

# 中国 von Hippel-Lindau 病诊治专家共识

北京医学会罕见病分会

Von Hippel-Lindau 病简称 VHL 病, 又称希佩尔-林道综合征、林岛综合征, 是 *VHL* 抑癌基因突变引起的一种常染色体显性遗传病 (OMIM 193300)。患者表现为多器官肿瘤综合征, 包括中枢神经系统血管母细胞瘤、视网膜血管母细胞瘤、肾癌或肾囊肿、胰腺肿瘤或囊肿、肾上腺嗜铬细胞瘤、内耳淋巴囊肿瘤和生殖系统囊肿等病变<sup>[1-4]</sup>。

据国外报道, VHL 病的发病率为 1/(91 000 ~ 36 000)<sup>[2,5-6]</sup>, 我国尚无流行病学数据。我国患者外显率高, 国外报道 60 岁外显率 87%, 国内患者 60 岁时外显率高达 97%<sup>[7]</sup>。Latif 等<sup>[8]</sup> 在 1993 年确定了该病的致病基因, 将其定位于染色体 3p25-26。*VHL* 基因编码 VHL 蛋白, 并与延长因子 B 和 C 组成 VBC E3 泛素连接酶复合体, 降解下游的缺氧诱导因子- $\alpha$  (HIF- $\alpha$ )。VHL 蛋白失活导致其下游底物 (HIF- $\alpha$  等) 上调进而促进一系列促癌因子的表达是该病的主要发病机制<sup>[9]</sup>。

目前, 国际上报道的 *VHL* 基因突变有 500 多种, 包括错义突变、无义突变、小片段缺失和插入、大片段缺失和剪接突变等。其中, 不同种族的基因突变谱各异, 我国患者热点突变区域位于 1 号和 3 号外显子<sup>[10]</sup>, 错义突变所占比例高于国外 (50.7% 与 39.4%), 而移码突变和无义突变占比较低 (21% 与 32.8%)<sup>[11]</sup>。由于该病罕见, 在临床诊治中易出现误诊误治。为推动 VHL 病的规范化诊治, 在借鉴国外相关指南、共识等资料的基础上, 本协作组结合我国 VHL 患者特有的遗传和发病特点, 编写了本共识, 供临床医生参考。

## 一、临床表现

VHL 病在家系内和家系间存在明显的表型差异, 不同患者各器官肿瘤发生风险不同。我国患者中枢神经系统受累率最高 (61.3%), 其次为胰腺

(46.7%)、肾脏 (42.7%)、视网膜 (22.3%) 和肾上腺 (13.0%)<sup>[11]</sup>。各器官表现如下。

1. 中枢神经系统血管母细胞瘤: 中枢神经系统血管母细胞瘤是 VHL 病最常见的肿瘤, 也是最常见的死亡原因。平均发病年龄 31 岁, 较散发性病例早约 20 年。病变好发部位依次为小脑、脊髓和脑干等部位<sup>[1,12]</sup>。临床表现主要取决于肿瘤位置和对周围神经组织压迫的程度。肿瘤周围囊肿形成较实体性肿瘤更容易引起颅内压增高等临床症状和体征。主要临床表现为头痛、麻木、眩晕、平衡失调、四肢疼痛或四肢无力等。血管母细胞瘤出血少见, 但有可能导致突发意识障碍、运动或语言障碍甚至死亡。

2. 视网膜血管母细胞瘤: 国外报道视网膜血管母细胞瘤是第 2 高发的肿瘤, 发病率为 73%<sup>[13]</sup>。而我国患者发病率仅 22%, 明显低于国外, 提示 VHL 病表型特点可能具有种族差异性<sup>[11]</sup>。患者平均发病年龄为 28 岁, 多数表现为双侧多发。肿瘤较小时, 患者多无临床症状, 此时的视网膜血管瘤较难被发现。当肿瘤继续增大, 可能出现眼内出血、视力障碍甚至失明等症状。因此, 早期发现对于保护患者视力至关重要。

3. 肾细胞癌或肾囊肿: 肾细胞癌是 VHL 患者最重要的临床表现之一, 也是患者死亡的第二位原因。肾脏主要表现为双侧多发囊肿或肿瘤。早期通常无特殊症状, 多数通过影像学检查发现, 晚期可出现血尿、疼痛、腹部肿块等症状体征。与散发性肾癌相比, VHL 病相关肾细胞癌的发病年龄早 (平均年龄 40 岁), 病变累及双侧且为多发, 病理类型几乎全部为透明细胞癌, 肿瘤进展较慢, 3 cm 以下极少发生转移<sup>[14]</sup>。VHL 病相关肾囊肿与普通肾囊肿不同, 囊壁和囊液中可能有癌细胞, 有转变为肾癌的潜在风险, 需严密随访<sup>[15]</sup>。

4. 胰腺肿瘤或囊肿: VHL 病相关胰腺病变包括囊肿、浆液性囊腺瘤和胰腺神经内分泌肿瘤, 其中多发性囊肿最常见 (30% ~ 91%)。超过 90% 的患者临床症状不明显, 平均发病年龄 34 岁。当胰腺的囊

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.28.002

基金项目: 国家自然科学基金 (81572506); 国家重点研发计划 (2016YFC0106304); 北京市科技计划课题 (Z151100003915126)

通信作者: 龚侃, 100034 北京大学第一医院泌尿外科 北京大学泌尿外科研究所, Email: gongkan2013@163.com

肿或肿瘤堵塞胰管时,患者可出现腹泻、便秘、脂肪泻或其他的消化道并发症。当患者的胰腺病变导致胰岛素输送受阻,患者可能出现血糖升高或糖尿病。

5. 嗜铬细胞瘤:VHL 病相关嗜铬细胞瘤平均发病年龄为 34 岁,90% 以上发生在肾上腺,其余可发生在颈动脉窦、迷走神经和腹主动脉旁<sup>[16]</sup>。发生在肾上腺的嗜铬细胞瘤,可表现为单侧多发,也可为双侧多发,累及双侧肾上腺的概率约为 44%。血压升高是患者最常见的临床表现,其他症状包括头痛、心律失常、心悸、焦虑、恐惧和濒死感等。

6. 内淋巴囊肿:约 3% ~ 16% 的 VHL 病患者会出现内淋巴囊肿,常见的病变部位是内淋巴囊或颞骨岩部,国外报道的发病年龄为 22 ~ 40 岁<sup>[17]</sup>,目前尚无国内患者发病数据。患者常见的临床表现有耳鸣、眩晕、听力减退、耳胀感或颊部感觉减退等。内淋巴囊肿造成的听力下降一旦发生便很难恢复,因此早期发现有助于手术切除,对患者听力的保护十分重要。临床应注意与梅尼埃病相鉴别。

7. 生殖系统病变:男性 VHL 病患者多表现为附睾囊肿,可累及单侧或双侧,发生率 25% ~ 60%,平均发病年龄约 24 岁,一般不会影响患者的生育功能。女性 VHL 病患者也可发生生殖系统囊肿,最常见的部位为子宫阔韧带,一般不引起症状,少数情况下可能引起腹痛。

## 二、临床分型及基因型/表型相关性

根据患者是否存在嗜铬细胞瘤,国际上将 VHL 病分为两型,并将其与患者的基因型相对应。1 型患者血管母细胞瘤和肾癌高发,无嗜铬细胞瘤,其中根据患者是否存在肾癌又分为 1A(有肾癌)和 1B(无肾癌)型,该型患者的基因突变类型多导致 VHL 蛋白功能完全缺失,包括无义突变、小片段缺失和插入、大片段缺失和剪接突变。2 型患者存在嗜铬细胞瘤,并进一步分为 2A(无肾癌)、2B(有肾癌)和 2C(仅有嗜铬细胞瘤)3 个亚型,该型患者多为 VHL 基因错义突变,仅导致 VHL 蛋白单个氨基酸的改变<sup>[13,18-22]</sup>。我国学者提出了基于 VHL 蛋白改变的基因型/表型相关性:HIF- $\alpha$  结合位点改变的错义突变与导致蛋白功能完全缺失的非错义突变具有相似的嗜铬细胞瘤发生风险,且两组患者中位生存期无差异<sup>[23]</sup>。这提示基因型/表型相关性不仅对临床实践中患者各器官肿瘤发生风险具有预测价值,且对不同肿瘤发病机制研究具有一定的意义。

## 三、诊断

1. 临床诊断标准:VHL 病临床诊断要点包括:血管母细胞瘤(中枢神经系统或视网膜)、肾癌、嗜铬细胞瘤、胰腺多发囊肿或神经内分泌瘤以及内淋巴囊肿。当疑似患者符合以下条件时可临床诊断为 VHL 病:(1)有明确家族史,存在以上 7 种肿瘤之一即可诊断;(2)无家族史,患者出现至少两个血管母细胞瘤或者一个血管母细胞瘤加上上述 7 种肿瘤之一即可诊断。

2. 基因诊断标准:目前认为基因诊断是确诊的金标准,当患者存在 VHL 基因致病性突变时即可确诊。若为新发突变,应进一步在 mRNA 和蛋白水平检测其引起的功能改变,以明确其致病性。我国 VHL 病患者约 20% 为大片段缺失,且存在嵌合体现象,基因检测时应予考虑<sup>[24]</sup>。

由于临床诊断标准具有滞后性,部分患者在疾病早期并不符合临床标准,易导致漏诊发生。因此,当患者符合以下条件之一时,考虑疑似 VHL 病,应进行基因检测:单发的视网膜或中枢神经系统血管母细胞瘤,家族性或双侧嗜铬细胞瘤,家族性或多发或早发的肾癌以及内淋巴囊肿。

## 四、治疗与预后

VHL 病为遗传病,目前尚无治愈的方法。各器官肿瘤的处理方式也不尽相同,治疗应综合考虑患者全身肿瘤发病情况。本共识主要讨论常见肿瘤的处理原则。

1. 中枢神经系统血管母细胞瘤:中枢神经系统血管母细胞瘤的治疗策略应考虑肿瘤的位置、大小、有无临床症状、患者的一般状态及既往治疗史。目前比较一致的观点是治疗引起临床症状的肿瘤,而对于无症状肿瘤尚存在争议。然而,大部分专家认为,对进展较快的无症状肿瘤也可以进行治疗<sup>[25]</sup>。

手术是肿瘤治疗的首选方案,其目的是切除实体性肿瘤。肿瘤周围囊肿形成的囊性病变和实性肿瘤的手术方式有所不同。囊性病变更容易切除,但瘤结节小、多结节时,应仔细寻找,必要时利用术中超声定位等辅助检查手段,以免遗漏结节而导致肿瘤近期复发。囊壁是被囊液压缩的脑组织,不必切除。实性肿瘤常常位于脑干、脊髓等重要功能区,且血运丰富,手术较囊性病变更困难。肿瘤较大时,可先行介入栓塞再手术切除。术中应先沿肿瘤包膜与脑组织边界分离肿瘤,双极电凝渐次闭合并切断肿瘤供血动脉,切记最后处理回流静脉,以避免肿瘤肿

胀压迫脑组织和大出血。实体性肿瘤不能穿刺或者活检,以免发生难以控制的大出血。

血管母细胞瘤的放射治疗目前存在争议,立体定向放射或脑脊髓放疗仅适用于不耐受手术的患者。同时,也不建议无症状患者接受预防性放射治疗。

2. 视网膜血管瘤:一般而言,潜在危及视力的并发症,如导致视野缺损或视力丧失的渗出、视网膜脱落或出血,往往与较大的血管瘤相关。因此,应尽早处理无症状的血管瘤,以防止失明等严重并发症的发生。治疗视网膜血管母细胞瘤的方法包括电疗、氩气、激光和冰冻凝固,成功率取决于病变的位置、大小和数量。激光光凝疗法或冷冻治疗是首选方案,适用于瘤体直径不超过 1.5 mm 的血管瘤。大多数视网膜血管母细胞瘤对激光光凝或冷冻治疗反应良好,对于无法采用常规治疗的病变可使用抗血管生成药物治疗<sup>[26]</sup>。当常规治疗不能阻止疾病进展时,也可行外放射治疗。手术治疗适用于玻璃体视网膜增生明显或伴有视网膜剥离和玻璃体积血的患者。

3. 肾肿瘤:(1)治疗原则:由于 VHL 病相关肾肿瘤具有双侧多发且不断新生的特点,治疗原则与散发性肾癌有较大不同,应以最少的手术次数获得最大肾功能保护以及肿瘤特异性生存时间。目前, VHL 病相关肾癌的治疗方式包括主动监测、保留肾单位治疗、根治性治疗和药物治疗。治疗的关键在于决定最佳干预时机:一方面需要及时干预避免肿瘤转移,另一方面需要尽可能延长患者的治疗间隔。(2)主动监测:由于 VHL 病患者一生可能经历多次肾脏手术,临床中应尽可能减少患者的手术次数。大量研究表明 3 cm 以下的 VHL 病相关肾癌极少发生转移<sup>[27-31]</sup>,因此,对于最大肿瘤直径 < 3 cm 的患者,推荐主动监测,每年行一次腹部增强 CT 检查。(3)保留肾单位治疗:保留肾单位手术(NSS)是 VHL 病相关肾癌的最佳治疗方式,目标是在切除肿瘤的前提下尽可能保存正常肾组织,保护肾功能。目前国际上主张以最大实性肿瘤直径 3 cm 为手术干预的界值,而部分学者认为以 4 cm 为界值可有效延长患者手术间隔且不增加转移风险。对于患侧多发肿瘤需要统筹兼顾,尽可能通过一次手术解决大多数较大肿瘤。手术中尽量采取肿瘤剜除的方式,缝合时减少正常肾组织缺血的范围。对于预计缺血时间较长的建议阻断肾血流后采用冰屑降温。对于必须处理的囊性病变,由于 VHL 病相关肾囊肿的囊

壁和囊液可能存在癌细胞,在手术中需要避免囊液外溢,造成种植。进行囊肿去顶时须注意切口周围的保护,可以考虑先吸净囊液后再进行去顶,囊壁需要常规送病理检查,对于去顶后发现囊壁结节者建议改行肾部分切除术。微创腔镜手术(包括机器人辅助)与开放手术均可作为 VHL 肾癌的可手术方案,但鉴于肿瘤与囊肿多发时缺血时间可能延长,开放手术仍是常规的手术方式。随着肿瘤的局部能量治疗(Focal thermal therapy)技术日渐成熟,也成为 VHL 病相关肾癌的一种可选治疗方式,目前的常用能量方式包括射频、微波、冷冻和高能聚焦超声等。其优点是便于反复治疗应用,但因部分肿瘤与集合系统关系密切,术后可能会造成迟发性尿瘘。因此这些技术可能对于 3 cm 以内的肾肿瘤更加适宜,并可能降低肿瘤增大后可能面临的手术难度增加的问题。(4)根治性肾切除术:对于肿瘤负荷过大、残余正常肾组织几乎无功能或肿瘤位置特殊肾部分切除术风险过高的患者,根治性肾切除术也是可选的手术方案。手术方式与散发性肾癌相同。(5)药物治疗:靶向药物(舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼等)是 VHL 病相关晚期肾癌或无法手术的多发肾癌的可选治疗方式。有研究表明高达 64.3% 的患者在一线使用舒尼替尼后达到了部分缓解,2 年无进展生存率 71.4%<sup>[32]</sup>。最常见的不良反应是高血压、手足综合征、粒细胞减少、疲劳、黏膜炎、腹泻等,不可耐受患者可由 50 mg 减量至 37.5 mg 或 25 mg。在帕唑帕尼治疗 VHL 病的二期临床试验中,患者反应率 42% (13/31),另外 58% 的患者均为疾病稳定,未出现不可耐受的不良反应。对于一般状况较差的患者,可选不良反应较小的索拉非尼和阿昔替尼。另外,联合靶向药物治疗与局部能量治疗,可以更大的延长患者的肾功能保留时间。

4. 胰腺肿瘤:不同类型的胰腺肿瘤临床处理方式不同。大量证据表明胰腺囊肿和浆液性囊腺瘤无恶性倾向,一般不需要手术干预。胰腺神经内分泌肿瘤具有潜在的转移风险,应根据肿瘤大小,生长快慢和基因突变类型决定处理方式。手术指征为肿瘤 > 3 cm 或肿瘤倍增时间 < 500 d。由于 VHL 3 号外显子突变的胰腺神经内分泌肿瘤转移风险更高,可将手术指征放宽至 2 cm<sup>[33-35]</sup>。

5. 其他肿瘤:VHL 病相关嗜铬细胞瘤,可累及双侧,腹腔镜肾上腺部分切除术是首选治疗方式,术前需要充分内科准备<sup>[36]</sup>。手术指征包括:功能异常的肿瘤、影像学检查间碘苯甲胍摄取、或肿瘤直径 >

3.5 cm<sup>[16,26]</sup>。术中注意在完整切除肿瘤的前提下尽量保留正常肾上腺组织,以降低双侧肾上腺术后皮质功能不全的风险。

VHL 病相关内淋巴囊肿瘤,手术对于保护患者听力具有一定效果,是可选的治疗方案。但是手术时机的把握需要考虑:肿瘤的生长速度、术前听力水平、前庭症状的严重程度、手术导致听力下降和面神经损伤的可能性以及双侧肿瘤的可能<sup>[26]</sup>。

VHL 病相关生殖系统病变,多采取期待治疗,可通过 B 超定期监测肿瘤大小。

6. 预后:VHL 病为预后较差的一种遗传性肿瘤综合征,国外报道的中位生存期男 67 岁,女 60 岁<sup>[37]</sup>。我国 VHL 病患者数据为男 62 岁,女 69 岁,但两者差异无统计学意义<sup>[7]</sup>。影响患者预后的因素主要是首发年龄、是否有家族史以及基因突变类型。首发年龄早、明确的家族史以及 VHL 基因非错义突变的患者预后更差<sup>[7]</sup>。

## 五、筛查策略

1. 遗传咨询与产前诊断:VHL 病呈常染色体显性遗传方式,先证者的父母双方之一大多数为受累患者,极少数先证者表现为新生(*de novo*)突变;先证者同胞患病风险取决于其父母的遗传状况,若先证者父母之一有突变等位基因,则其同胞遗传突变等位基因的风险为 50%;先证者有 50% 的机会将突变等位基因传递给子女。因此,对所有基因确诊的患者都应进行详细的家系调查,给予相应的遗传咨询。对于有生育需求的患者,应进行产前诊断。在妊娠 11~13 周采集胎儿绒毛或在妊娠 18~22 周羊水穿刺进行产前 VHL 基因检测,产前基因诊断应在具有资质的医院由专业人士进行。

2. 筛查方案:大部分 VHL 相关病变在早期是可控制的。对于 VHL 病患者的直系亲属,建议进行基因检测,明确是否为 VHL 病患者。所有基因确诊的患者均应尽早规律筛查。由于各器官的平均发病年龄不同,不同部位的筛查方案各异。对于未出现显型的 VHL 基因突变者,为减少射线暴露, MRI 相对 CT 是更为推荐的影像学检查。在后颅窝、内耳及岩突部应做薄层扫描以排除内淋巴囊肿瘤和神经轴的血管母细胞瘤。另外,我国 VHL 患者家系中存在遗传早现现象,即子代比亲代发病更早,症状更重,故在对家系患者的监测中,对子代的关注时间应予以适当提前<sup>[38]</sup>。VHL 基因突变者一生中各阶段的参考筛查方案如表 1。

表 1 VHL 患者筛查方案

筛查年龄	相关检查
1~4 岁	每年进行一次眼底镜检查; 每年筛查是否出现血压、视力和听力的改变。
5~15 岁	每年进行一次常规体格检查和神经系统症状评估; 每年进行一次眼底镜检查(散瞳); 每年进行一次分段甲氧基肾上腺素检查,特别是血浆游离异丙肾上腺素和尿 24 h 异丙肾上腺素; 从 8 岁(或更早)开始每年进行一次腹部 B 超检查,如果生化检测有异常应进行腹部 MRI; 每 2~3 年行一次全面的听力评估,如果出现听力损失、耳鸣或眩晕应改为每年一次; 对于复发性耳部感染,每 2~3 年应行增强 MRI 薄层扫描以排除内淋巴囊肿瘤。
16 岁以上	每年进行一次眼底镜检查(散瞳); 每年一次体格检查,一次详细的腹部 B 超检查,至少隔年一次 MRI 平扫(孕期除外); 每年进行一次分段甲氧基肾上腺素检查,特别是血浆游离异丙肾上腺素和尿 24 h 异丙肾上腺素; 每年进行一次腹部 B 超检查,如果生化检测有异常应进行腹部 MRI; 每 2~3 年行一次头、颈椎、胸椎和腰椎的 MRI 平扫和增强(MRI 不低于 1.5T),在后颅窝、内耳及岩突部应做薄层扫描以排除内淋巴囊肿瘤和神经轴的血管母细胞瘤; 每 2~3 年做一次听力评估。
孕期	常规眼底检查; 在怀孕的早、中、晚期针对嗜铬细胞瘤检查以确认在孕期和分娩时无活动性嗜铬细胞瘤; 孕期第 4 个月,头部和脊髓的 MRI 平扫; 由于孕期本身会出现头痛、恶心、呕吐等症状,可能会掩盖头部和脊髓病变的相关表现,因此当上述症状持续时应尽快前往医院就诊以排除肿瘤出现或进展的可能。

执笔人:龚侃 王江宜

北京医学会罕见病分会共识讨论和审定专家(按姓氏拼音排序):蔡林(北京大学第一医院泌尿外科),程帆(武汉大学人民医院泌尿外科),龚侃(北京大学第一医院泌尿外科),刘明(北京医院泌尿外科),刘玉和(北京大学第一医院耳鼻喉头颈外科),李良(北京大学第一医院神经外科),李腾(广东省人民医院泌尿外科),邱建星(北京大学第一医院影像科),王静敏(北京大学第一医院儿科),吴鹏杰(北京医院泌尿外科),徐万海(哈尔滨医科大学附属第四医院泌尿外科),薛晴(北京大学第一医院妇产科生殖中心),杨柳(北京大学第一医院眼科),杨尹默(北京大学第一医院普通外科),易发现(内蒙古医科大学附属医院泌尿外科),余力生(北京大学人民医院耳鼻喉科),张宁(北京大学肿瘤医院泌尿外科),张争(北京大学第一医院泌尿外科),张进(上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科)

## 参 考 文 献

- [1] Filling-Katz MR, Choyke PL, Oldfield E, et al. Central nervous system involvement in Von Hippel-Lindau disease[J]. *Neurology*, 1991, 41(1): 41-46.
- [2] Maher ER, Iselius L, Yates JR, et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study[J]. *J Med Genet*, 1991, 28(7): 443-447.
- [3] Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features and genetics of von Hippel-Lindau syndrome[J]. *Lancet*, 1991, 338(8761): 258.
- [4] Walther MM, Linehan WM. Von Hippel-Lindau disease and pheochromocytoma[J]. *JAMA*, 1996, 275(11): 839-840.
- [5] Maddock IR, Moran A, Maher ER, et al. A genetic register for

- von Hippel-Lindau disease [J]. *J Med Genet*, 1996, 33 (2): 120-127.
- [6] Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes; estimates from a UK family genetic register service [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A (2): 327-332. DOI:10.1002/ajmg.a.33139.
- [7] Wang JY, Peng SH, Li T, et al. Risk factors for survival in patients with von Hippel-Lindau disease [J]. *Journal of Medical Genetics*, 2018, 55 (5): 322-328. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104995.
- [8] Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene [J]. *Science*, 1993, 260 (5112): 1317-1320.
- [9] Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15 (1): 55-64. DOI:10.1038/nrc3844.
- [10] 张进, 黄翼然, 潘家骅, 等. 中国人 von Hippel-Lindau 综合征系突变研究 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2009, 30 (2): 124-127. DOI:10.3760/j.issn:1003-9406.2007.02.002.
- [11] Wang JY, Peng SH, Ning XH, et al. Shorter telomere length increases age-related tumor risks in von Hippel-Lindau disease patients [J]. *Cancer Med*, 2017, 6 (9): 2131-2141. DOI: 10.1002/cam4.1134.
- [12] Maher ER, Yates JR, Harries R, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease [J]. *Q J Med*, 1990, 77(283): 1151-1163.
- [13] Ong KR, Woodward ER, Killick P, et al. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease [J]. *Hum Mutat*, 2007, 28 (2): 143-149. DOI:10.1002/humu.20385.
- [14] Walther MM, Choyke PL, Glenn G, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery [J]. *J Urol*, 1999, 161 (5): 1475-1479.
- [15] Poston CD, Jaffe GS, Lubensky IA, et al. Characterization of the renal pathology of a familial form of renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease: clinical and molecular genetic implications [J]. *J Urol*, 1995, 153 (1): 22-26. DOI:10.1097/00005392-199501000-00009.
- [16] Walther MM, Reiter R, Keiser HR, et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families; comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma [J]. *J Urol*, 1999, 162(3 Pt 1): 659-664.
- [17] Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, et al. Endolymphatic sac tumors. A source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease [J]. *JAMA*, 1997, 277 (18): 1461-1466.
- [18] Cascon A, Escobar B, Montero-Conde C, et al. Loss of the actin regulator HSPC300 results in clear cell renal cell carcinoma protection in Von Hippel-Lindau patients [J]. *Hum Mutat*, 2007, 28 (6): 613-621. DOI:10.1002/humu.20496.
- [19] McNeill A, Rattenberry E, Barber R, et al. Genotype-phenotype correlations in VHL exon deletions [J]. *Am J Med Genet A*, 2009, 149A (10): 2147-2151. DOI:10.1002/ajmg.a.33023.
- [20] Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel-Lindau disease [J]. *Handb Clin Neurol*, 2015, 132: 139-156. DOI:10.1016/b978-0-444-62702-5.00010-x.
- [21] Vikkath N, Valiyaveedan S, Nampoothiri S, et al. Genotype-phenotype analysis of von Hippel-Lindau syndrome in fifteen Indian families [J]. *Fam Cancer*, 2015, 14 (4): 585-594. DOI: 10.1007/s10689-015-9806-z.
- [22] Peng S, Shepard MJ, Wang J, et al. Genotype-phenotype correlations in Chinese von Hippel-Lindau disease patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (24): 38456-38465. DOI: 10.18632/oncotarget.16594.
- [23] Liu SJ, Wang JY, Peng SH, et al. Genotype and phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease based on alteration of the HIF-alpha binding site in VHL protein [J]. *Genet Med*, 2018-05-29. DOI: 10.1038/gim.2017.261.
- [24] Wu P, Zhang N, Wang X, et al. Mosaicism in von Hippel-Lindau disease with severe renal manifestations [J]. *Clin Genet*, 2013, 84 (6): 581-584. DOI:10.1111/cge.12092.
- [25] Kanno H, Kobayashi N, Nakanowatari S. Pathological and clinical features and management of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease [J]. *J Kidney Cancer VHL*, 2014, 1 (4): 46-55. DOI: 10.15586/jkcvhl.2014.12.
- [26] Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease [J]. *Lancet*, 2003, 361 (9374): 2059-2067. DOI:10.1016/s0140-6736(03)13643-4.
- [27] Joly D, Mejean A, Correas JM, et al. Progress in nephron sparing therapy for renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease [J]. *J Urol*, 2011, 185 (6): 2056-2060. DOI:10.1016/j.juro.2011.02.007.
- [28] Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, et al. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience [J]. *J Urol*, 2001, 165 (3): 777-781.
- [29] Matin SF, Ahrar K, Wood CG, et al. Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease [J]. *BJU Int*, 2008, 102 (8): 940-945. DOI:10.1111/j.1464-410X.2008.07718.x.
- [30] Duffey BC, Choyke PL, Glenn G, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease [J]. *J Urol*, 2004, 172 (1): 63-65. DOI:10.1097/01.ju.0000132127.79974.3f.
- [31] 张进, 黄翼然, 刘东明, 等. von Hippel-Lindau 病肾癌的诊治特点分析 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2007, 24 (2): 90-93. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2009.02.006.
- [32] Roma A, Maruzzo M, Basso U, et al. First-Line sunitinib in patients with renal cell carcinoma (RCC) in von Hippel-Lindau (VHL) disease: clinical outcome and patterns of radiological response [J]. *Fam Cancer*, 2015, 14 (2): 309-316. DOI:10.1007/s10689-014-9771-y.
- [33] de Mestier L, Gaujoux S, Cros J, et al. Long-term prognosis of resected pancreatic neuroendocrine tumors in von Hippel-Lindau disease is favorable and not influenced by small tumors left in place [J]. *Ann Surg*, 2015, 262 (2): 384-388. DOI:10.1097/sla.0000000000000856.
- [34] Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs) [J]. *Surgery*, 2007, 142 (6): 814-818; discussion 818. e811-812. DOI:10.1016/j.surg.2007.09.012.
- [35] Tirosh A, Sadowski SM, Linehan WM, et al. Association of VHL genotype with pancreatic neuroendocrine tumor phenotype in patients with von Hippel-Lindau disease [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (1): 124-126. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.3428.
- [36] Baghai M, Thompson GB, Young WF, Jr., et al. Pheochromocytomas and paragangliomas in von Hippel-Lindau disease: a role for laparoscopic and cortical-sparing surgery [J]. *Arch Surg*, 2002, 137 (6): 682-688.
- [37] Binderup ML, Jensen AM, Budtz-Jorgensen E, et al. Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease [J]. *J Med Genet*, 2017, 54 (1): 11-18. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104058.
- [38] Ning XH, Zhang N, Li T, et al. Telomere shortening is associated with genetic anticipation in Chinese Von Hippel-Lindau disease families [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (14): 3802-3809. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-0024.

(收稿日期:2018-04-03)

(本文编辑:陈新石)