注射^[29]或PDT联合贝伐单抗球内注射^[30]方面进行了有益的尝试,比较单纯使用PDT治疗方面,效果更加稳定持久,且无明显副作用。

介于目前还没有任何一种治疗方式能从根本上消灭瘤体、治愈脉络膜血管瘤,在新材料、新方法、新药物等的探索中,中外学者还有大量的课题需要攻克。

参考文献

- 1 张承芬. 眼底病学. 北京:人民卫生出版社 1998:570
- 2 Singh A, Kaiser P, Sears J. Choroidal hemangioma. *Ophthalmology Clinics* 2005;18(1):151-161
- 3 李春霞, 吉红云, 稽金宝, 等. 孤立型脉络膜血管瘤的激光治疗. *临床眼科杂志* 2005; 5:396-397
- 4 Mashayekhi A, Shields C. Circumscribed choroidal hemangioma. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14(3):142
- 5 Shields CL, Honavar SG, Shields JA, et al. Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology* 2001; 108(12):2237-2248
- 6 Zografos L, Bercher L, Chamot L, et al. Cobalt-60 treatment of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol* 1996;121(2):190-199
- 7 Aizman A, Finger P, Shabto U, et al. Palladium 103 (103Pd) plaque radiation therapy for circumscribed choroidal hemangioma with retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 2004;122(11):1652
- 8 Ritland J, Eide N, Tausj J. External beam irradiation therapy for choroidal haemangiomas. Visual and anatomical results after a dose of 20 to 25 Gy. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(2):184-186
- 9 Madreperla SA, Hungerford JL, Plowman PN, et al. Choroidal hemangiomas: visual and anatomic results of treatment by

- photocoagulation or radiation therapy. *Ophthalmology* 1997;104(11):1773-1778
- 10 Hannouche D, Frau E, Desjardins L, et al. Efficacy of proton therapy in circumscribed choroidal hemangiomas associated with serious retinal detachment. *Ophthalmology* 1997;104(11):1780-1784
- 11 Finger PT, Moshfeghi DM, Ho TK. Palladium 103 ophthalmic plaque radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1991;109(11):1610-1613
- 12 Finger PT, Berson A, Ng T, et al. Palladium - 103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma: an 11-year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(5):1438-1445
- 13 Kivela T, Tenhunen M, Joensuu T, et al. Stereotactic radiotherapy of symptomatic circumscribed choroidal hemangiomas. *Ophthalmology* 2003;110(10):1977-1982
- 14 郭小健,朱小华,唐朝珍,等.孤立型脉络膜血管瘤的氩激光治疗观察.实用预防医学 2004 1:60-62
- 15 Overgaard J, Overgaard M. Hyperthermia as an adjuvant to radiotherapy in the treatment of malignant melanoma. *Int J Hyperthermia* 1987;3(6):483-501
- 16 Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, et al. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1995;113(3):315-321
- 17 陈江涛,彭晓燕.经瞳孔温热疗法的现状.中华眼底病杂志 2002;18(3):247-249
- 18 Gunduz K. Transpupillary thermotherapy in the management of circumscribed choroidal hemangioma. *Surv Ophthalmol* 2004;49(3):316-327
- 19 彭晓燕,王光璐.经瞳孔温热疗法治疗孤立性脉络膜血管瘤.中华眼底病杂志 2002;18(3):180-183
- 20 Barbazetto I, Schmidt-Erfurth U. Photodynamic therapy of choroidal hemangioma: two case reports. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(3):214-221
- 21 范银波,肖云,高晓唯,等.光动力疗法治疗视乳头血管瘤 1 例.国际眼科杂志 2010;10(9):1834-1835
- 22 Jurklies B, Bornfeld N. The role of photodynamic therapy in the treatment of symptomatic choroidal hemangioma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(5):393-396
- 23 Jurklies B, Anastassiou G, Ortmans S, et al. Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):84
- 24 Michels S, Michels R, Simader C, et al. Verteporfin therapy for choroidal hemangioma: a long-term follow-up. *Retina* 2005;25(6):697
- 25 Kwon HJ, Kim M, Lee CS, et al. Treatment of Serous Macular Detachment Associated With Circumscribed Choroidal Hemangioma. *Am J Ophthalmol* 2012;154(1):137-145
- 26 张勇进,王文吉,黎蕾,等.光动力学治疗黄斑部孤立性脉络膜血管瘤.中国临床医学 2006;1:136-138
- 27 张承芬,董方田,陈有信,等.经瞳孔温热疗法治疗三种眼底良性肿瘤.中华眼底病杂志 2006;22(3):181-184
- 28 肖云,渠岚,范银波,等. PDT 与 TTT 联合治疗孤立性脉络膜血管瘤临床观察.医学研究杂志 2009;12:57-60
- 29 Hsu CC, Yang CS, Peng CH, et al. Combination photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab used to treat circumscribed choroidal hemangioma. *J Chin Med Assoc* 2011;74(10):473-477
- 30 Bazin L, Gambrelle J. Combined treatment with photodynamic therapy and intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex (®)) for circumscribed choroidal hemangioma. *J Fr Ophthalmol* 2012;35(10):798-802