

视网膜母细胞瘤的治疗研究进展

邹宏密, 简嘉, 周希媛

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81501487, 81170858)

作者单位: (400010) 中国重庆市, 重庆医科大学附属第二医院眼科

作者简介: 邹宏密, 毕业于重庆医科大学, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 周希媛, 毕业于华西医科大学, 博士研究生导师, 眼科主任, 《PloS One》、《中华眼底病学》、《临床超声医学杂志》审稿专家, 研究方向: 眼底病、眼科超声、基因治疗等. zhouxiyuan2002@aliyun.com

收稿日期: 2018-04-08 修回日期: 2018-06-28

Research progress in the treatment of retinoblastoma

Hong-Mi Zou, Jia Jian, Xi-Yuan Zhou

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81501487, 81170858)

Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Correspondence to: Xi-Yuan Zhou. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China. zhouxiyuan2002@aliyun.com

Received: 2018-04-08 Accepted: 2018-06-28

Abstract

• Retinoblastoma (RB) is the most common intraocular malignant tumor in infants, the pathogenesis of which, is related to gene mutations. In order to improve the survival rate and eye-protection rate of RB patients, the therapeutic approaches have been constantly updated and developed, mainly including chemotherapy, radiation therapy, surgical treatment, physiotherapy, photochemotherapy, gene therapy at present. In this article, we mainly reviewed the progress of RB treatment.

• KEYWORDS: retinoblastoma; treatment

Citation: Zou HM, Jian J, Zhou XY. Research progress in the treatment of retinoblastoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18(8):1407-1410

摘要

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤, 其发病与基因突变相关。为提高患儿生存率, 降低眼球摘除率, 治疗方法不断更新发展。目前主要治疗方法有化学治疗、放射治疗、手术治疗、物理治疗、光

化学治疗、基因治疗等。本文就视网膜母细胞瘤的治疗进展进行综述。

关键词: 视网膜母细胞瘤; 治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.11

引用: 邹宏密, 简嘉, 周希媛. 视网膜母细胞瘤的治疗研究进展. 国际眼科杂志 2018; 18(8):1407-1410

0 引言

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是由 RB1 基因突变引起的儿童最常见的眼内恶性肿瘤, 随着医学技术的进步及对其病因学的深入研究, 治疗效果取得了巨大进步, 2003 年视网膜母细胞瘤成为小儿肿瘤中生存率最高的肿瘤^[1], 但全球范围内视网膜母细胞瘤的死亡率及继发肿瘤发生率仍然较高^[2], 且目前发达国家患儿生存率明显高于发展中国家, 早发现、早治疗及遗传咨询是控制该病的关键。近年来, 患儿的生存质量越来越被重视, 治疗的目标由最初的确保生命, 转变为保留眼球甚至视力^[3]。临床上根据肿瘤分期、患儿情况等制定相应方案, 本文就视网膜母细胞瘤的治疗进展进行综述。

1 化学治疗

1.1 全身化疗 全身化疗也称化学减容法, 通过静脉使用化疗药物进行治疗。最早使用的药物有长春新碱、环磷酰胺、阿霉素等, 目前最常用的化疗方案是长春新碱、卡铂、依托泊苷联合使用, 即 VEC 方案 (一般 6 个周期, 3~4wk 一次)。全身化疗对早期视网膜母细胞瘤疗效较好, 但对晚期肿瘤效果欠佳。Shields 等^[4]研究发现, 单纯化疗的肿瘤复发率较联合其它治疗方法 (热疗、冷冻、激光等) 的肿瘤复发率高出 1 倍, 因此该疗法目前主要是用于减小瘤体体积、降低肿瘤转移风险^[5], 仅作为治疗方案的一部分。全身化疗可能出现的并发症有骨髓抑制、听力丧失、耐药等, 严重不良反应可能危及患儿生命, 影响长期生存质量。

1.2 局部化疗 局部化疗是为提高药物有效浓度、减少全身副作用发生的改进治疗方法。20 世纪末, 美国医师率先尝试局部化疗并取得成功^[1], 局部化疗逐渐得到广泛使用。目前主要通过动脉、静脉、玻璃体腔进行局部给药。

1.2.1 动脉内注射化疗 早期通过导管介入颈动脉注入化疗药物, 后经临床改良, 演变为将药物直接注入眼动脉。Munier 等研究发现, 48 例 D 期视网膜母细胞瘤患儿分别接受全身化疗和动脉内化疗, 动脉内化疗较全身化疗具有更高的保眼率, 且在治疗晚期视网膜母细胞瘤方面更具优势^[6]。Reddy 等^[7]研究发现, 动脉内注射治疗过程中导管插入导致的并发症是造成眼部损伤的主要原因, 根据患儿年龄等因素控制化疗药物剂量可减少视力及眼球运动的损伤。动脉内注射化疗较全身化疗缩短了药物循环的路

径,提高了眼部化疗效率,但仍需控制相关并发症。

1.2.2 眼周化疗 眼周化疗是一种通过眼周注射卡铂的治疗方式,至今已使用20余年,通常用于辅助化疗。通过眼周注射,药物可以快速进入玻璃体腔内,浓度为全身静脉注射的6~10倍,可在眼内留存数小时,适用于双侧的D~E期肿瘤以及复发的局部肿瘤。眼周化疗的并发症包括眼眶及眼睑的水肿瘀斑、眼睑脂肪萎缩、肌肉纤维化导致斜视、视神经萎缩等^[8],可见化疗药物局部浓度升高是把“双刃剑”,选择合适的浓度及剂量是一项挑战。

1.2.3 玻璃体腔化疗 玻璃体腔注射化疗药物的方法始于20世纪60年代,最早使用的药物是噻替派和甲氨蝶呤,Inomata和Kaneko发现美法仑是最有效的药物^[9],目前仍作为一线药物。玻璃体腔化疗的优势是可使药物浓度大大提高,且减少眼周注射并发症,但由于视网膜母细胞瘤具有极易播散的特点,该疗法最初是极具争议的,有学者认为注射行为可能增加肿瘤转移的风险,若反复注射更增加了相关风险。随后逐渐采用超声引导避开瘤体、结膜下注射化疗药物等方法降低肿瘤转移风险,必要时加用冷凝等方法处理注射部位。Suzuki等研究报道,237例行眼内注射化疗的病例中,仅1例发生肿瘤转移,发生率约为0.4%^[10]。肿瘤播散是玻璃体腔化疗的最大风险,若能有效预防,其在视网膜母细胞瘤的治疗中具有很好的前景。

2 放射治疗

2.1 外照射治疗 外照射治疗是采用带电粒子束射线杀灭肿瘤细胞,是一种可保留眼球及视力的传统治疗方法,但因其可能造成继发肿瘤、发育缺陷,一般不作为首选疗法,而对于肿瘤晚期瘤体体积过大、双侧肿瘤、视力保存尚可的患者而言,外照射治疗仍然是一种重要的治疗方法。严谨精准的剂量控制可优化治疗效果,减少对正常组织的影响^[11]。Manjandavida等^[12]研究纳入110例视网膜母细胞瘤患儿,予以大剂量化疗及眼周注射卡铂治疗,33例化疗无效的患儿采取外照射疗法,结果发现双侧视网膜母细胞瘤、视网膜下无积液的患儿预后更好,因双侧视网膜母细胞瘤多为遗传性,故猜测放疗敏感度可能与R1基因的突变相关。

2.2 局部放射治疗 为减少外照射放疗对正常组织的影响,1930年Foster Moore开始研究局部放疗以减少外照射治疗产生的并发症。目前已有多种局部放射治疗方法可供临床医师选择。

2.2.1 质子放射治疗 不同质子可在不同深度快速蓄积、衰减,利用该特性可使质子放射治疗达到相对精准的区域性照射,减少对周围组织的影响,其恶性肿瘤发生率较同时期其它光子放射治疗方式低^[13]。Mouw等^[14]对12例接受质子放疗的视网膜母细胞瘤患儿进行随访,中位随访期为12.9a,发现质子放疗可长效控制疾病进展,保存患儿视力,且该疗法对患儿未产生明显的内分泌及生存质量方面的影响,同时相比于眼球摘除未引起明显的面部发育畸形。对于化疗不敏感或要求保留眼球的患儿,质子放射治疗较全身放疗在减少并发症方面更具优势。

2.2.2 巩膜敷贴 巩膜敷贴常用的放射性核素有 Go^{60} 、

I^{125} 、 Ru^{160} 、 Ir^{192} 等,是一种近距离放射治疗,对肿瘤周围组织影响最小^[15],该疗法在国内外临床已应用多年,其安全性、有效性已得到广泛认可。巩膜敷贴的并发症包括放射性相关眼病、继发性青光眼、增生性视网膜病变等,且上述并发症常集中出现。

2.2.3 立体定向放射治疗 立体定向放射可选择不同类型的射线如X射线、 γ 射线等进行定向治疗,可采用单次大剂量、多次小剂量照射。多次小剂量照射对周围组织影响更小,且肿瘤复发率更低。国内外研究中,该疗法肿瘤控制率约90%,治疗过程中可能出现视网膜脱离^[16]。

2.2.4 调强放射治疗 调强放射治疗属于三维适形放疗的一种,利用计算机系统优化辐照覆盖区域,很好地结合了科技与临床,对辐射野内剂量进行调控。调强放疗具有良好的均匀性,辐照最大剂量用于肿瘤部位,临近组织受影响较小。Atalar等^[17]研究发现,通过控制照射剂量可减少并发症发生,30Gy以下照射可明显减少干眼症的发生,40~41Gy照射对于视神经较安全。调强放射治疗初步实现了较精准的放疗,从位置精确及定量方面极大地减少了并发症的发生。

3 手术治疗

3.1 眼球摘除 眼球摘除仍是一种重要且有效的治疗方式,特别是对于病情严重、高度怀疑肿瘤可能发生转移的患儿。术中需谨慎操作以免造成肿瘤播散,术后患儿仍需接受化疗或放疗以减少肿瘤复发率,需定期随访。眼球摘除术后应予以义眼台植入以减少手术对眶骨发育的影响^[18]。眼球摘除后进行病理切片检查,可从病理学角度明确疾病诊断,并尽可能摘除病灶,降低肿瘤转移的风险。组织活检技术可用于前房穿刺活检以辅助诊断视网膜母细胞瘤,但敏感度稍低。眼球摘除对患儿的视力及外观均有不良影响。

3.2 眼眶内容物剜除术 因家属对疾病缺乏认知,部分患儿就诊时已出现眼球突出、眼眶疼痛、眼睑水肿等症状,病灶常常突出眼球并累及眼眶,为挽救患儿生命必要时行眶内容物剜除术,术后结合化疗或放疗辅助治疗以提高生存率,但仍有眶内肿瘤复发的风险,且手术对于患儿外观影响较大。该疗法主要是为挽救患儿生命而做出的选择,同时也体现了家属对疾病认知的不足。

4 物理治疗及光化学治疗

4.1 激光光凝治疗 德国医生Meyer-Schwickerath在1959年应用激光光凝治疗视网膜母细胞瘤,该疗法是通过激光热凝固肿瘤供血血管或直接杀伤肿瘤细胞以达到治疗目的,适用于远离中心凹及视乳头等重要部位的瘤体,避免激光热凝损伤重要部位。激光光凝治疗可能造成视网膜血管闭塞、视网膜脱离、视网膜纤维增生等并发症^[19]。

4.2 经瞳孔温热疗法 温热疗法是一种加热组织以提高局部温度至细胞毒性水平,导致组织死亡的治疗方法。经瞳孔热疗(TTT)是一种使用红外辐射对眼进行热疗(二极管激光)的特殊形式,其对于直径小于3mm的视网膜母细胞瘤最有效,该疗法需要色素吸收红外波长,通常通过脉络膜色素和背景视网膜色素上皮进行。对于色素极少

(如因治疗脉络膜视网膜萎缩)的患者疗效不佳,此种情况下吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)可有效增强 TTT 的功效。Hasanreisoglu 等^[20]对 21 例 30 眼视网膜母细胞瘤患者进行 ICG-TTT 治疗,30 眼均实现肿瘤控制及眼球保留。

4.3 冷冻治疗 1960 年,Harvey Lincoff 等证明冷冻疗法对无视力视网膜母细胞瘤患者具有治疗优势。冷冻疗法是一种诱导肿瘤组织快速冻结,导致肿瘤细胞内冰晶结成、蛋白质变性、细胞破裂等,继发肿瘤血管血栓及组织梗死以达到治疗目的的疗法。该疗法适用于赤道部前方小型肿瘤,90% 直径小于 3mm 的肿瘤可治愈。冷冻疗法的并发症包括眼睑水肿、结膜水肿及短暂时局限性浆液性视网膜脱离^[20-21]。

4.4 光动力治疗 光动力疗法(PDT)被认为是一种微创且相对无毒的治疗方式,其原理为使用光照激活聚集在靶组织的光敏化合物,触发组织微环境中活性氧物质产生并发挥作用,目前已用于多种眼内肿瘤的治疗。1986 年,Ohnishi 等使用血卟啉衍生物(激光波长 488~514.5nm, 2.5~5mg/kg)治疗 5 例视网膜母细胞瘤患儿,研究表明单纯 PDT 可破坏小于 4PD 的肿瘤。研究发现,PDT 对抗化疗的视网膜细胞瘤细胞系有效^[21]。多种光敏剂如维替泊芬、四氢卟啉-tetratosylat (tetrahydroporphyrin-tetratosylat, THPTS)等均被报道对人类视网膜母细胞瘤细胞有效。最近一项研究表明,THPTS 在癌细胞与正常细胞的积累比率介于 8~50^[21-22]。

5 基因治疗

基因治疗主要有自杀基因治疗、促凋亡基因治疗、抑癌基因治疗、抗肿瘤血管生成基因治疗、溶瘤性病毒基因治疗等。自杀基因治疗在视网膜母细胞瘤中的应用主要针对玻璃体腔内种植的视网膜母细胞瘤,单纯疱疹病毒胸苷激酶/丙氧鸟苷系统(herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir, HSV-TK/GCV)是目前研究最深入的自杀基因系统,已广泛用于多种恶性肿瘤的治疗^[23]。与视网膜母细胞瘤发生发展相关的抑癌基因有 RB、p53、p21 等,正常细胞 RB 基因替代肿瘤细胞缺陷 RB 基因可抑制肿瘤生长。Audo 等^[24]研究证实,p53、p21 均能抑制视网膜母细胞瘤细胞生长和促进凋亡。罗霖涵等^[25]研究发现,野生型 p53 基因具有抑制视网膜母细胞瘤细胞生长的作用。抗肿瘤新生血管治疗是将基因导入肿瘤组织或周围组织,抑制新生血管从而破坏肿瘤营养环境以控制肿瘤的疗法,目前血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最常用的靶点。溶瘤性病毒基因治疗通过病毒复制造成肿瘤细胞裂解而杀死肿瘤细胞,目前已证实的对视网膜母细胞瘤细胞有效的溶瘤病毒包括溶瘤性单纯疱疹病毒(HSV)、塞内加山谷病毒(SVV-001)、脑心肌炎病毒(EMC)等^[26-27]。基因治疗从理论上讲可从根本上解决疾病,基因转染、基因表达的效率直接影响治疗效率,其对机体其它功能或器官的影响仍需大量研究。

6 其它治疗

Dunkel 等^[28]对 8 例中枢神经系统受累患者进行自体干细胞移植及高剂量化疗,其中 1 例患者在诱导化疗时死

亡,2 例患者进行高剂量化疗前病情恶化,其余 5 例患者治疗后 2 例患者存活时间延长(40mo 和 101mo),表明自体干细胞移植后大剂量化疗可能对远处转移病例有益,但干细胞治疗的远期副作用需进一步研究。近年来,靶向治疗成为肿瘤治疗的热点^[29],转铁蛋白受体、叶酸受体是最常见的肿瘤靶点,视网膜母细胞瘤表面高表达叶酸等,靶向肿瘤治疗方法具有可观前景,但靶向治疗的靶向效率、药物转运等仍是需要攻克的难题。

7 结语

随着对疾病的深入研究和医疗技术的发展,视网膜母细胞瘤的治疗方法不断推陈出新,眼球摘除率明显下降。目前,视网膜母细胞瘤常采用联合治疗,倾向于个体化治疗,以最大限度提高治疗效率,联合治疗中各种疗法可起到互补的作用。最常用的治疗方案是化学减容联合局部治疗(光凝、冷冻或 TTT),预后取决于肿瘤的临床分期、病理分型、病程长短等。新型疗法层出不穷,基于保留患儿视力考虑,基因治疗、干细胞治疗、靶向治疗等微创或无创治疗方法具有广阔的研究前景及价值,但应用于临床仍需进一步研究。早发现、早治疗是提高预后的重要前提,故应大力普及疾病知识,扩大疾病筛查范围,做到早诊断、早治疗,以便从根本上提高患儿生存率及生存质量。

参考文献

- Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(8):2683-2691
- Delhiwala KS, Vadakkal IP, Mulay K, et al. Retinoblastoma: An update. *Semin Diagn Pathol* 2016;33(3):133-140
- Cassoux N, Lumbroso L, Levy-Gabriel C, et al. Retinoblastoma: Update on Current Management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6(3):290-295
- 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(3):329-337
- Yank Ö, Gündüz K, Yavuz K, et al. Chemotherapy in Retinoblastoma: Current Approaches. *Turk J Ophthalmol* 2015;45(6):259-267
- Zhao JY, Zhang CY. The key points in intravenous chemotherapy and intra-arterial chemotherapy on retinoblastoma treatment. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2017;53(8):566-569
- Reddy MA, Naeem Z, Duncan C, et al. Reduction of severe visual loss and complications following intra-arterial chemotherapy (IAC) for refractory retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2017;101(12):1704-1708
- Shields CL, Lally SE, Leahey AM, et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;5(5):374-385
- 惠卉,程翼飞. 儿童视网膜母细胞瘤的化学疗法. *中国斜视与小儿眼科杂志* 2014;22(2):34,46-48
- Smith SJ, Pulido JS, Salomão DR, et al. Combined intravitreal and subconjunctival carboplatin for retinoblastoma with vitreous seeds. *Br J Ophthalmol* 2012;96(8):1073-1077
- Kim JY, Park Y. Treatment of Retinoblastoma: The Role of External Beam Radiotherapy. *Yonsei Med J* 2015;56(6):1478-1491
- Manjandavida FP, Honavar SG, Reddy VAP, et al. Management and outcome of retinoblastoma with vitreous seeds. *Ophthalmology* 2014;121(2):517-524
- Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer* 2014;120(1):126-133

- 14 Mouw KW, Yeap BY, Caruso P, *et al.* Analysis of patient outcomes following proton radiation therapy for retinoblastoma. *Adv Radiat Oncol* 2017;2(1):44-52
- 15 Chawla B, Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol* 2017;65(2):133-139
- 16 宋铁鹏,胡立宽,竺鑫丽,等. 视网膜母细胞瘤立体定向放射治疗16例临床分析. *癌症进展* 2009;7(6):669-674
- 17 Atalar B, Ozyar E, Gunduz K, *et al.* Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in bilateral retinoblastoma. *Radiol Oncol* 2010;44(3):194-198
- 18 Seth R, Singh A, Guru V, *et al.* Long-term follow-up of retinoblastoma survivors: Experience from India. *South Asian J Cancer* 2017;6(4):176-179
- 19 Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(9):479-485
- 20 Hasanreisoglu M, Saktanasate J, Schwendeman R, *et al.* Indocyanine Green-Enhanced Transpupillary Thermotherapy for Retinoblastoma: Analysis of 42 Tumors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2015;52(6):348-354
- 21 Teixo R, Laranjo M, Abrantes AM, *et al.* Retinoblastoma: might photodynamic therapy be an option? *Cancer Metastasis Rev* 2015;34(4):563-573
- 22 Cerman E, Çekiç O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors. *Surv Ophthalmol* 2015;60(6):557-574
- 23 Okura H, Smith CA, Rutka JT. Gene therapy for malignant glioma. *Mol Cell Ther* 2014;2:21
- 24 Audo I, Darjatmoko SR, Schlamp CL, *et al.* Vitamin D analogues increase p53, p21, and apoptosis in a xenograft model of human retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(10):4192-4199
- 25 罗零菡,周希媛. 超声微泡介导野生型 p53 基因转染 Y79 细胞的实验研究. *中国超声医学杂志* 2008;24(12):1060-1062
- 26 Wadhwa L, Hurwitz M, Chévez-Barrios P, *et al.* Treatment of invasive retinoblastoma in a murine model using an oncolytic picornavirus. *Cancer Res* 2007;67(22):10653-10656
- 27 Adachi M, Brooks SE, Stein MR, *et al.* Destruction of human retinoblastoma after treatment by the E variant of encephalomyocarditis virus. *J Neurooncol* 2006;77(3):233-240
- 28 Dunkel IJ, Chan HSL, Jubran R, *et al.* High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(1):149-152
- 29 Zhou Y, Gu H, Xu Y, *et al.* Targeted antiangiogenesis gene therapy using targeted cationic microbubbles conjugated with CD105 antibody compared with untargeted cationic and neutral microbubbles. *Theranostics* 2015;5(4):399-417