

视网膜母细胞瘤的遗传学特征及临床筛查与治疗

钱 诚¹, 张成娟², 王 炜³, 陈香红⁴, 尚晋文², 张 雨⁵, 万光明¹

引用: 钱诚, 张成娟, 王炜, 等. 视网膜母细胞瘤的遗传学特征及临床筛查与治疗. 国际眼科杂志 2019;19(7):1134-1137

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (No.81602637)

作者单位:¹(450052) 中国河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院眼科;²(450000) 中国河南省郑州市, 郑州大学附属肿瘤医院河南省肿瘤医院生物样本中心;³(450000) 中国河南省郑州市第九人民医院;⁴(450000) 中国河南省郑州市第一人民医院急诊科;⁵(451460) 中国河南省郑州市, 郑州铁路职业技术学院药学院药理学教研室

作者简介: 钱诚, 博士研究生, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病、眼外伤。

通讯作者: 万光明, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 眼底病、眼外伤。wgm6608@163.com

收稿日期: 2019-02-01 修回日期: 2019-05-30

摘要

视网膜母细胞瘤(RB)是儿童最常见的眼内恶性肿瘤,多发于婴幼儿,可损害患儿视力、眼球,甚至危及生命。其发生和发展与基因组和表观基因组有很大关系,遗传性RB占有病例的45%。RB的治疗和预后取决于疾病的初始阶段,当疾病被早期诊断和治疗时,存活率超过95%,当RB在晚期发生眼外播散时,存活率低于50%。因此RB的治疗重点是通过早期肿瘤的监测和预防挽救患儿生命,其次要目标是保存眼球,并最大水平地保留视力。对RB遗传学的研究有助于通过基因筛查、监测查找特异性靶点,对提高患儿的生存率、研究RB靶向治疗十分必要。

关键词: 视网膜母细胞瘤; 遗传学; 监测

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.7.11

Genetic characteristics and clinical screening and treatment of retinoblastoma

Cheng Qian¹, Cheng - Juan Zhang², Wei Wang³, Xiang-Hong Chen⁴, Jin-Wen Shang², Yu Zhang⁵, Guang-Ming Wan¹

Foundation item: Youth Program for National Natural Science Foundation of China (No.81602637)

¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China;

²Center of Biorepository, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; ³The Ninth People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; ⁴Department of Emergency, the First People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; ⁵Department of Pharmacology, Zhengzhou Railway Vocational & Technical College, Zhengzhou 451460, Henan Province, China

Correspondence to: Guang - Ming Wan. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China. wgm6608@163.com

Received:2019-02-01 Accepted:2019-05-30

Abstract

• Retinoblastoma (RB) is the most common intraocular malignant tumor in children, which often occurs in infants and young children. It can damage the eyesight, eyeball and even life - threatening of children. The occurrence and development is closely related to the genome and epigenome. The treatment and prognosis of hereditary RB in all cases depends on the initial stage of the disease, and when the disease is diagnosed and treated early, the survival rate exceeds 95%. The survival rate of RB was less than 50% when extraocular dissemination occurred in late stage. Therefore, the treatment focus on RB is to save the lives of children through early tumor monitoring and prevention. The secondary goal is to preserve globe salvage and to preserve vision to the maximum extent possible. The research on RB genetics is helpful to find specific targets through gene screening, monitoring and search, which is very necessary to improve the survival rate of children and to research targeted therapy.

• KEYWORDS: retinoblastoma; genetics; monitor

Citation: Qian C, Zhang CJ, Wang W, et al. Genetic characteristics and clinical screening and treatment of retinoblastoma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(7):1134-1137

0 引言

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是儿童最常见的眼内恶性肿瘤,常见于幼儿,2/3的病例在2岁之前确诊,5岁以上的儿童少见^[1]。RB出现在发育中的视网膜,是一种独特的中枢神经系统(central nervous system, CNS)癌症,不需要侵入性成像就可以发现^[2]。RB可发生于单眼或双眼,最常见的早期表现是白瞳症(leucocoria),即通过瞳孔可见的白色反射,其次为斜视、眼球移位等。了解RB的这些早期征兆,对患儿的预后至关重要,在RB早期及时诊断和干预中,患儿的存活率超过95%,而一旦发生眼外的转移,其存活率低于50%^[3]。由此可见,RB的治疗重点是通过早期肿瘤的监测和预防挽救患儿生命,其次要目标是保存眼球和最大限度地恢复视力。RB作为一种原位基因遗传性肿瘤^[3],近年对其基因组学研究增多,有利于RB的早期监测,预防转移扩散,进行靶向治疗,并可提高RB患儿的存活率。本文重点对RB的遗传学、诊断、分期和监测进行综述。

1 流行病学

RB 是儿童最常见的原发性眼内恶性肿瘤,在全世界儿童癌症中约占 3% 的比例^[4]。在世界范围内,RB 在活产婴儿中的发病率为 1/18000 ~ 1/16000,每年大约有 8000 例新生病例确诊^[2]。中国每年新增患者约为 1100 例^[5]。RB 的发病率在世界各地分布不均,在非洲、印度和北美的美国后裔儿童中发病率较高^[2]。全世界每年约有 3000 例患儿死于 RB^[6],不同国家和地区的生存率差异明显,RB 在美国能达到 95% 的生存率^[2]。而在肿瘤负担严重的欠发达国家,由于诊断延迟、缺乏遗传检测和咨询、社会经济因素等原因,报告的生存率低至 0~5%^[7]。

2 遗传学

2.1 视网膜母细胞瘤基因 RB 是第一个被发现由基因变化导致肿瘤的疾病,研究认为它与视网膜母细胞瘤基因 (RB1) 这一抑癌基因的 2 个拷贝发生突变或者失活有关,并由 RB1 编码的视网膜细胞瘤蛋白 (pRB) 发生突变而致病^[8]。RB 根据遗传性可分为遗传型和非遗传型。遗传型的第 1 次突变发生于生殖细胞中,经历未成熟视网膜母细胞的 2 次突变,导致癌变;而非遗传型的 2 次突变均发生于视网膜母细胞。大约 45% 的 RB 是遗传性的,80% 表现为双侧,15% 为单侧,5% 为三侧性 RB (双侧 RB 伴松果体或中枢神经外胚层瘤)^[4]。非遗传型仅仅导致单侧患病^[9]。

2.2 相关染色体异常 RB1 突变与 RB 的发生有紧密联系,但即使 RB 具有明确的 RB1 突变,癌变发展过程中也会发生其他基因组的变化,例如转录相关基因 (BCOR) 是继 RB1 之后最常见的突变基因^[10]。而且有一部分单侧发病的病例未发现 RB1 突变,因此近年也在探索 RB1 突变之外的其他发病机制。近年研究发现在染色体层面的变化,主要表现在染色体 1q、2p 和 6p 的增益和 16q 的缺失^[11]。染色体 1q 上常见的增益基因是 MDM4 和 KIF14,分别编码核蛋白和丝分裂驱动蛋白^[12-13];MYCN 是 2p 上常见的增益基因,编码的蛋白可控制细胞周期相关基因的表达^[14];6p 上研究最多的基因是 DEK 和 E2F3,编码的蛋白被证实与多种癌症的致病机制有关^[15]。随着研究的进展,发现 RB 的发病与表观基因组学有关系,表现为相关基因的高甲基化,包括 RB1、MGMT、MSH6、CD44、GATA5 等基因^[16-17],其影响机制有待进一步研究。

3 临床特征

3.1 临床表现和诊断 RB 的临床症状根据分期有所不同,常见的有白瞳症、斜视、视力下降。其中白瞳症是早期最先表现的症状,提示肿瘤仍局限在眼内。如果错过这些早期特征的识别,随着病情的发展,最常见的临床表现是眼球突出,由于肿瘤的发展导致眼球从眼眶突出。RB 的诊断基于瞳孔扩张时肉眼可见的肿瘤临床特征^[2],不依赖于组织病理学,因为诊断性穿刺活检增加了眼外扩散的风险^[18]。目前临床上常用眼底照相、B 超、磁共振成像 (MRI)、眼眶计算机断层扫描 (CT) 进行检测。RB 需要与其他表现为白瞳或斜视的眼部疾病相鉴别,最常见的是永久性胚胎血管增生 (persistent fetal vasculature, PFV) 和外层渗出性视网膜病变 (Coats 病),其他包括早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP)、先天性白内障、视网膜发育异常 (如视网膜脱离、髓上皮瘤、内源性眼内炎、星形细胞错构瘤等)^[19],可通过综合病史、临床检查和适当的检测加以鉴别。

3.2 分期 RB 的治疗和预后取决于诊断时的分期,其他如肿瘤大小、位置、扩散以及组织病理学特征都是决定临床结局的相关因素。因此识别 RB 的分类和分期有利于指导治疗和预后。随着全身化疗取代放疗成为最常见的治疗方式,根据 RB 肿瘤的大小、位置、侵犯范围及是否有玻璃体和 (或) 视网膜下种植,2003 年制定了国际视网膜分期系统 (international classification of retinoblastoma, ICRB)^[20],包括危险分组 (A~E) 和分期 (0~IV 期)。2017 年美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 更新了 RB 的 TNMH 分期标准^[21],见表 1。在 TNM 分期基础上,新增了 H (遗传特性),支持 H1 的表现:双侧病变、RB 家族史、伴随三侧性病变、RB1 突变的证据。RB 成为第一个通过 H 分期认识到遗传易感性作用的癌症。

3.3 治疗

3.3.1 临床治疗 RB 治疗方案多种多样,主要根据临床分期、分组制定,治疗的目的是首先是保存生命,其次是保存眼球和视力。基于 ICRB 分级,对于风险较高的 D 级和 E 级患者,眼球摘除仍然是延长生命常用且重要的方法。对双侧患病的 B、C、D 级和单侧患病的 B、C 级患者,首选全身化疗辅助局部治疗的方法。全身化疗最常见的治疗方案为 CEV (联合应用卡铂、依托泊苷、长春新碱),根据疾病的严重程度进行 4~6 个周期。除全身化疗外,局部化疗在近期的临床研究中显示了较少的副作用、复发率和较好的视力^[1,22],局部化疗可采用眼周化疗 (periocular chemotherapy, POC)^[23]、眼动脉介入化疗 (intra-arterial chemotherapy, IAC)^[24] 等。局部治疗包括激光光凝治疗、冷冻疗法、巩膜敷贴放疗、光动力疗法等,通常配合化疗进行,以巩固和加强化疗效果,也可单独用于体积较小的肿瘤,特别是化疗后的小肿瘤。眼球摘除仍然是进展期 RB 的主要治疗手段之一,尤其是治疗单侧无视力 RB 患儿的最佳方案,能够保证患儿的长期生存。RB 对放疗敏感,但由于放疗易诱发第 2 肿瘤,目前作为二线治疗手段,应用于眼外期或进展期的患者。

3.3.2 基因治疗 随着对 RB 基因组学的研究,近年增加了基因治疗、免疫治疗的临床研究。首先,通过查找 RB 特异性靶点进行靶向治疗,如已进入临床试验的 HDAC (histone deacetylase) 抑制剂^[25] 和 nutlin-3 抑制剂^[26],后者可特异性阻断 P53-MDM2/4 相互作用,对 RB 细胞系和异种移植瘤具有较好的杀伤作用。针对 RB 这一原位基因遗传性肿瘤,靶向治疗可能在未来发挥更大优势。其次,导入抑癌基因 (如 P21),通过间接调控 RB 蛋白的磷酸化状态和细胞周期,进而诱导 RB 细胞的凋亡。

3.3.3 其他基因治疗方法 其他基因治疗方法,如自杀基因治疗、溶瘤病毒治疗等^[27],已开展相关研究。

4 筛查和监测

伴有 RB 家族史并携带 RB1 突变的儿童在出生时就有患肿瘤的风险。通过绒毛取样 (孕 11~14wk) 或羊膜穿刺 (孕 16wk 后),有利于及时发现 RB1 突变和选择如何处理妊娠。孕妇超声和胎儿 MRI 已应用于高危产前 RB 检测^[28-29]。出生后尽快检查肿瘤,并在出生后至少 4a 内反复进行麻醉下检查 (exams under anesthesia, EUA)^[30],有利于早期发现侵袭性较小的肿瘤。

表1 2017年ACJJ会议对RB的临床分期(TNM分期)

分期	特征
cTX	眼内肿瘤的未知证据
cT0	没有眼内肿瘤的证据
cT1	视网膜下肿瘤与肿瘤基底间距<5mm的视网膜内肿瘤,无玻璃体或视网膜下播散;眼内肿瘤无法评估
cT1a	肿瘤大小≤3mm,距离视盘和中央凹>1.5mm
cT1b	肿瘤大小>3mm,距离视盘和中央凹<1.5mm
cT2	视网膜脱离、视网膜下播散或玻璃体播散的肿瘤
cT2a	视网膜下肿瘤积液>5mm
cT2b	肿瘤在玻璃体播散和(或)视网膜下种植
cT3	眼球内肿瘤晚期
cT3a	眼球癆和眼球癆前期
cT3b	肿瘤侵犯脉络膜、睫状体平坦部、睫状体、晶状体、悬韧带、虹膜或前房
cT3c	眼压升高,伴有新生血管和(或)血管翳形成
cT3d	前房积血和(或)大量玻璃体积血
cT3e	无菌性眼窝蜂窝组织炎
cT4	涉及眼眶的眼外肿瘤,包括视神经
HX	不明确是否携带RB1基因突变
H0	血液中的正常RB1等位基因
H1	双侧RB,三侧RB,家族史,或RB1基因突变的分子生物学证据
pTX	眼内肿瘤无法评估
pT0	无眼内肿瘤证据
pT1	眼内肿瘤不伴局部侵袭,局灶性脉络膜浸润,或视神经乳头前层或内层受累
pT2	局部浸润的眼内肿瘤
pT2a	伴随着局灶性脉络膜浸润和视神经乳头的层或内层入侵
pT2b	虹膜和(或)小梁网和(或)Schlemm管的基质肿瘤侵袭
pT3	显著局部浸润的眼内肿瘤
pT3a	广泛侵犯脉络膜(最大直径>3mm,或多发灶性脉络膜累及>3mm,或任何全层脉络膜参与)
pT3b	筛板后视神经侵犯,但未侵犯视神经横断端
pT3c	累及巩膜内2/3的任何部分厚度
pT3d	全层侵入巩膜外1/3和(或)浸润泪道
pT4	眼外肿瘤的证据:累及视神经横断端,脑膜周围组织,侵及巩膜、临近脂肪组织,眼外肌、骨骼、结膜或眼睑

表2 遗传性RB监测方法

检测内容	监测方法
监测眼内RB	
出生~8周龄	每2~4wk非麻醉下检测
>8周龄~12月龄	每月麻醉下检测
>12~24月龄	每2mo麻醉下检测
>24~36月龄	每3mo麻醉下检测
>36~48月龄	每4mo麻醉下检测
>48~60月龄	每6mo麻醉下检测
>5~7岁	每6mo非麻醉下检测
监测三侧性RB	RB确诊时进行脑部MRI;一些机构建议5岁之前,每6mo行1次脑部MRI
检测第2原发肿瘤	教育并密切关注任何新的征兆或症状;儿科医生在患者儿童期进行皮肤检查,皮肤科医生在患者18岁开始每年检查黑色素瘤

遗传性RB患者发生第2种恶性肿瘤的风险约为20%,而接受放射治疗的患者风险更高(40%~50%)^[31-32],患者易发生骨肉瘤、软组织肉瘤、皮肤癌,其他癌症的发病风险也有所增加^[33]。因此基因检测和筛查在RB患者起着至关重要的作用^[34]。研究证明,有阳性家族史、从出生就接受监测的对象相比没有接受筛查的人群相比,其眼部保护能力更好,分别是67.7%和38.2%。针

对RB1突变患者实施的眼内筛查方法,不同国家的研究中筛选方法相似^[35-36],建议的方法见表2。

5 小结

综上所述,早期诊断和及时干预是提高RB患者生存率的关键。因此RB治疗重点侧重于肿瘤的早期发现,根据临床分期特点,制定合适的治疗计划,达到保留视力、降低第2次原发肿瘤风险的治疗效果。研究表明,RB的发

生和发展与基因组和表观基因组学均有联系,因此基因筛查、咨询、教育、监测是 RB 治疗和管理的重要组成部分。对 RB 遗传学的研究有助于针对特异性靶点的靶向治疗,为 RB 治疗药物的研发提供思路。

参考文献

- 1 Rodriguez-Galindo C, Orbach DB, VanderVeen D. Retinoblastoma. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):201-223
- 2 Dimaras H, Corson TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: A review. *J Neurosci Res* 2019;97(1):29-44
- 3 Soliman SE, Racher H, Zhang C, et al. Genetics and Molecular Diagnostics in Retinoblastoma -- An Update. *Asia Pac J Ophthalmol* 2017;6(2):197-207
- 4 Monroy JE, Orbach DB, VanderVeen D. Complications of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Semin Ophthalmol* 2014;29(5-6):429-433
- 5 Zhao J, Li S, Shi J, et al. Clinical presentation and group classification of newly diagnosed intraocular retinoblastoma in China. *Br J Ophthalmol* 2011;95(10):1372-1375
- 6 Chen J, Rodriguez C, Monestel R, et al. Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of patients with a retinoblastoma diagnosis experience in the Costa Rica National Children's Hospital Oncology Unit from January 2009 to December 2015. *Ecancer* 2017;11(7):1-9
- 7 Singh G, Daniels AB. Disparities in retinoblastoma presentation, treatment and outcomes in developed and less developed countries. *Semin Ophthalmol* 2016;31(4):310-316
- 8 Saxena P, Kaur J. Differential expression of genes in retinoblastoma. *Clin Chim Acta* 2011;412(23-24):2015-2021
- 9 Rushlow D, Piovesan B, Zhang K, et al. Detection of mosaic RB1 mutations in families with retinoblastoma. *Hum Mutat* 2009;30(5):842-851
- 10 Zhang J, Benavente CA, McEvoy J, et al. A novel retinoblastoma therapy from genomic and epigenetic analyses. *Nature* 2012;481(7381):329-334
- 11 Kooi IE, Mol BM, Massink MP, et al. A meta-analysis of retinoblastoma copy numbers refines the list of possible driver genes involved in tumor progression. *PLoS One* 2016;11(4):e0153323
- 12 Gruneberg U, Neef R, Li X, et al. KIF14 and citron kinase act together to promote efficient cytokinesis. *J Cell Biol* 2006;172(3):363-372
- 13 Wade M, Li YC, Wahl GM. MDM2, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2013;13(2):83-96
- 14 Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations; genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol* 2013;14(4):327-334
- 15 Paderova J, Orlic-Milacic M, Yoshimoto M, et al. Novel 6p rearrangements and recurrent translocation breakpoints in retinoblastoma cell lines identified by spectral karyotyping and mBAND analyses. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;179(2):102-111
- 16 Greger V, Passarge E, Hpping W, et al. Epigenetic changes may contribute to the formation and spontaneous regression of retinoblastoma. *Human Genetics* 1989;83(2):155-158
- 17 Livide G, Epistolato MC, Amenduni M, et al. Epigenetic and copy number variation analysis in retinoblastoma by MS-MLPA. *Pathol Oncol Res* 2012;18(3):703-712
- 18 Karcioğlu ZA. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) for retinoblastoma. *Retina* 2002;22(6):707-710

- 19 Alali A, Kletke S, Gallie B, et al. Retinoblastoma for Pediatric Ophthalmologists. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7(3):160-168
- 20 Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):801-805
- 21 Mallipatna A, Gallie BL, Chévez-Barrios P, et al. Retinoblastoma// Amin MB, Edge SB, Greene FL. AJCC cancer staging manual. New York:Springer 2017;819-831
- 22 Abramson DH, Daniels AB, Marr BP, et al. Intra-arterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) for group D retinoblastoma. *PLoS One* 2016;11(1):1-13
- 23 Manjandavida FP, Honavar SG, Reddy VA, et al. Management and outcome of retinoblastoma with vitreous seeds. *Ophthalmology* 2014;121(2):517-524
- 24 Suzuki S, Yamane T, Mohri M, et al. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma; the long-term prognosis. *Ophthalmology* 2011;118(10):2081-2087
- 25 Dalgard CL, Van Quill KR, O'Brien JM. Evaluation of the *in vitro* and *in vivo* antitumor activity of histone deacetylase inhibitors for the therapy of retinoblastoma. *Clin Cancer Res* 2008;14(10):3113-3123
- 26 Brennan RC, Federico S, Bradley C, et al. Targeting the p53 pathway in retinoblastoma with subconjunctival Nutlin-3a. *Cancer Res* 2011;71(12):4205-4213
- 27 Okura H, Smith CA, Rutka JT. Gene therapy for malignant glioma. *Mol Cell Ther* 2014;2:21
- 28 Paquette LB, Miller D, Jackson HA, et al. In utero detection of retinoblastoma with fetal magnetic resonance and ultrasound; initial experience. *AJP Rep* 2012;2(1):55-62
- 29 Staffieri SE, McGillivray G, Elder JE, et al. Managing fetuses at high risk of retinoblastoma: lesion detection on screening MRI. *Prenat Diagn* 2015;35(2):174-178
- 30 Moll AC, Imhof SM, Meeteren AY, et al. At what age could screening for familial retinoblastoma be stopped? A register based study 1945-98. *Br J Ophthalmol* 2000;84(10):1170-1172
- 31 Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma; an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2272-2279
- 32 Temming P, Arendt M, Viehmann A, et al. Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors; a report from the German reference center. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(1):71-80
- 33 Marees T, Moll AC, Imhof SM, et al. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma; more than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(24):1771-1779
- 34 Dhar SU, Chintagumpala M, Noll C, et al. Outcomes of integrating genetics in management of patients with retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2011;129(11):1428-1434
- 35 Imhof SM, Moll AC, Schouten-van Meeteren AY. Stage of presentation and visual outcome of patients screened for familial retinoblastoma; nationwide registration in the Netherlands. *Br J Ophthalmol* 2006;90(7):875-878
- 36 Rothschild PR, Levy D, Savignoni A, et al. Familial retinoblastoma; fundus screening schedule impact and guideline proposal. A retrospective study. *Eye (Lond)* 2011;25(12):1555-1561