

PDT联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗孤立性脉络膜血管瘤

薛雨顺¹,周海燕¹,杨乐¹,朱涛¹,石蕊¹,秦莉²

作者单位:¹(710068)中国陕西省西安市,陕西省人民医院眼科;²(710061)中国陕西省西安市,西安交通大学第一附属医院眼科

作者简介:薛雨顺,毕业于西安交通大学医学部,副主任医师,研究方向:白内障。

通讯作者:秦莉,毕业于西安交通大学医学部,硕士研究生,主任医师,眼科主任,研究方向:白内障、角膜及眼表疾病. eyeqinli@163.com

收稿日期:2016-09-20 修回日期:2017-01-04

Effect of photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab injection on circumscribed choroidal hemangioma

Yu-Shun Xue¹, Hai-Yan Zhou¹, Le Yang¹, Tao Zhu¹, Rui Shi¹, Li Qin²

¹Department of Ophthalmology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi Province, China;²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Li Qin. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. eyeqinli@163.com

Received:2016-09-20 Accepted:2017-01-03

Abstract

• **AIM:** To investigate the effect of photodynamic therapy (PDT) combined with intravitreal injection of ranibizumab on circumscribed choroidal hemangioma (CCH).

• **METHODS:** A retrospective study was performed for 6 eyes (6 cases) diagnosed as CCH. Before treatment, OCT examination showed macular cystoid edema and retinal neurepithelium layer detachment in all patients. All patients underwent photodynamic therapy, then intravitreal injection of ranibizumab 0.5mg (0.05mL) were administered at 48h after PDT. The best corrected visual acuity (BCVA), examination of the ocular fundus, fundus photography, fluorescence fundus angiography (FFA), indocyanine green angiography (ICGA), eye B ultrasonic and optical coherence tomography (OCT) were performed respectively at 1, 3 and 6mo after treatment.

• **RESULTS:** The patients were followed up for 4 to 10mo, the final vision of follow-up increased than before, it was raised 7 lines. The images of ICGA revealed hypofluorescence or no leakage in focal area. Eye B ultrasonic showed that hemangioma shrunk or faded. The images of ICGA revealed macular region retinal reattached well and edema disappeared completely.

Mean flow-up was 6mo postoperative. There had no evidence of recurrence.

• **CONCLUSION:** For CCH patients, hemangioma got smaller obviously by PDT. Intravitreal ranibizumab injection promote effusion absorption under the retina. Combining use of the two therapies could improve visual acuity in a short-term.

• **KEYWORDS:** circumscribed choroidal hemangioma; photodynamic therapy; ranibizumab; intravitreal

Citation: Xue YS, Zhou HY, Yang L, et al. Effect of photodynamic therapy combined with intravitreal ranibizumab injection on circumscribed choroidal hemangioma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(2):341-343

摘要

目的:观察光动力(photodynamic therapy, PDT)联合玻璃体腔内注射雷珠单抗治疗孤立性脉络膜血管瘤(circumscribed choroidal hemangioma, CCH)的临床疗效。

方法:临床确诊为CCH患者6例6眼纳入研究。治疗前光学相干断层扫描(OCT)检查结果显示均有黄斑区视网膜神经上皮脱离和黄斑水肿。所有患者行PDT 48h后再行玻璃体内注射雷珠单抗0.5mg(0.05mL)。分别在治疗后1、3、6mo进行最佳矫正视力、眼底照相、视网膜血管造影(FFA)、脉络膜血管造影(ICGA)、眼部B超、OCT检查。

结果:治疗后随访4~10mo,治疗眼视力均提高,平均视力提高7行,最佳矫正视力达到0.5~1.0,ICGA检查:轻微点状弱荧光或荧光消失。超声波检查:瘤体面积明显缩小或消失。OCT检查显示黄斑部浆液性视网膜脱离平复,黄斑水肿消失,视网膜结构清晰。平均随访6mo未见肿瘤复发。

结论:PDT治疗使脉络膜血管瘤明显萎缩,雷珠单抗玻璃体注射促进网膜下积液的吸收,可短期内提高患眼视力。二者联合治疗,各发挥其优点,缩短病程,降低了多次治疗费用。

关键词:孤立性脉络膜血管瘤;光动力;雷珠单抗;玻璃体注射

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.2.38

引用:薛雨顺,周海燕,杨乐,等. PDT联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗孤立性脉络膜血管瘤. *国际眼科杂志* 2017;17(2):341-343

0 引言

孤立性脉络膜血管瘤(circumscribed choroidal hemangioma, CCH),是眼科罕见的脉络膜良性肿瘤,生长较为缓慢,多见于中年人,单眼发病,男性多于女性,多发生在眼底后极部,瘤体渗液可引起黄斑区水肿引起视力

表1 治疗前后一般项目变化

病例	年龄	性别	眼别	最佳矫正视力				瘤体厚度(mm)				黄斑厚度(μm)			
				治疗前	治疗后1mo	治疗后3mo	治疗后6mo	治疗前	治疗后1mo	治疗后3mo	治疗后6mo	治疗前	治疗后1mo	治疗后3mo	治疗后6mo
1	43	男	左	0.04	0.3	0.5	0.5	3.0	1.0	扁平	扁平	486	206	207	206
2	45	女	左	0.06	0.3	0.3	0.3	3.1	1.2	扁平	扁平	467	156	154	154
3	47	男	右	0.1	0.5	0.5	0.6	3.14	扁平	扁平	扁平	380	200	156	154
4	42	男	左	0.4	0.8	1.0	1.0	3.04	1.7	扁平	扁平	407	168	158	158
5	44	女	右	0.1	0.4	0.5	0.6	2.96	扁平	扁平	扁平	379	167	157	157
6	45	男	左	0.06	0.2	0.3	0.4	3.1	1.2	扁平	扁平	486	158	160	158

障碍、视物变形及视物缩小等症状,晚期因视网膜脱离、继发性青光眼造成视力损害。国内外对CCH的治疗进行了多种尝试,如冷凝、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、经瞳孔温热疗法等^[1-2],但由于CCH好发于后极部,难以准确定位,操作困难,且治疗时损伤范围大,术后并发症多,治疗效果均不尽如人意^[2-4]。近年来,临床应用光动力学疗法(photodynamic therapy, PDT)治疗CCH,利用激光照射使光敏剂发生化学效应的原理,有选择地破坏脉络膜血管瘤的内皮细胞,以关闭肿瘤血管腔,使肿瘤萎缩^[5],但由于CCH病程长,肿瘤体积较大,术后黄斑水肿明显,需要多次治疗^[6],视力恢复较慢。我们采用PDT为基础治疗,联合玻璃体内注射雷珠单抗减轻术后黄斑水肿,取得较好效果,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析2011-10/2013-12在我院确诊为孤立性脉络膜血管瘤的病例6例6眼,临床分析资料包括性别、年龄、就诊时的视力、肿瘤高度(B超测量)、视网膜脱离的范围、随诊时间、随诊视力、瘤体渗漏和视网膜脱离等情况。根据视网膜脉络膜血管荧光血管造影、超声检查,光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查结果作为诊断依据,CCH位于视盘颞上5眼,黄斑部1眼,且OCT检查显示均伴有黄斑神经上皮脱离和黄斑水肿。

1.2 方法

1.2.1 PDT联合玻璃体内注射雷珠单抗治疗 PDT治疗采用苯丙卟啉衍生物单酸光敏剂6mg/m²体表面积计量,10min内静脉注射,5min后激光照射(689nm),曝光时间83s,光照剂量50J/cm,光斑直径2.0~4.0mm,照射光斑覆盖整个瘤体,若1个光斑不能完全覆盖病灶,选择用数个光斑完成。避光48h后进行玻璃体内注射雷珠单抗0.5mg(0.05mL)。所有操作均由同一人完成。

1.2.2 观察项目 所有患眼均于治疗前及治疗后1、3、6mo进行眼底常规检查,视网膜脉络膜血管荧光血管造影、眼B超、OCT检查,观察视力、视网膜下液、CCH厚度及渗漏变化情况。

2 结果

2.1 治疗前后一般项目变化 CCH 6例6眼经联合治疗后,最佳矫正视力、B超检测瘤体厚度及OCT检测的黄斑厚度变化见表1。视力:治疗前最佳矫正视力0.02~0.4,联合治疗后3~6mo,最佳矫正视力达到0.5~1.0(表1);眼部超声:同一人同一眼,瘤体厚度PDT治疗前平均3.14mm,治疗后瘤体呈扁平或消失,黄斑区视网膜脱离复位(表1,图1);OCT检查:同一人同一眼,治疗前患眼均伴有黄斑神经上皮脱离和黄斑水肿,治疗后OCT黄斑区视网膜基本正常(表1,图2)。

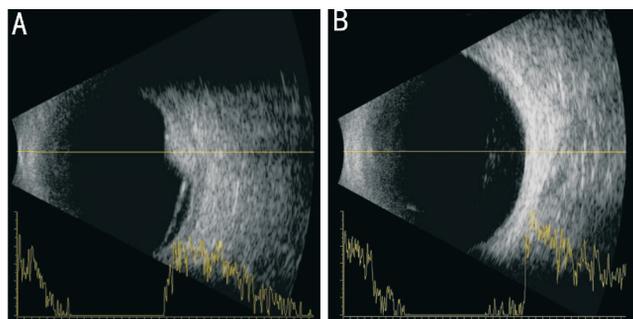


图1 病例3治疗前后眼部B超 A:治疗前可见后极部局限性隆起,伴视网膜脱离,瘤体厚度约3.14mm;B:治疗后1mo瘤体消失,黄斑区视网膜复位。

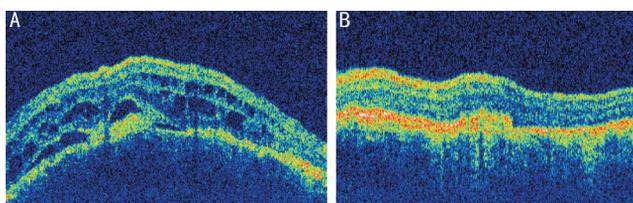


图2 病例3治疗前后眼部OCT图 A:治疗前左眼黄斑囊样水肿;B:治疗后1mo左眼黄斑囊样水肿消失。

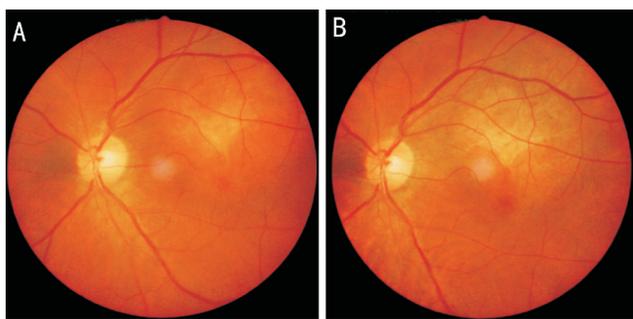


图3 病例3治疗前后眼底照相彩图 A:治疗前可见视网膜下橘红色病灶;B:治疗后3mo视网膜橘红色病灶范围缩小。

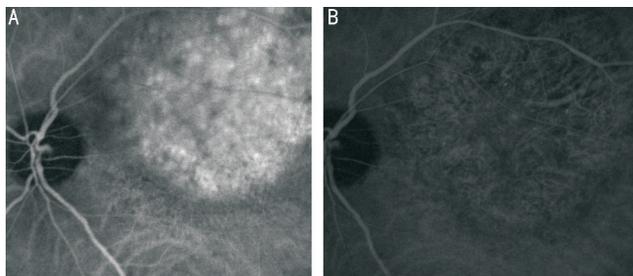


图4 病例3治疗前后ICGA图 A:治疗前瘤体呈强荧光团;B:治疗后3mo,晚期见瘤体周围仍有弥漫性荧光渗漏,瘤体荧光渗漏明显减弱,局部小片状低灌注区。

2.2 眼底检查及 FFA 检查 治疗前眼底检查,视网膜下橘红色病灶,伴有明显的视网膜下液及黄斑囊样水肿 4 眼。治疗后眼底照相可见视网膜橘红色病灶减小,瘤体表面少许色素,未见瘢痕(图 3)。治疗前 FFA 检查显示静脉肿瘤内斑片状高荧光及异常走行血管,荧光素渗漏并逐渐融合;晚期瘤体弥漫性高荧光,渗漏明显,部分累及黄斑中心凹并伴有水肿,伴瘤体周围及下方斑片状渗漏。ICGA 示早期可见瘤体由不规则血管网状高荧光组成,中期瘤体呈强荧光团,晚期所有病例均有特征性的“冲洗现象”。治疗后可见 CCH 肿瘤内血管稀疏,高荧光区域减小,荧光素渗漏减轻,部分消退;瘤体表面视网膜血管走行及充盈正常。ICGA 检查瘤体荧光渗漏明显减弱或轻微点状弱荧光,局部有小片状低灌注区(图 4)。

3 讨论

CCH 发病率低,是眼科难治性疾病,其治疗主要以促进视网膜下积液和黄斑积液的吸收,防止并发症对患者视力造成损害为主。治疗的理想效果是使瘤体完全萎缩、视网膜下液吸收、视网膜水肿消退,同时不损伤瘤体表面的视网膜和脉络膜组织。过去一般采用冷冻、微波热疗、经巩膜电凝、放射治疗等治疗方式。但上述方法均存在不同程度的副作用,致使照射部位形成瘢痕、视网膜脉络膜萎缩。PDT 可以有效并有选择性地闭塞视网膜下血管,对治疗部位表面正常的视网膜血管及神经上皮层不造成损伤,为 CCH 的治疗提供了一个更为安全的途径^[1],是目前治疗黄斑部脉络膜血管瘤的首选方法^[5,7-8]。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。因其病变区血管增粗,光敏剂可以更加有效及有针对性地作用于病变瘤体,从而破坏目标组织^[9]。Jurklies 等^[10]报道 PDT 治疗 CCH 19 眼,经 1~5 次 PDT 治疗后,73.3% 患者视力提高,21.1% 患者视力稳定,所有患眼瘤体萎缩,瘤体直径由治疗前的 1.3~4.8 mm(平均 2.63 mm)缩小至治疗后的 0~3.9(平均 1.33) mm;94.8% 患者瘤体渗出完全吸收。Michels 等对 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% 患者视力有不同程度的提高,13.3% 患者视力保持稳定,且视物变形消失,所有患眼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^[5]。PDT 治疗可使脉络膜血管瘤萎缩,视网膜下液吸收,视力改善,但需多次治疗。在 PDT 治疗患者长期随访的病例中,约有 50% 病例最终视力在 0.1 以下,其原因多为患者肿瘤体积较大,加之长期的视网膜下积液和黄斑囊样水肿及多次 PDT 治疗引起视网膜脱离伴色素上皮增生或脉络膜萎缩^[5,11]。

血管内皮生长因子(VEGF)可以刺激血管渗漏,引起血管内皮细胞的增殖和迁移。肿瘤细胞分泌的 VEGF 通过影响闭合蛋白的表达和紧密连接蛋白的集合,使血管内皮细胞的通透性增加,渗出增强。抗 VEGF 治疗可以减少肿瘤相关性渗出,其机制可能是减少了内皮细胞的膜孔并改变了细胞间黏附分子的状态。因此,抗 VEGF 治疗可以减少因 CCH 造成的黄斑水肿及视网膜下液积聚等并发症^[12-13]。Hsu 等^[14]报道经 PDT 治疗 CCH,随后玻璃体内注射贝伐单抗治疗黄斑水肿 3 例,术后 10d 复查 OCT 示:神经上皮层下积液完全吸收,黄斑区未见明显异常;术后 1mo,患者视力达 0.8,OCT 复查结果发现黄斑区中心凹可见、神经上皮层下积液完全吸收。王荔等^[15]报道 PDT 联合贝伐单抗治疗 CCH 1 例,术后 10d,OCT 示神经上皮层下积液完全吸收,黄斑区未见明显异常,视力恢复至 0.5。

对 CCH 应用 PDT 治疗使肿瘤血管部分关闭或完全萎缩,联合抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)药物治疗,通过抑制 VEGF 与受体结合引发级联反应,从而抑制脉络膜新生血管生长及血管渗漏,促进视网膜下液吸收,提高视力。雷珠单抗是目前应用最广、循证医学证据较为完善的药物^[16],雷珠单抗高亲和力和结合 VEGF-A,阻断 VEGF-A 与血管内皮上的 R1 和 R2 结合产生的级联反应阻滞疾病的病理过程,抑制内皮细胞增殖,抑制血管渗透和减少炎症反应,减少渗漏,进而阻止脉络膜新生血管生成和黄斑水肿。由于 CCH 体积较大,需多次 PDT 治疗,应用 PDT 的能量较大,术后黄斑水肿明显,加之长期的视网膜下积液和黄斑囊样水肿及多次 PDT 治疗引起视网膜脱离伴色素上皮增生或脉络膜萎缩,因此视力恢复较慢,病程较长。本组 6 例 CCH 患者采用 PDT 联合雷珠单抗治疗,术后 1mo,OCT 显示黄斑部视网膜神经上皮层下积液完全吸收,视力平均提高 7 行。术后 3mo 瘤体萎缩,黄斑视网膜基本正常。ICGA 检查瘤体荧光渗漏明显减弱。

PDT 治疗可使 CCH 瘤体萎缩,雷珠单抗促进黄斑部视网膜液体吸收及黄斑水肿消失,提高视力。联合疗法各自发挥其优点,缩短病程同时降低 PDT 多次治疗费用,由于 CCH 属于罕见病,本研究搜集病例及随访时间有限,尚需大样本及长时间随访观察等进一步研究。

参考文献

- Karimi S, Nourinia R, Mashayekhi A. Circumscribed choroidal hemangioma. *J Ophthalmic Vis* 2015;10(3):320-328
- Yin XL, Ye J, Yuan RD, et al. A case of circumscribed choroidal hemangioma in Sturge-Weber syndrome in China. *Int J Ophthalmol* 2011;4(2):210-211
- 高汝龙,张国明,王燕,等.孤立性脉络膜血管瘤合并视网膜脱离的治疗. *中国实用眼科杂志* 2000;18(2):81-82
- 吴又凯,张清,卜菊芬,等.氩红激光透热治疗视网膜下新生血管及脉络膜血管瘤的疗效分析. *中国实用眼科杂志* 2003;21(3):213-215
- Cerman E, Çekiç O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors. *Surv Ophthalmol* 2015;60(6):557-574
- Berry M, Lucas LJ. Circumscribed choroidal hemangioma: A case report and literature review. *J Optom* 2016[Epub ahead of print]
- Gupta M, Singh AD, Rundle PA, et al. Efficacy of photodynamic therapy in circumscribed choroidal haemangioma. *Eye* 2004;18(2):139-142
- 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. *中国临床学* 2006;13(2):135-136
- 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
- Jurklies B, Anastassiou G, Ortmans S, et al. Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol* 2003;87(1):84-89
- 张军军.孤立性脉络膜血管瘤的治疗. *中华眼底病杂志* 2004;20(1):47
- Mitry D, Bunce C, Charteris D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;31(1):CD009510
- Wang W, Dentler WL, Borchardt RT. VEGF increases BMEC monolayer permeability by affecting occludin expression and tight junction assembly. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(1):434-440
- 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
- 王荔,袁志兰,梁亚. PDT 联合 Avastin 玻璃腔注射治疗脉络膜血管瘤 1 例. *南京医科大学学报* 2011;31(2):272-273
- Schmidt-Erfurth U. Clinical safety of ranibizumab in age-related macular degeneration. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(1):149-165