

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.08.16

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2021.08.16>

眼睑皮脂腺癌近5年研究进展和展望

许诗琼 综述 贾仁兵 审校

(上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科, 上海市眼眶病眼肿瘤重点实验室, 上海 200011)

[摘要] 近5年来眼睑皮脂腺癌研究取得一系列成果。临床研究方面, 明确了眼睑皮脂腺癌冰冻切缘控制显微手术的意义, 提出了患者预后指标; 在基础研究方面, 描述了基因突变谱, 揭示了3种相互独立的发病模式, 以及提出了免疫及靶向治疗相关研究; 我国眼肿瘤工作者也在眼睑皮脂腺癌研究方面树立了国际地位。本文对近5年国内外眼睑皮脂腺癌相关研究方面的主要成果进行总结分析, 并展望治疗前景, 为临床提供有益参考。

[关键词] 眼睑皮脂腺癌; 基因谱; 切缘控制; 靶向治疗; 治疗共识

Progress and prospect of eyelid sebaceous carcinoma in recent five years

XU Shiqiong, JIA Renbing

(Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Orbital Diseases and Ocular Oncology, Shanghai 200011, China)

Abstract In recent 5 years, a series of studies have been made in the mechanism of onset of eyelid sebaceous carcinoma worldwide. In clinical research, the prognosis has made in predicting progression of patients with eyelid sebaceous carcinoma, and the significancy of frozen margin control in microsurgery was clarified. In field of basic research, from elucidation of mutational landscape to revelation of three independent pathogenesis patterns, from researches on immunotherapy to targeted therapy, efforts have been made to reveal the pathological mechanism to both aspect of its morbidity and development. This paper summarizes, analyzes and reviews the main achievements in recent 5 years on eyelid sebaceous carcinoma.

Keywords eyelid sebaceous carcinoma; mutational landscape; margin control; targeted therapy; treatment consensus

收稿日期 (Date of reception): 2021-05-12

通信作者 (Corresponding author): 贾仁兵, Email: renbingjia@sjtu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81802702); 上海市眼眶病眼重瘤重点实验室 (17DZ2260100); 上海科学技术委员会项目 (17JC1420100)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81802702), Shanghai Municipal Science and Technology Major Project (17JC1420100), and Science and Technology Commission of Shanghai (17DZ2260100), China.

皮脂腺癌是一种体表恶性肿瘤,国内发病率仅次于基底细胞癌。眼睑及其邻近组织是皮脂腺癌的好发部位。眼睑皮脂腺癌起源于眼睑皮脂腺,包括睑板腺、蔡氏腺和毛囊周围的微小腺体,其中绝大多数起源于睑板腺。为指导临床工作,提高诊疗效果,中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组于2017年发表睑板腺癌临床诊疗共识。皮脂腺癌的发病和转移机制尚不清楚,病因和预后因素研究受到越来越多关注,成为眼肿瘤研究领域的热点。中国学者已由早期跟随国际研究,到构建自己的皮脂腺癌临床队列进行回顾性分析,逐步推进临床规范化、标准化诊治,开展以揭示眼睑皮脂腺癌发病机制和寻找中晚期患者治疗方案为目的的基础转化研究和系统性临床综合诊疗,取得了一系列研究成果。

1 眼睑皮脂腺癌基础研究进展

1.1 描绘眼睑皮脂腺癌特征性基因突变谱系

针对进展期眼睑皮脂腺癌患者的资料进行回顾性分析,并通过DNA全基因组外显子测序,系统描绘了眼睑皮脂腺癌致病基因谱系,并阐明相关热点突变在肿瘤发生进程中的作用。目前共鉴定出1 780个候选体细胞突变,平均突变率为1.0/Mb,其中5个最常见的突变基因分别为TP53、ZNF750、RB1、NOTCH1和原钙黏蛋白15(proto-cadherin15, PCDH15)。77%的患者存在ZNF750或NOTCH1通路的基因突变,ZNF750和NOTCH1突变存在相互排斥的趋势。而所有NOTCH1突变的肿瘤也有TP53和/或RB1突变。TP53、ZNF750、RB1和PCDH15突变导致编码蛋白失活,对预测患者预后具有重要提示作用。以前报道的两种眼睑皮脂腺癌亚型,即TP53和/或RB1突变的眼睑皮脂腺癌和TP53和/或RB1野生型,表达高风险HPV RNA。中国学者进一步研究^[1-2]发现:突变型TP53、RB1和NOTCH1眼睑皮脂腺癌无高风险HPV表达,而在野生型TP53/RB1的病例中存在HPV高危HPV16亚型阳性和alpha-papillomavirus 7阳性,HPV表达的眼睑皮脂腺癌均为晚期患者。上述研究描绘出眼睑皮脂腺癌特征性基因图谱,为预测发病模式和判断预后打下基础。

1.2 揭示眼睑皮脂腺癌三种相互独立的发病模式

既往对眼睑皮脂腺癌的病因研究主要聚焦在或者说借鉴非黑色素瘤皮肤癌相关基因的研究领

域,例如基底细胞癌、皮肤鳞癌中的NOTCH、P53、CDKN2A等家族基因或相关通路。研究者^[3]近期通过归因分析发现寡突变型、紫外线型和微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)型3种排他性的发病模式,解释了眼睑皮脂腺癌依存又独立于皮肤肿瘤的特殊属性。寡突变型仅存在于头面部,包括眼睑皮脂腺癌;而MSI型表现出高比例的Indel变异,几乎所有的MSI型都是由该途径中的生殖细胞突变引起。MSI型总是通过使细胞失活而产生错配修复(mismatch repair, MMR)基因,在眼睑皮脂腺癌肿瘤细胞增殖过程中,皮脂腺细胞错配突变频率比与之相邻的皮肤肿瘤细胞更高,修复更加困难^[3]。而紫外线型(UV-damage signature)的肿瘤细胞病理学上表现为低分化、组织浸润性,具有最高的体细胞突变负荷。此外,眼睑皮脂腺癌转录组突变的解剖分布定位在上皮细胞,这些细胞的组织学特性与皮肤鳞状细胞癌非常相似,表明暴露在日照下的角质上皮细胞是这些肿瘤细胞的起源^[4]。

1.3 发现PCDH15在眼睑皮脂腺癌转移中的重要作用

研究^[1]发现:PCDH15突变与眼睑皮脂腺癌侵袭性的临床表型显著相关。在局部转移病例中,50%的患者存在PCDH15突变,PCDH15错义突变率达100%,值得注意的是,在1例远处转移患者的原发病灶中也检测出PCDH15的错义突变^[1]。在发生淋巴结转移和/或远处转移的病例中,PCDH15突变检出率为50%,而在未发生转移的病例中,PCDH15突变检出率仅为4%。PCDH15编码原钙黏蛋白,是钙黏蛋白超家族的一员,原钙黏蛋白家族中其他蛋白的表达可促进乳腺癌和肺癌的脑转移^[5]。在眼睑皮脂腺癌初诊时检测出原发性灶内的这种突变,提示淋巴结转移和远处转移风险更高。

2 眼睑皮脂腺癌临床研究进展

2.1 细化了中国眼睑皮脂腺癌患者预后指标

2017年,中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组颁布《我国眼睑皮脂腺癌临床诊疗专家共识(2017年)》,并在国内发起多中心、回顾性队列研究,通过总结分析300余例眼睑皮脂腺癌病例,从认识疾病到开展临床病理分期分级^[6-7],从推广术中冰冻控制性肿瘤切除手术,到规范眼睑缺损修复及重建方式,进一步到标准化随访,中国眼科医生近几年对眼睑皮脂腺癌的总诊疗水平正在迅

速提升。近30年来,我国眼睑皮脂腺癌患者的皮脂腺癌患者预后得到了改善^[8]。研究^[9]总结了眼睑皮脂腺癌生存相关的4个独立危险因素,包括眼眶受累、肿瘤基底直径大、派杰样浸润及初诊时已局部转移,5年和10年肿瘤相关生存率分别达到88.1%和77.9%,该生存指标已超过部分发达国家大型医疗机构。

2.2 明确冰冻切缘控制显微手术的作用

确立了两种基于术中冰冻切缘控制的显微手术技术,扩大切除术(wide local excision, WLE)和显微手术切除术(Mohs micrographic surgery, MMS)的适应范围。冰冻切缘控制手术和Mohs手术均需要眼科医师和病理科医师密切合作,以及具备术中冰冻病理的条件^[10]。当切下连续的组织切片时,必须由经过特殊培训的医师对它们进行定位、染色和显微镜下分析。疑难病例可能需要细致分析多个切片以确保完整切除肿瘤。对医院的硬件设施和医师的技术水平均要求较高^[11]。因此,在中国大部分地区,WLE仍然是眼睑恶性肿瘤的主要治疗方法之一^[12]。

MMS冰冻控制切缘,通过纵切法和可视化切缘,结合组织复合移植修复缺损,使复发率降低59.6%,生存率提高11.5%^[13]。通过多中心队列研究,明确MMS适用于眼睑皮脂腺癌,并降低复发的风险。即使对于派杰样浸润,患者仍然总体更加受益。以多中心模式生长的肿瘤往往超过临床所能观测的范围,WLE更加适用。

2.3 综合征及相关研究

Muir-Torre综合征(Muir-Torre Syndrome, MTS)是一种罕见的常染色体遗传病,最早由Muir和Torre于1967和1968年报道,特征是患者同时罹患皮肤肿瘤和内脏恶性肿瘤。MTS分两种亚型,最常见的是林奇综合征[遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)]的一种亚型,约占MTS的65%^[14]。特征是MMR基因缺陷,导致MSI,肿瘤早发并伴阳性家族史。MMR蛋白负责DNA复制过程中的检测和修复错误,特别是在微卫星区域(特征是重复的单核苷酸或二核苷酸重复序列)发挥作用。最常被破坏的基因MSH2,见于90%以上的MTS I型患者。迄今为止,已在MSH2中发现70个突变^[15]。相应的MMR等位基因需要“二次打击”,以累积复制错误并增加MSI型,继而导致肿瘤抑制基因失活,诱发组织癌变。第二种类型未见MMR基因缺陷及

MSI型,病例散发,约占MTS的35%。在MTS II中,碱基切除修复基因MYH双等位基因失活,呈常染色体隐性遗传模式。

2.4 免疫及靶向治疗相关研究

转移性皮脂腺癌的治疗十分棘手,近年来通过靶点鉴别和免疫检查点识别探索治疗方法成为研究热点。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂主要包括小分子抑制剂(如吉非替尼、厄洛替尼和拉帕替尼)和单克隆抗体(如西妥昔单抗和帕尼单抗)2种类型,用于不能切除并且不能接受放射治疗的眼睑皮脂腺癌患者,以及出现远处转移的患者。超过90%的皮肤鳞状细胞癌患者肿瘤细胞表面表达EGFR,EGFR通过Ras-Raf蛋白激酶通路调控细胞周期、增殖、血管生成和转移^[16-18]。2006年FDA局批准用于局部晚期黏膜鳞状细胞癌,或者单独治疗铂类药物治疗失败的复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌。EGFR抑制剂治疗眼睑皮脂腺癌尚处于起步阶段,目前国内正着力开展多中心研究,进一步扩大适用人群,让更多患者从中获益。

近年来对PD-1/PD-L1在转移癌治疗中的作用进行了广泛研究。PD-1抑制剂已经被FDA批准用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌等部分耐药实体瘤。在眼睑皮脂腺癌标本中观察到PD-L1异质性表达模式,PD-L1表达在肿瘤间质界面比在肿瘤中心区域更常见,与原发灶相比,转移性皮脂腺癌的PD-L1高表达与肿瘤转移有关^[19-20]。因此,抑制PD-L1等表达可能是治疗转移性眼睑皮脂腺癌的一种选择,目前国内开展正在多中心临床研究。

3 眼睑皮脂腺癌研究展望

我国眼睑皮脂腺癌研究在基础研究领域取得一些进展,已逐渐跟上国际先进水平。随着细胞系和新型动物模型的建立,以及基因组学、单细胞测序、大分子解析等技术研究的不断深入,我国有望进一步从全景角度揭示眼睑皮脂腺癌发病机制。相对于欧美国家,我国眼睑皮脂腺癌局部和远处转移率高,针对转移性眼睑皮脂腺癌开展特异性生物指标筛选,有助于鉴定潜在药物靶点,老药新用,优化药物组合,提高进展期患者治疗疗效,可填补该领域空白。应积极组织开展前瞻性多中心随机对照研究,建立中国特色的治疗指南,加大规范诊疗的

普及面和深度,使更多的患者获益。

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons),允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享,即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播,但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问:<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>。

参考文献

- Xu S, Moss TJ, Laura Rubin M, et al. Whole-exome sequencing for ocular adnexal sebaceous carcinoma suggests PCDH15 as a novel mutation associated with metastasis[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(7): 1256-1263.
- Tetzlaff MT, Singh RR, Seviour EG, et al. Next-generation sequencing identifies high frequency of mutations in potentially clinically actionable genes in sebaceous carcinoma[J]. *J Pathol*, 2016, 240(1): 84-95.
- North JP, Golovato J, Vaske CJ, et al. Cell of origin and mutation pattern define three clinically distinct classes of sebaceous carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1894.
- North JP, Solomon DA, Golovato J, et al. Loss of ZNF750 in ocular and cutaneous sebaceous carcinoma[J]. *J Cutan Pathol*, 2019, 46(10): 736-741.
- Tetzlaff MT, Curry JL, Ning J, et al. Distinct biological types of ocular adnexal sebaceous carcinoma: HPV-driven and virus-negative tumors arise through nonoverlapping molecular-genetic alterations[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(4): 1280-1290.
- Esmaeli B, Nasser QJ, Cruz H, et al. American Joint Committee on Cancer T category for eyelid sebaceous carcinoma correlates with nodal metastasis and survival[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(5): 1078-1082.
- Zhou C, Shi Y, Chai P, et al. Contemporary update of overall prognosis and nomogram to predict individualized survival for Chinese patients with eyelid sebaceous carcinoma[J]. *EBioMedicine*, 2018, 36: 221-228.
- 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组. 我国睑板腺癌临床诊疗专家共识(2017年)[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(6): 413-415. Oculoplastic and Orbital Disease Group, Chinese Ophthalmological Society. Consensus in clinical diagnosis and treatment of sebaceous cell carcinoma in China (2017)[J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2017, 53(6): 413-415.
- Sa HS, Tetzlaff MT, Esmaeli B, et al. Predictors of local recurrence for eyelid sebaceous carcinoma: questionable value of routine conjunctival map biopsies for detection of pagetoid spread[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2019, 35(5): 419-425.
- Kaliki S, Morawala A, Dharap RS, et al. Pagetoid tumour spread in periocular sebaceous gland carcinoma: a comparative analysis in 130 patients[J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(10): 2864-2870.
- Sa HS, Rubin ML, Xu S, et al. Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival for sebaceous carcinoma of the eyelid: observations in 100 patients[J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(7): 980-984.
- Owen JL, Kibbi N, Worley B, et al. Sebaceous carcinoma: evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(12): e699-e714.
- Zhou C, Wu F, Chai P, et al. Mohs micrographic surgery for eyelid sebaceous carcinoma: A multicenter cohort of 360 patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(6): 1608-1617.e1.
- Sargen MR, Cahoon EK, Lynch CF, et al. Sebaceous carcinoma incidence and survival among solid organ transplant recipients in the United States, 1987-2017[J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(12): 1307-1314.
- Ferreira I, Wiedemeyer K, Demetter P, et al. Update on the pathology, genetics and somatic landscape of sebaceous tumours. *Histopathology*. 2020;76(5):640-649.
- Reuben A, Petaccia de Macedo M, McQuade J, et al. Comparative immunologic characterization of autoimmune giant cell myocarditis with ipilimumab[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(12): e1361097.
- Saliba M, Shaheen M, Hajj RE, et al. PD-L1 expression in sebaceous carcinomas. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(7):1907-1915.
- Xu S, Yu H, Fu G, et al. Programmed death receptor Ligand 1 expression in eyelid sebaceous carcinoma: a consecutive case series of 41 patients[J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(3): e390-e396.
- Ivan D, Prieto VG, Esmaeli B, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in periocular and extraocular sebaceous carcinoma[J]. *J Cutan Pathol*, 2010, 37(2): 231-236.
- Lee MJ, Kim N, Choung HK, et al. Increased gene copy number of HER2 and concordant protein overexpression found in a subset of eyelid sebaceous gland carcinoma indicate HER2 as a potential therapeutic target[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(1): 125-133.

本文引用: 许诗琼, 贾仁兵. 眼睑皮脂腺癌近5年研究进展和展望[J]. *眼科学报*, 2021, 36(9): 762-765. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.08.16

Cite this article as: XU Shiqiong, JIA Renbing. Progress and prospect of eyelid sebaceous carcinoma in recent five years[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2021, 36(9): 762-765. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.08.16