

乳腺癌相关性视网膜病变研究进展

汲广岩 邢雷 黄剑波 刘胜春 厉红元 王子卫
任国胜 吴凯南 综述 孔令泉 审校

摘要 乳腺癌相关性视网膜病变(breast cancer-associated retinopathy, BCAR)是一种较为罕见的疾病,需要与肿瘤转移所致的视网膜病变相区别,BCAR在乳腺癌患者中的发病率较低。有关BCAR的定义、临床表现、治疗等均无统一论,当部分乳腺癌患者诊治过程中出现眼部症状时往往将其归为化疗副作用,或误诊为糖尿病视网膜病变、老年性白内障等,而未考虑到BCAR。早期诊治将有助于提高BCAR患者的生存质量,本文综述了BCAR的发病机制、发病率、临床表现及诊断、治疗和预后。

关键词 乳腺癌 视网膜病变 自身免疫 癌症相关性视网膜病变

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.15.033

Progress in the Study of Breast Cancer-associated Retinopathy

Guangyan JI, Lei XING, Jianbo HUANG, Lingquan KONG, Shengchun LIU, Hongyuan LI, Ziwei WANG, Guosheng REN, Kainan WU, Lingquan KONG

Correspondence to: Lingquan KONG; E-mail: huihuikp@163.com

Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract Breast cancer-associated retinopathy (BCAR) is a paraneoplastic neurologic syndrome that results in progressive loss of vision and retinal degeneration. The morbidity rate of cancer-associated retinopathy among breast cancer patients is reportedly 0.68%. However, to date, few studies have focused on BCAR. The ocular symptoms of breast cancer are often misdiagnosed by some physicians as side effects of drugs, diabetic retinopathy, or senile cataract. Early diagnosis and treatment of BCAR improve the quality of life of patients. This article reviews the etiology, pathogenesis, morbidity, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prognosis of BCAR.

Keywords Breast cancer; Retinopathy; Autoimmunity; Cancer-associated retinopathy

随着综合治疗的发展,癌症患者的生存率有了很大的提高。越来越多肿瘤引起的相关病变的临床表现被发现,其中包括癌症相关性视网膜病变(cancer-associated retinopathy, CAR)。CAR是指非眼部原发肿瘤的占位压迫或肿瘤转移所致的一种与肿瘤有关的视网膜疾病,是一种副肿瘤综合症(paraneoplastic neurological syndrome, PNS)。1976年Sawyer等^[1]报道肺癌相关性视网膜病变以来,国外学者有关CAR的报道日益增加。但BCAR的国内外专题报道仍然少见。当乳腺癌患者诊治过程中出现视野缺损、视觉变暗、夜盲症、闪光感、色觉丧失或者光敏感性增加等眼部不适时,医生大多将其归为化疗副作用、糖尿病视网膜病变或老年性白内障等,而未考虑此类症状是否由乳腺癌眼转移^[2-3]或BCAR引起。早期诊治将有助于提高患者的生存质量,本文就BCAR的研究进展进行综述。

1 发病机制

1.1 自身免疫机制

BCAR的发病机制目前尚无统一的定论,大多数

学者倾向于自身免疫在BCAR发病中起主要作用。但也有报道称视网膜相关性自身抗体在非肿瘤患者中也存在表达,有学者将视网膜病变伴随癌症的患者归类于PNS即CAR^[4]。

某些肿瘤抗原诱导机体产生抗视网膜蛋白抗体而诱发视网膜疾病。为了阐明此现象,有学者通过建立BCAR动物模型,发现以下证据支持自身抗体对视网膜的损伤:1)自身抗体多聚集在视网膜生理感受器细胞中,自身蛋白抗体(如抗恢复蛋白抗体)通过非特异的内吞作用进入光感受器细胞内,通过阻止恢复蛋白的功能而增强视紫红质的磷酸化作用,从而诱导视网膜光感受器细胞的凋亡^[5];2)静脉或眼窝注射抗自身蛋白抗体可导致视网膜电图(ERG)改变;3)静脉注射抗视网膜双极细胞自身抗体可引起双极细胞功能学改变^[6]。在关于自身抗体的细胞毒性实验中,有学者选取视网膜病变患者为试验组,健康人群为对照组,利用净化的IgGs测试细胞毒性发现了副肿瘤综合症和视网膜相关性病变中视网膜细胞的存活率较对照组显著下降^[7]。

Maeda 等^[7]利用 RT-PCR 技术检测 HMC-1、HMC-2、MCF-7 三株乳腺癌细胞中恢复蛋白 mRNA 的表达情况,同时使用 Western blot 检测恢复蛋白的表达,发现三株乳腺癌细胞中全部表达恢复蛋白。并且恢复蛋白只在视网膜生理感受器细胞和双极细胞中表达,人体其余器官中如胃,小肠,结肠,脾脏,肝脏等不表达。在新生儿的胸腺组织中恢复蛋白表达率为 50%,良性的乳腺和胸腺肿瘤中也检测到抗视网膜相关性自身抗体^[8],提示细胞免疫与 BCAR 相关^[9]。

BCAR 可能是由自身免疫机制引起:1)在患者血清中检测到了与视网膜细胞如光感受器细胞反应的自身抗体;2)这些自身抗体和视锥细胞、视杆细胞凋亡相关;3)临床表现可以被免疫抑制剂暂时控制;4)在视网膜中可以发现激活的免疫细胞;5)在肿瘤细胞中可以发现自身抗体蛋白。因而自身免疫在 BCAR 发病中可能起主要作用,抗恢复蛋白抗体、抗 α 烯醇化酶抗体、抗抑制蛋白 α 抗体与 BCAR 的相互关系引起了较多关注。

1.2 血管内皮生长因子机制

近年有研究发现,静脉注射高浓度的抗恢复蛋白抗体并不能穿过血视网膜屏障,而是专一的分布于视网膜血管中,并不能引起视网膜细胞凋亡^[10]。以往的 BCAR 动物模型是通过在玻璃体内注射抗恢复蛋白抗体建立,与自然的 BCAR 患者自身抗体的产生途径不同,并且细胞免疫得不到激活。另外,在一些 BCAR 患者体内并未发现自身抗体的相关抗原,且强免疫抑制剂对部分 BCAR 患者的治疗效果不佳。以上均提示 BCAR 可能存在其他发病机制。

肿瘤细胞分泌的血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能通过消融细胞和改变血液屏障的通透性来改变视网膜的血管结构,进而导致患者视觉缺损。BCAR 患者视网膜的血管往往变细,提示血管原性因子在 BCAR 的发生发展中可能具有一定的影响^[11]。

VEGF 有 3 种细胞表面酪氨酸激酶受体,VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3,VEGFR3 是特异表达在淋巴内皮细胞中的另一种酪氨酸激酶受体,动脉、静脉、毛细血管内皮中基本无表达。通常认为,VEGFR2 是 VEGF 在血管组织中的有效受体,可以产生相应的血管活动,VEGFR1 则作为 VEGF 因子的负性调节受体存在。成人视网膜中 VEGFR1 表达于血管组织中,而 VEGFR2 存在于神经节和视网膜光感受器等神经元细胞中,并且两者存在严格的分布限制。在视网膜组织中,VEGFR1 作为初级受体转导造成血管内皮和细胞损伤的病理信号,可以使 VEGF 直接作用于血管进而改变血管组织构造,诱导血管内皮细胞

凋亡。在自发性小鼠乳腺癌模型中观察到大量低分子右旋糖酐渗透到血管外,证实了内皮细胞的凋亡效应。在使用 VEGFR1 阻断剂之后,内皮细胞的凋亡效应得到抑制,血管内皮获得了修复^[12]。

2 发病率

Misiuk-Hojlo 等^[13]报道在 295 例乳腺癌患者中,有 7 例患者血清中检测出高滴度的视网膜相关性抗体,检出率为 2.37%,患者在排除了肿瘤脑转移影响视觉、自身存在视网膜病变、眼部外伤、药物性中毒、糖尿病以及家族性视网膜病变等影响因素后,2 例患者确认有 CAR 表现,占有乳腺癌患者的 0.68%。视网膜免疫反应在无 CAR 临床表现的乳腺癌患者中也可能存在。Adamus^[14]报道在 209 例 CAR 患者中,乳腺癌占 31%,肺癌占 16%,结肠癌占 6%,前列腺癌占 7%,黑色素瘤占 16%,妇产科恶性肿瘤占 9%,血液系统恶性肿瘤占 15%。以上研究结果均表明,CAR 和 BCAR 都存在较高的发病率。但国内有关 BCAR 的临床报道较少,可能与以下因素有关:1)视网膜病变可能较缓慢,且不易被患者察觉;2)国内未将眼部检查作为乳腺癌患者的全身常规检查和随访检查;3)临床医生对乳腺癌眼部病变认识不够,患者出现如眼花、视力模糊等轻微眼部症状时未及时考虑到 BCAR 或乳腺癌眼转移引起的可能性^[2-3];4)免疫功能正常时在新生儿阶段胸腺可表达恢复蛋白,恢复蛋白相关的免疫活性 T 细胞得到激活并对恢复蛋白耐受,在免疫功能缺陷的患者中可能才会表现出 CAR^[8]。

3 临床表现及诊断

CAR 以无痛性、进行性视力下降、闪光感、视野环形暗点和瞳孔对光反射迟钝为主要表现,症状多为非对称性,眼底表现多为正常或轻度异常,比较典型的改变是视网膜小动脉变细,并随病程的延长而加重。ERG 表现为 ERG 波幅低平,其中进行性视力下降、视野环形暗点、ERG 波幅低平被称为诊断 BCAR 的三联征。病理改变主要是光感受器严重变性或缺失^[15]。乳腺癌患者血清中检测到视网膜自身抗体,结合眼部症状体征,视野检查,ERG 等检查可诊断为 BCAR。同时 BCAR 需要与乳腺癌眼转移,乳腺癌化疗过程中药物性视网膜病变以及年龄相关性视网膜病变等相鉴别。

3.1 不同类型自身抗体 BCAR 的临床表现

研究表明,抗恢复蛋白抗体、抗 α 烯醇化酶抗体以及抗抑制蛋白 α 抗体是最可能引起 BCAR 的视网膜自身抗体,肿瘤细胞诱导机体表达的抗恢复蛋白抗体可导致视锥、视杆细胞凋亡,进而导致视网膜功能退变,几乎 100% 与视觉症状存在相关性。抗 α 烯醇化酶抗体及抗抑制蛋白 α 抗体与视觉症状的相关性

较抗回复蛋白抗体稍弱。在视网膜病变中,抗 α 烯醇化酶抗体以及抗抑制蛋白 α 抗体在所有的患者中均有表达,70%的CAR患者中可以发现抗 α 烯醇化酶的抗原决定簇,以乳腺癌和膀胱癌患者居多^[14]。抗抑制蛋白 α 抗体是一种40 kDa的抗体蛋白,此类抗体相

关的视觉症状多出现在癌症诊断数月或数年之后^[5]。不同类型的CAR可能和视网膜相关抗体的多样性相关,同样,抗体多样性也可解释临床症状的多样性(表1)。

表1 3种不同类型的自身抗体CAR和临床表现之间的比较

Table 1 Relationship of clinical manifestations and cancer-associated retinopathy with three different types of autoantibodies

类别	抗恢复蛋白抗体	抗烯醇化酶蛋白抗体	抗传递蛋白抗体
平均年龄(岁)	69	64	57
起病性质	急性	亚急性,慢性	急性,进行性
对称性	通常对称	经常对称	对称
临床表现	严重的中央和外周视力丧失	主要中心视野丧失	部分视野丧失
进程	视锥、视杆细胞的快速损失	从轻微到严重	慢性进展
全视野ERG	严重的均等视锥、视杆细胞的损失	视锥、视杆细胞正常或轻微损失	视杆细胞降低超过视锥细胞
多焦ERG	严重异常	轻度或重度异常	减少振幅,延长时间
与癌症的相关性	约100%相关	约40%相关	约25%相关
视网膜病变发病与癌症诊断的先后关系	癌症诊断前数月	癌症诊断后数月到数年	癌症诊断后数月到数年

3.2 辅助检查

早期对CAR的认识及诊断具有十分重要的意义,目前较为常用的辅助检查有:眼底镜以及荧光血管造影检查、视野检查、视觉电生理检查、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)以及自身抗体检查等。

眼底镜及荧光血管造影检查多无明显阳性发现,多数患者眼底正常或仅有轻度异常,最为常见的改变是视网膜动脉呈节段性或不规则狭窄且进行性恶化。双眼底改变对称。视盘色泽正常或轻度发白。视野检查中虽然所有患者均有改变,但视野缺损的形态不一,最典型的为环形暗点和上方或下方的弓形暗点,部分患者周边视野向心性缩小,但保留颞侧和黄斑视岛,双眼改变不完全对称^[1]。

乳腺癌患者行视网膜自身抗体检查具有以下检测意义:1)视网膜自身抗体可以作为各种不同类型的CAR生物学指标;2)肿瘤相关性自身抗体,如视网膜自身抗体,可作为副肿瘤综合症的生物学指标;3)在一些患者中,眼部症状和视网膜相关抗体的发现有助于原发肿瘤的提前诊断;4)早期对视网膜相关性自身抗体的检查可以确定患者是否存在视网膜退行性病变,甚至失明的风险以便及时治疗;5)血清中视网膜相关抗体的浓度和视力恶化程度呈正相关,且视网膜自身抗体长期存在,故自身抗体可以作为评价视力损伤的标志物。对于各类自身抗体的检测方法有Western blot技术,PCR等。

全视野视网膜电图(full-field ERG, ff-ERG)的应用开始于1941年,至今已有60多年的历史。全视野

ERG反映了视网膜感光细胞到无长突细胞各层细胞的电活动。目前国内ff-ERG应用较广泛,但存在检测病种偏少、检测方法不标准、结果描述不规范等问题。多焦视网膜电图(multifocal ERG, mf-ERG)较ff-ERG技术有着全面、定量、直观、精确、敏感、快速等诸多的优点,是新型的视觉电生理有效的检测手段。所有CAR患者mf-ERG均有不同程度的视锥和视杆细胞损害,表现为波幅低平或熄灭。损害程度多与自身抗体的种类相关^[16-17]。

OCT是近年来应用较为广泛的一种非接触性、非损伤性、高分辨率的影像学检查技术,其轴向分辨率高达10 μm ,可更清楚的反映视网膜截面结构及玻璃体视网膜界面。可对视网膜进行定性、定量检测。因此OCT可以在活体情况下对人眼视网膜各层组织进行观测,特别为黄斑区微细病变的诊断提供了较为准确的诊断依据。Mohamed等^[18]研究发现在CAR患者早期的OCT检查中显示出视网膜上一个非常明显的薄弱处,因为视网膜内层是最易受到侵袭的部分,所以当OCT检查发现视网膜出现小的斑点状缺损或变薄处时,即可早期诊断CAR。

4 治疗

BCAR现多使用免疫抑制剂治疗,1976年Sawyer等^[1]报道了1例使用免疫抑制剂治疗而无明显疗效的肺癌CAR患者。但近年来,于30例CAR患者中使用免疫抑制剂治疗的有效率达70%,其中2例BCAR患者100%有效,有效的指征有:1)视觉敏感度,2)视野恢复程度,3)ERG的恢复程度。并使用环孢霉素(100 mg/d)、咪唑硫嘌呤(100 mg/d)和强的松(20~40

mg/d)三联疗法,在患者无法承受系统免疫治疗的副作用时,则采取眼内注射局部治疗的方式,同时发现结膜下注射氟羟氢化泼尼松的患者与对照组比较时并未发现ERG波幅的明显改善,但组织病理学检查发现类固醇治疗的小鼠视网膜可减少视网膜感光细胞损伤,进而预防视网膜感光层变薄^[19]。尽管接受了各种免疫抑制剂治疗,在初筛为阳性的CAR患者中仍长期存在自身抗体。自身抗体的浓度改变和癌症转移并无相关,但和患者的视力恶化情况关系较密切。化疗、放疗时因引起了免疫细胞损伤,往往能减少血液中的自身抗体浓度,但在治疗结束之后免疫力恢复时,患者的自身抗体水平往往会得到恢复^[6]。有1例CAR患者随访15年仍有自身抗体存在^[20]。

恢复蛋白是一种钙结合蛋白,与钙结合后对视网膜紫红质磷酸化起主要作用进而调节明暗适应。有报道使用钙通道阻断剂对CAR小鼠模型的治疗效果较为理想,其中尼伐地平可显著降低视网膜的功能退变,尼卡地平效果稍弱,而硝苯地平和地尔硫卓无效^[21]。

肿瘤细胞分泌的VEGF因子也能明显的通过消融细胞和改变血液屏障的通透性来改变视网膜的血管结构,进而导致患者视觉缺损,抗VEGF治疗有可能成为治疗CAR的有效方式^[12]。但目前的相关报道较少,仍有待进一步的基础与临床研究。近年来也有使用免疫球蛋白和阿伦单抗使癌性视网膜病变得控制的报道^[22]。

对于BCAR的回顾性研究发现,这一领域的基础研究相对较多,但高质量的临床调查比较匮乏。所以应更加深入地制定临床研究目标,以期更好的为临床服务。

参考文献

- Sawyer RA, Selhorst JB, Zimmerman LE, et al. Blindness caused by photoreceptor degeneration as a remote effect of cancer[J]. *Am J Ophthalmol*, 1976, 81(5): 606-613.
- 邢雷,曾育,孔令泉,等.乳腺癌眼转移的诊治探讨[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2011, 5(6): 387-389.
- 邢雷,孔令泉,厉红元,等.乳腺癌眼部转移的临床研究现状[J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2011, 5(6): 729-735.
- Morohoshi K, Goodwin AM, Ohbayashi M, et al. Autoimmunity in retinal degeneration: autoimmune retinopathy and age-related macular degeneration[J]. *J Autoimmun*, 2009, 33(3-4): 247-254.
- Adamus G, Brown L, Weleber RG. Molecular biomarkers for autoimmune retinopathies: significance of anti-transducin- α autoantibodies[J]. *Exp Mol Pathol*, 2009, 87(3): 195-203.
- Adamus G, Ren G, Weleber RG. Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy[J]. *BMC Ophthalmol*, 2004, 4: 5.
- Maeda A, Ohguro H, Maeda T. Aberrant expression of photoreceptor-specific calcium-binding protein (recoverin) in cancer cell lines[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(7): 1914-1920.
- Tanaka A, Takase H, Adamus G, et al. Cancer-associated retinopathy caused by benign thymoma[J]. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94(4): 526-528.
- Maeda A, Maeda T, Liang Y, et al. Effects of cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4) signaling and locally applied steroid on retinal dysfunction by recoverin, cancer-associated retinopathy antigen[J]. *Mol Vis*, 2006, 12: 885-891.
- Kim JH, Kim JH, Kim DH, et al. Intravenously administered anti-recoverin antibody alone does not pass through the blood-retinal barrier[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2011, 25(3): 189-195.
- Cao R, Cao Y. Cancer-associated retinopathy: a new mechanistic insight on vascular remodeling[J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(10): 1882-1885.
- Cao R, Xue Y, Hedlund EM, et al. VEGFR1-mediated pericyte ablation links VEGF and PlGF to cancer-associated retinopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(2): 856-861.
- Misiuk-Hojlo M, Ejma M, Gorczyca WA, et al. Cancer-associated retinopathy in patients with breast carcinoma[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2007, 55(4): 261-265.
- Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy[J]. *Autoimmun Rev*, 2009, 8(5): 410-414.
- Ohguro H. Pathophysiology of cancer-associated retinopathy[J]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*, 2011, 115(10): 895-897.
- Weleber RG, Watzke RC, Shults WT. Clinical and electrophysiologic characterization of paraneoplastic and autoimmune retinopathies associated with anti-tenascin antibodies[J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 139(5): 780-794.
- Shildkrot Y, Sobrin L, Gragoudas ES. Cancer-associated retinopathy: update on pathogenesis and therapy[J]. *Semin Ophthalmol*, 2011, 26(4-5): 321-328.
- Mohamed Q, Harper CA. Acute optical coherence tomographic findings in cancer-associated retinopathy[J]. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125(8): 1132-1133.
- Ferreira HA, Jayasundera T, Khan NW, et al. Management of autoimmune retinopathies with immunosuppression[J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(4): 390-397.
- Oohira A. Fifteen-year follow-up of patient with cancer-associated retinopathy[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2007, 51(1): 74-75.
- Takano Y, Ohguro H, Dezawa M, et al. Study of drug effects of calcium channel blockers on retinal degeneration of rd mouse[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(4): 1015-1022.
- Espandar L, O'Brien S, Thirkill C, et al. Successful treatment of cancer-associated retinopathy with alemtuzumab[J]. *J Neurooncol*, 2007, 83(3): 295-302.

(2012-03-20 收稿)

(2012-06-23 修回)

(本文编辑:张侃)