

# 脉络膜黑色素瘤的治疗进展

张敬一, 张学东

作者单位:(400016) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第一医院眼科

作者简介:张敬一,女,医学硕士,研究方向:眼底病学。

通讯作者:张学东,女,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病学. zxued@sina.com

收稿日期:2012-03-21 修回日期:2012-05-10

## Treatment progress of choroidal uveal melanoma

Jing-Yi Zhang, Xue-Dong Zhang

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

**Correspondence to:** Xue-Dong Zhang, Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China. zxued@sina.com

Received:2012-03-21 Accepted:2012-05-10

### Abstract

• Choroidal melanoma (CM) is the most common intraocular tumor in adults. It is a major ocular problem that could threaten the patient's life and requires early diagnosis and treatment. During the past decade, there has been a trend in the management of CM from enucleation to conservative nonenucleation treatments such as thermotherapy, plaque radiotherapy, charged-particle radiotherapy, and local resection. Recent researches have shown that combined modality therapy has been more and more popular now. We reviewed the current literature for trials and case reports on choroidal melanoma and discusses its diagnosis and current treatment.

• **KEYWORDS:** choroidal melanoma; diagnosis; treatment

**Citation:** Zhang JY, Zhang XD. Treatment progress of choroidal uveal melanoma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2012;12(7):1292-1294

### 摘要

脉络膜黑色素瘤(choroidal melanoma, CM)是成年人眼球最常见的眼内恶性肿瘤。CM恶性程度高、发生转移早、预后差,早期诊断及选择合理治疗方式对改善患者的预后至关重要。近年来,眼球摘除术作为治疗CM的传统方法已受到挑战。针对不同部位和大小的肿瘤及患者具体情况采取不同的疗法或联合治疗已成为CM的治疗原则。本文就CM的治疗进展进行综述,为降低转移率和死亡率提供相关依据。

**关键词:** 脉络膜黑色素瘤; 诊断; 治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.07.20

**引用:** 张敬一, 张学东. 脉络膜黑色素瘤的治疗进展. 国际眼科杂志 2012;12(7):1292-1294

### 0 引言

脉络膜黑色素瘤(choroidal melanoma, CM)是成年人眼球最常见的眼内恶性肿瘤。患者年龄大多数为中年以上,尤其是50~60岁。95%以上患者是携带蓝/绿色虹膜的白色人种,男性略多于女性<sup>[1]</sup>。CM单眼发病,双侧罕见。肿瘤细胞可在早期随血行播散至远处,主要转移至肝脏导致平均生存期只有6mo,5a死亡率高达50%<sup>[2]</sup>。甚至在发现原发肿瘤之前,远处转移就开始了。因此,早期诊断,选择合适的治疗方式可有效提高局部肿瘤控制率、降低肿瘤远处转移率。近几十年涌现的各种保眼治疗,如放射治疗、经瞳孔温热疗法、激光光凝、局部切除,可以在不降低患者生存率的前提下保留眼球、维持部分视力,渐渐取代眼球摘除术。目前,获得较多应用的是巩膜表面敷贴放疗和质子束放疗两种治疗方案。美国眼黑色素瘤多中心研究组(COMS)的大规模及长期的临床实验研究证实,放射治疗和眼球摘除术两种方法的肿瘤转移率和生存率均无显著差异<sup>[3]</sup>。针对不同患者、不同部位和大小的肿瘤采取不同的疗法或联合治疗现在已成为CM的治疗原则。

### 1 早期正确诊断 CM

详细询问病史,应用间接检眼镜、荧光素和(或)吲哚青绿眼底血管造影术(FFA/ICGA)、眼超声检查以及CT、MRI等检查手段,对准确诊断CM十分重要。比如有无眼部外伤手术史、全身系统肿瘤史、体质量下降或全身不适,有无葡萄膜黑色素瘤家族史、葡萄膜痣、先天性眼黑色素沉着病或着色性干皮病等和本病相关的因素。裂隙灯和间接检眼镜检查可发现前哨血管(扩张的上巩膜肿瘤滋养血管),虹膜红变,眼底蘑菇形肿瘤伴顶端Bruch膜破裂。FFA呈现为晚期斑驳形态的异质高荧光点。ICGA可见双重循环(动脉晚期或静脉早期同时显现肿瘤内血管和其表面视网膜血管的荧光染色)。B型超声检查可探及肿瘤大小,其内部回声反射以及是否浸润巩膜。彩色超声则可明确肿瘤内部的血流情况。CT和MRI可很好地显示3mm以上的脉络膜占位病变,尤其是CM在MRI中呈现特征性的短T1短T2信号。还有些补充检查如光学相干断层扫描(OCT)和眼底自发荧光成像(FAF)可发现病变早期脂褐素微小异常改变。细针穿刺活检是有创检查,只有在诊断困难时才进行。总之,详细系统检查,综合分析,可提高CM诊断正确率。COMS报道的1527例中,其诊断正确率高达99.7%<sup>[4]</sup>。早期研究已经证实肿瘤延误治疗和高死亡率密切相关,包括肿瘤体积大,位于眼前段,巩膜外蔓延,挤破Bruch膜,累及视神经,缺乏黑色素以及病理学表现为上皮样细胞<sup>[5]</sup>。早期正确检测出恶性小CM是及时治疗,提高生存率的关键。

## 2 选择适当的治疗方法

针对不同部位和大小的肿瘤而采取不同的治疗方法或多种方法的联合治疗是发展趋势,手术摘除患眼不再是CM患者唯一的选择。各种保留眼球和视力的定期观察、激光光凝、经瞳孔温热疗法、放射治疗、局部切除等方法已经越来越多地得到了应用。在大多数研究中心,肿瘤大小(尤其是厚度)被认为是最重要、最恒定的临床治疗指标。根据肿瘤最大基底直径(LBD)和最大高度(H),COMS将CM分为大、中、小三种(中等大小: $2.5 < H \leq 10\text{mm}$  并且  $10 < \text{LBD} < 16\text{mm}$ ;大肿瘤: $H > 10\text{mm}$  或者  $\text{LBD} > 16\text{mm}$ )<sup>[6]</sup>,以采取不同的治疗方法,准确评估其疗效和预后。

### 2.1 小脉络膜黑色素瘤

**2.1.1 定期观察** 小CM和良性脉络膜痣在形态大小上有重叠部分,尤其是H为1.5~3mm、LBD为5~9mm时最难鉴别<sup>[7]</sup>。对于静止状态且厚度小于3mm的小肿瘤,一般采取定期观察的方式。对于没有视网膜下积液,视力损害,脂褐素沉积,厚度大于2mm以及靠近视盘这5个危险因子的脉络膜痣,确诊第1a检查2次,表现为静止状态者,每年复诊1次。表现1~2个危险因子的病变,需要每4~6mo检查1次。若3个或更多的危险因子同时出现时需立即治疗,因为这种情况下5a肿瘤生长率超过50%<sup>[8]</sup>。每个危险因子使小肿瘤生长恶变的风险增加2倍,5个因子同时出现意味着生长风险是没有危险特征小肿瘤的30倍<sup>[9]</sup>。

**2.1.2 经瞳孔温热疗法** 经瞳孔温热疗法(TTT)是810nm的红外激光,作用在靶组织上使其升温以损伤肿瘤细胞膜和DNA。主要应用于厚度小于3mm、病灶边缘距黄斑中心凹3mm以上的小肿瘤。现在已基本取代不能有效控制小肿瘤的普通激光光凝治疗。有研究结果显示TTT治疗1min,可以使肿瘤坏死、肿瘤血管阻塞的组织深度达3.4mm<sup>[10]</sup>。TTT的并发症主要包括:黄斑斑着、黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、玻璃体和视网膜下积血,多在TTT治疗后6mo内发生。

**2.2 中等大小的脉络膜黑色素瘤** 根据肿瘤大小、部位和患者意愿,选择放射治疗、肿瘤局部切除或眼球摘除术。多数患者倾向于选择能够保留眼球,维持部分视力,并且不提高肿瘤转移风险的治疗方式。

**2.2.1 放射治疗** 放射治疗分为远距离和近距离放射治疗,前者包括 $\gamma$ 刀和质子束放射治疗,后者是巩膜表面敷贴疗法(钷-106,碘-125,铈-90)。COMS<sup>3</sup>设计实验比较<sup>125</sup>I巩膜表面敷贴放疗和眼球摘除对中等大小CM患者的疗效,结果发现两种治疗方法在患者的死亡率和肿瘤复发转移率方面均无显著差异。敷贴疗法借助术中超声准确定位肿瘤以实现局部高剂量放疗,同时对周围正常组织影响小,并发症相对较少,现取代眼球摘除术成为中等大小CM的常规治疗方案。然而有些并发症比如放射性视网膜病变无法避免,研究指出约23%的接受敷贴疗法的患眼,在虹膜和前房角形成新生血管<sup>[11]</sup>。中等大小CM近距离放疗的5a复发率约10%,而局部肿瘤复发意味着生存率下降。为了有效控制局部肿瘤生长,尤其治疗厚度大于6mm或者位于视盘、黄斑周围的肿瘤,应采取巩膜表面敷贴联合TTT治疗(三明治疗法),两者相互补充、协同治疗。TTT治疗从伸入玻璃体的肿瘤顶端开始向基底部破坏约4mm的瘤体组织,敷贴治疗直接破坏肿瘤基底并清除侵入巩膜层的病变。有研究对270例接受三明治疗法

的CM患者随访5a,其肿瘤复发率仅为3%,并发症较少<sup>[12]</sup>。

远距离放射治疗包括质子束和 $\gamma$ 刀,用于治疗中等大小和大的CM。现阶段放射肿瘤学的发展目标是通过改善放射源物理剂量的分布,即在提高肿瘤组织照射剂量的同时尽量降低正常组织的剂量,从而在有效治疗肿瘤的前提下减少不良反应和并发症的发生。PBT遵循了上述发展原则,在物理剂量分布上明显区别于常规X( $\gamma$ )射线,经质子回旋加速器产生的质子束在路径末端迅速爆发能量形成Bragg峰,峰后能量为零,不损伤周围正常组织。Bragg峰可精确定位于肿瘤靶区,使患者获得较高治疗增益比,使操作医生免受辐射。PBT治疗准确性优于敷贴放疗,可治疗靠近黄斑和视神经的CM<sup>[13]</sup>,有效抑制肿瘤生长,10a局部复发率控制在5%左右。其并发症包括白内障、青光眼、玻璃体出血及放射性视网膜病变等,有10%~15%的患眼最终因新生血管性青光眼或局部肿瘤复发摘除眼球<sup>[14]</sup>。 $\gamma$ 刀立体定向放疗将不同方向的 $\gamma$ 射线聚焦在肿瘤组织上,一次性摧毁。其优势在于无创性和耐受性好,但是能量低、不可调节并且和其他治疗方法相比没有更多获益。

**2.2.2 肿瘤局部切除术** 肿瘤局部切除包括板层巩膜脉络膜切除术(TSR)和眼内局部切除术。两种方法的适应证不同。经眼内局部切除主要用于在视盘或中心凹附近的CM,而TSR适用于位置比较靠前及睫状体的较小肿瘤。如果手术成功,因其避免了放射线对黄斑和视神经损伤,可以较好的保留视力,远期并发症少;但是手术可能导致的玻璃体出血,视网膜脱离,白内障等治疗后立即出现并发症的潜在风险高于其他治疗方法。目前还不能证明肿瘤局部切除术比近距离放射治疗或者眼球摘除术更有效,不过越小越靠近眼前段的肿瘤,其局部切除后的并发症越少,视力维持越好。局部切除手术后,切除的局部板层巩膜中或切除组织边缘易残留肿瘤组织,可联合巩膜表面敷贴放疗,使肿瘤复发风险明显降低<sup>[15]</sup>。不过也有研究发现局部切除手术组和联合放疗组在术后并发症、术后视力、局部复发率、继发眼球摘除以及肿瘤转移率方面没有显著差别<sup>[16]</sup>。

**2.3 大脉络膜黑色素瘤** 为了降低肿瘤播散转移的风险,患有大CM的患者传统治疗是摘除患眼。Shield等<sup>[17]</sup>发现用近距离放射疗法治疗大CM(厚度大于8mm)能够有效控制肿瘤生长,但是放射性眼底病变等相关并发症导致远期视力下降明显,影响患者生活质量。三明治疗法(TTT治疗联合巩膜表面敷贴放疗)也能有效控制大CM生长<sup>[18]</sup>。眼科医师提倡在不影响全身预后的前提下,采用保存患眼视力的治疗方法。一旦肿瘤生长迅速或肿瘤太大,视力损失已不可改善或已丧失者,需摘除患眼。眼球摘除前辅助放疗不能提高患者的生存率<sup>[6]</sup>。眼球摘除术推荐适应证<sup>[19]</sup>包括:大肿瘤占位超过眼球体积的30%,巩膜外大范围肿瘤蔓延,新生血管性青光眼,累及视神经,其他治疗失败或复发者。CM弥漫性生长者基底直径比厚度大许多倍,甚至可使脉络膜普遍增厚,发生广泛的视网膜脱离、视神经浸润及眼外蔓延,一般选择眼球摘除手术。肿瘤侵犯至巩膜外不到3mm的厚度时,可采用巩膜表面敷贴治疗<sup>[20]</sup>。肿瘤致眶内组织广泛蔓延者,则考虑眶内容剜出手术,该期患者已发生远处转移的可能性大,预后差,手术后亦应密切观察,定期进行眼部和全身检

查。有严重全身疾病患者宜采取保守治疗。已经发生全身转移的患者亦不强调眼球摘除。

**2.4 全身转移的治疗** CM是一种高死亡率的恶性肿瘤,约有40%的患者在诊断伊始就发现了肿瘤肝脏转移,而肝转移的CM患者5a生存率只有50%~80%<sup>[21]</sup>。TTT和放射疗法只能有限地缩小或维持眼内肿瘤体积,手术可以局部切除肿瘤但是无法阻止微转移。目前临床上使用各种化疗、免疫治疗及两者的联合方案,遗憾的是,绝大部分方案都未能证实在治疗原发性CM或全身转移的有效性。伊匹单抗(ipilimumab)和威罗菲尼片(vemurafenib)于2011年由FDA批准用于治疗晚期(转移性)皮肤黑色素瘤。伊匹单抗通过阻断细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)提高抗癌免疫性,延长黑色素瘤患者生存时间。I-OMEAP项目<sup>[21]</sup>将伊匹单抗用于13例CM转移患者治疗9mo,结果显示该药治疗晚期CM同样是安全有效的,但需要更多的临床实验和调查加以验证。威罗菲尼片特别适用于治疗有基因BRAF V600E突变的黑色素瘤,但是目前还没有用于晚期CM的临床报告。

### 3 密切观察,长期随访

无论采取哪种治疗方式,CM患者治疗后都需要仔细观察数年,尤其是那些和脉络膜痣鉴别困难的小肿瘤。应用眼科仪器密切观察肿瘤形态变化,记录肿瘤基底直径和高度。在放射治疗后最初的几个月里,CM可能表现为体积缩小。但是成功治疗的目标并不是缩小肿瘤体积,而是能长期停止肿瘤生长,保持稳定体积。定期眼科检查和影像学检查可以及时发现眼内肿瘤复发情况。其他的辅助检查如体检、肝功能、腹部平片,需要每6~12mo检查1次,可较早发现肿瘤远处转移,有利于及时调整治疗方案,改善预后。

### 4 结论

现有各种治疗方案的联合优势有待进一步挖掘,如使用抗血管内皮生长因子(VEGF)抗体辅助放射治疗,能有效拮抗肿瘤自身形成和放疗应激产生的VEGF<sup>[22]</sup>。伊匹单抗和威罗菲尼片治疗CM的安全有效性有待大量临床试验来验证。CM发生机制还需深入研究从而发现致病和调控的关键靶点,如1型携带获得的6号染色体p臂,预后好,2型具有第3号染色体单体性、6号染色体q臂丢失及第8号染色体q臂获得的特点,预后差。随着人们对CM各方面的不断深入了解,一定会开辟出更广阔的治疗前景。

#### 参考文献

- 1 Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003;110(5):956-961
- 2 Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(11):4651-4659
- 3 Jampol LM, Moy CS, Murray TG, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology* 2002;109(12):2197-2206
- 4 Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative

- Ocular Melanoma Study. COMS report no 1. *Arch Ophthalmol* 1990;108(9):1268-1273
- 5 The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. *Arch Ophthalmol* 1997;115(7):886-893
- 6 Hawkins BS, Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol* 2004;138(6):936-951
- 7 Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma. COMS report no. 5. *Arch Ophthalmol* 1997;115(12):1537-1544
- 8 Shields CL, Shields JA. Clinical features of small choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13(3):135-141
- 9 Jager MJ, Desjardins L, Kivelä T, et al. Current Concepts in Uveal Melanoma. *Dev Ophthalmol Basel Karger* 2012;49:1-15
- 10 Oosterhuis JA, Journée-de Korver JG, Kakebeeke-Kemme HM, et al. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1995;113:315-321
- 11 Detorakis ET, Engstrom RE, Wallace R, et al. Iris and anterior chamber angle neovascularization after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology* 2005;112(3):505-510
- 12 Shields CL, Cater J, Shields JA, et al. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2002;120(7):933-940
- 13 Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(4):867-880
- 14 Gragoudas ES, Lane AM. Uveal melanoma: proton beam irradiation. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:111-118
- 15 Bechrakis NE, Petousis V, Willerding G, et al. Ten year results of transcleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. *Br J Ophthalmol* 2010;94(4):460-466
- 16 Quereques G, Bux AV, Iaculli C, et al. Local resection versus combined local resection and plaque brachytherapy for posterior uveal melanoma. A clinico-pathologic study. *Ophthalmologie* 2007;104:149-157
- 17 Shields CL, Naseripour M, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanoma (> or = 8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology* 2002;109(10):1838-1849
- 18 Kreusel KM, Bechrakis N, Riese J, et al. Combined brachytherapy and transpupillary thermotherapy for large choroidal melanoma: tumor regression and early complications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(12):1575-1580
- 19 Singh AD, Damato BE, Pe'er J, et al. Essentials of Ophthalmic Oncology. 1st ed. SLACK Incorporated publishers 2009:57-59
- 20 Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al. Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension. *Am J Ophthalmol* 2000;130(1):97-102
- 21 Danielli R, Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, et al. Ipilimumab in pretreated patients with metastatic uveal melanoma: safety and clinical efficacy. *Cancer Immunology Immunotherapy* 2012;61(1):41-48
- 22 Mohammad HN, Mohammad S. Anti-vascular endothelial growth factor (Anti-VEGF) as a potential novel adjunct in the management of choroidal melanoma. *Iran J Med Hypotheses Ideas* 2008;2:13