

· 综 述 ·

# 儿童脑桥弥漫内生型胶质瘤的研究进展

刘骏辉 许鹏飞 杨吉安 高 论 综述 陈谦学 审校

【关键词】胶质瘤;脑桥弥漫内生型胶质瘤;儿童

【文章编号】1009-153X(2019)03-0178-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

脑干胶质瘤(brainstem gliomas, BSGs)是指病灶起源于脑干(延髓、脑桥、中脑)且临床诊断为胶质瘤的疾病,并不包括起源于丘脑、小脑、颈髓而浸润脑干的胶质瘤<sup>[1]</sup>。儿童 BSGs 指发病年龄小于 16 周岁的 BSGs,发病率占儿童原发性中枢神经系统肿瘤的 10%~20%<sup>[2]</sup>。根据肿瘤生长部位及生长方式,BSGs 大致可分为四种类型:弥漫内生型、局灶型、背外生型以及颈延交界型。脑干弥漫内生型胶质瘤多发生于脑桥,故又称脑桥弥漫内生型胶质瘤(diffuse intrinsic pontine gliomas, DIPGs),占有儿童 BSGs 的 60%~80%。DIPGs 好发于 5~10 岁的儿童,一般以亚急性起病<sup>[3]</sup>。儿童 DIPG 的临床预后极差,中位生存期仅 9~12 个月,2 年生存率在 10%~25%,5 年生存率不足 1%<sup>[4]</sup>。本文就儿童 DIPGs 的诊治研究进展做一综述。

## 1 临床表现

儿童 DIPGs 是一种恶性程度较高、预后较差、好发于 7~9 岁儿童的中枢神经系统肿瘤,占有儿童 BSGs 的 60%~80%<sup>[5]</sup>。DIPGs 在男女之间发病率无明显差异。据统计,美国全国每年新发儿童 DIPGs 大约在 2 500 人次,位列儿童恶性颅内肿瘤发病率的第二位;然而,我国目前尚缺乏类似可靠的流行病学资料<sup>[6]</sup>。

DIPGs 病程并不长,从患儿出现症状开始到临床诊断通常在 2~3 个月,病程大于 6 个月往往提示其他诊断。儿童 DIPGs 典型的临床表现为颅神经麻痹、共济失调以及锥体束征。颅神经麻痹在 DIPGs 患儿中较为常见,大约 50% 的患儿表现为面神经和

外展神经受累,而舌咽神经及迷走神经麻痹较为罕见,78.6% 的患儿可能出现多根颅神经同时受累的情况<sup>[7,8]</sup>。此外,由于 DIPGs 继发梗阻性脑积水,从而引起颅内压升高,但导致患儿出现头痛、恶性、呕吐及视乳头水肿等情况较为少见,发生率在 10% 以下<sup>[9]</sup>。临床上,部分患儿以精神障碍、小便功能障碍、学习能力下降、睡眠呼吸暂停或继发性斜颈起病,诊断较为困难,容易误诊,需引起重视<sup>[10,11]</sup>。

## 2 影像学特征

儿童 DIPGs 典型 MRI 表现为 T<sub>1</sub> 低信号、T<sub>2</sub> 高信号,多数还可发现基底动脉因脑桥增大而受压侵袭或移位;增强后,大部分 DIPGs 并无明显强化,少数出现强化病灶的 DIPGs 患儿往往提示临床预后不佳<sup>[12]</sup>。磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)在 DIPGs 的鉴别诊断以及肿瘤侵袭程度的分析判断方面具有一定的临床价值。DIPGs 在 MRS 上主要表现为胆碱峰、胆碱/肌酸以及胆碱/N-乙酰天冬氨酸比值均明显升高,对于 DIPGs 与脑干脱髓鞘病变、感染以及放射性坏死等疾病的鉴别诊断具有指导意义。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)能清晰地显示脑桥的横行纤维、内侧丘系以及皮质脊髓束,有助于判断早期肿瘤进展情况;但是 DIPGs 患儿多数无法行手术治疗,因此 DTI 在儿童 DIPGs 中的应用价值有限。

## 3 组织与分子病理学特征

近十几年来,组织活检术逐渐开始应用于 DIPGs 的诊断中。以往的观点认为,DIPGs 立体定向活检术是没有必要的,大多数情况下,仅仅依靠临床表现及 MRI 检查结果几乎可以诊断,并且可以从影像学表现获得足够多的预后相关信息。但是近些年来,不断有临床研究表明脑干组织活检术是安全,尤其是立体定向活检术,安全性更高<sup>[13]</sup>。脑干组织活

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.03.019

基金项目:国家自然科学基金(81572489)

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(刘骏辉、许鹏飞、杨吉安、高 论、陈谦学)

通讯作者:陈谦学, E-mail: chenqx666@163.com

检术不仅有助于 DIPGs 的精确诊断,还对肿瘤的遗传图谱分析同样具有重要意义。有 Meta 分析纳入 735 例 DIPGs,平均年龄为 8 岁,结果显示立体定向活检术的诊断成功率为 96.1%,手术相关并发症的总体发生率为 6.7%,病死率为 0.6%<sup>[14]</sup>。目前,活检术已发现 DIPGs 存在多种基因突变,如 TP53、MDM4、Histone3、PDGFRA 等。活检术将有助于更好了解 DIPGs 的分子特性,为个体化治疗提供依据。不同 DIPGs 患儿的组织病理学并不相同<sup>[15]</sup>。在儿童 DIPGs 中,高级别胶质瘤最为常见,至少占 60% 以上<sup>[14,15]</sup>。尽管不同报道显示肿瘤组织病理分布不尽相同,但是大部分 DIPGs 为 WHO Ⅲ~Ⅳ级,恶性程度较高。

病理组织学的诊断对于指导临床治疗及预测预后具有一定的作用,但是儿童 DIPGs 异质性高,相同大体组织病理诊断的患儿预后差别仍较大<sup>[16]</sup>。近些年来,随着二代测序及芯片技术的高速发展,强调从肿瘤独特的分子遗传学及表观遗传学出发,制定个性化治疗方案,这给儿童 DIPGs 的治疗带来了新方向。目前研究发现大约 80% 的儿童 DIPGs 组织中存在编码组蛋白基因突变<sup>[17,18]</sup>。近年来,全基因组测序发现 20%~30% 的 DIPGs 患儿存在编码 I 型骨形态发生蛋白受体 ALK2 的基因 ACVR1 突变,使磷酸化 SMAD1、SMAD5、SMAD8 表达量升高,并使骨形态发育蛋白通路被激活<sup>[19]</sup>。TP53 基因突变发生率在 40%~70%,与 H3F3A-ATRX-DAXX 共突变较为常见。其他常见的突变基因包括 ATRX、NF1、PPM1D、PIK3CA、EGFR 等<sup>[9,20]</sup>。分子病理的发展为 DIPGs 临床治疗提供了新的思路,对于肿瘤分子靶向治疗具有重要意义。

4 治疗进展

手术切除并不是儿童 DIPGs 的首选治疗手段。多数学者认为对于 DIPG 合并有梗阻性脑积水的患儿,可考虑行脑脊液分流术。

4.1 化疗 化疗对于改善脑恶性肿瘤病人的临床预后具有不可替代的作用。替莫唑胺是目前治疗脑胶质瘤的一线药物,但是对儿童 DIPGs 的疗效,目前仍存争议。有研究显示口服替莫唑胺并不能明显改善儿童 DIPGs 临床预后。另有研究显示替莫唑胺联合放疗术后 1 年无疾病进展率并无任何优势,而接受放疗联合替莫唑胺化疗的患儿总体生存期和 1 年存活率有所提高<sup>[21]</sup>。也有研究发现口服他莫昔芬片、BCNU 注射剂、顺铂以及大剂量的甲氨蝶呤的治疗

方案,能有效的改善病人的临床预后,延长中位生存期至 17 个月,但治疗相关的并发症(严重的感染及凝血功能异常等)发生率增加了 1 倍,因此应谨慎地应用该治疗方案,需权衡治疗方案的疗效与对患者生活质量产生的不利影响<sup>[22]</sup>。2013 年,一项来自英国的 II 期临床研究中,43 例诊断为 DIPGs 的患儿接受新的放疗联合替莫唑胺化疗方案(同步放化疗,休息 4 周后连续口服 21 d 替莫唑胺,共 12 个周期),结果显示 9 个月存活率为 56%,1 年存活率为 35%,2 年存活率为 17%,中位生存期为 9.5 个月,但与单纯接受放疗病人相比,该治疗方案并无明显优势<sup>[23]</sup>。权俊杰等将 64 例 DIPGs 随机分为两组,对照组采用单纯放疗,而治疗组采用口服替莫唑胺联合放疗,随访观察两组生存率及不良反应,结果发现治疗组有效率为 68.75%,明显高于对照组(40.62%);治疗组 1、2、3 年生存率分别为 78.13%、53.13%、11%,中位复发时间为(22.55±10.32)个月;而对照组 1、2、3 年生存率分别为 68.75%、37.5%、18.75%,中位生存期为(14.95±7.54)个月;口服替莫唑胺联合放疗短期疗效并不优于单纯放疗( $P>0.05$ ),但 3 年生存率以及中位复发时间却明显优于单纯放疗组( $P<0.05$ )<sup>[24]</sup>。

目前,对于儿童 DIPGs 的药物治疗,尚无最佳选择,临床有效性及安全性都有待进一步考证。不仅如此,由于儿童 DIPGs 异质性大,且由于活检术的不完善,分子病理靶点的多变,临床及影像混杂因素较多并缺乏对其耐药机制的探索,对于儿童 DIPGs 的治疗仍需更多的基础与临床研究。

4.2 放疗 放疗是目前控制儿童 DIPGs 进展最常用治疗手段。患儿诊断为 DIPG 后应尽快接受局部放疗。儿童 DIPGs 放疗的标准方案为脑桥病灶局部,每天予以 1.5~2 Gy 的放射治疗,连续治疗 6 周,使总照射剂量达到 50~60 Gy。标准的治疗方案可以使肿瘤体积缩小 40%~60%,并使 70% 以上的患儿临床症状有所缓解,但是症状缓解持续的时间往往较短,只能维持数月。以往的研究发现姑息性放射治疗对于患儿症状的缓解以及延长生存期具有一定的作用。此外超剂量或分割放疗与标准放疗方案相比同样无明显优势。有学者将 72 例儿童 DIPGs 随机分为两组,分别接受分次放疗(39 Gy/13 次/2.6 周)组以及标准治疗组(53 Gy/6 周),结果发现实验组平均生存期为 7.8 个月,1 年存活率为(36.4±8.2)%,与对照组相比[平均生存期 9.5 月,1 年存活期(26.2±7.4)%]均无明显优势,但是分次放疗对患儿的生理及心理负担要明显低于标准治疗方案,因此虽然其治疗效果

并无明显优势,但仍有不可替代的有点,可以作为临床治疗选择之一<sup>[25]</sup>。放疗联合放疗增敏药物(顺铂、莫特沙芬等)与单纯放疗相比,临床疗效并无明显差异<sup>[26,27]</sup>。此外伽玛刀、立体定向放射以及免疫治疗儿童 DIPGs 的临床疗效仍不确定<sup>[28,29]</sup>。目前,放疗的时机尚无定论。对于临床表现明显的患儿,早期进行放疗不仅有利于改善其临床预后,而且能有效改善临床症状。但是对于症状轻微者,放疗可能加重患儿临床表现,给患者带来额外不适,导致其生活质量下降,而对于此类病人,何时进行放疗目前仍存争议。

总之,儿童 DIPGs 临床预后差,患儿生存期短。对于可疑诊断的患儿应结合临床表现及影像学资料及早行组织活检明确诊断,而对于确诊为 DIPGs 的患儿应及早行放射治疗,化疗联合放疗目前疗效并不确切,有待进一步考证。未来,儿童 DIPGs 的治疗方案应个体化,根据患儿的分子病理,确定分子靶点而进行精准治疗。

#### 【参考文献】

- [1] 魏社鹏,赵继宗. 脑干胶质瘤[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2008, 13(3): 231-235.
- [2] 阴鲁鑫,张力伟,李德志. 儿童脑干胶质瘤[J]. 中国医刊, 2010, 45(2): 28-30.
- [3] 张俊平. 儿童脑干胶质瘤化疗的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33(5): 520-523.
- [4] Long W, Yi Y, Chen S, *et al.* Potential new therapies for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 495.
- [5] Hashizume R. Epigenetic targeted therapy for diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2017, 57(7): 331-342.
- [6] Lapin DH, Tsoli M, Ziegler DS. Genomic insights into diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 57.
- [7] Kaye EC, Baker J N, Broniscer A. Management of diffuse intrinsic pontine glioma in children: current and future strategies for improving prognosis [J]. *CNS Oncol*, 2014, 3(6): 421-431.
- [8] Vallero SG, Bertin D, Basso ME, *et al.* Diffuse intrinsic pontine glioma in children and adolescents: a single-center experience [J]. *Childs Nerv Syst*, 2014, 30(6): 1061-1066.
- [9] Panditharatna E, Yaeger K, Kilburn LB, *et al.* Clinicopathology of diffuse intrinsic pontine glioma and its redefined genomic and epigenomic landscape [J]. *Cancer Genet*, 2015, 208(7-8): 367-373.
- [10] Veldhuijzen VZS, Jansen MH, Sanchez AE, *et al.* A twenty-year review of diagnosing and treating children with diffuse intrinsic pontine glioma in The Netherlands [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15(2): 157-164.
- [11] Pierre-Aurelien B, Alexandru S, Federico DR, *et al.* Diffuse intrinsic pontine glioma in children: document or treat [J]? *World Neurosurg*, 2016, 93: 411-485.
- [12] Lober RM, Cho YJ, Tang Y, *et al.* Diffusion-weighted MRI derived apparent diffusion coefficient identifies prognostically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(1): 175-182.
- [13] Puget S, Blauwblomme T, Grill J. Is biopsy safe in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma [J]? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2012, 2012: 629-633.
- [14] Hamisch C, Kickingereder P, Fischer M, *et al.* Update on the diagnostic value and safety of stereotactic biopsy for pediatric brainstem tumors: a systematic review and meta-analysis of 735 cases [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2017, 20(3): 261-268.
- [15] Buczkowicz P, Hawkins C. Pathology, molecular genetics, and epigenetics of diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 147.
- [16] Buczkowicz P, Bartels U, Bouffet E, *et al.* Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(4): 573-581.
- [17] Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, *et al.* Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma [J]. *Nature*, 2012, 482(7384): 226-231.
- [18] Wu G, Diaz AK, Paugh BS, *et al.* The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(5): 444-450.
- [19] Fontebasso AM, Papillon-Cavanagh S, Schwartzentruber J, *et al.* Recurrent somatic mutations in ACVR1 in pediatric midline high-grade astrocytoma [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(5): 462-466.
- [20] Misuraca KL, Cordero FJ, Becher OJ. Pre-clinical models of diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Front Oncol*, 2015, 5: 172.



- non-endemic area [J]. *Infect Dis Rep*, 2013, 5(1): e1.
- [10] Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, *et al*. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children [J]. *J Infect*, 2009, 59(3): 167-187.
- [11] 张昆南, 许自强, 王朝东, 等. 脑脊液中检测结核分枝杆菌特异性抗原对结核性脑膜炎的诊断意义[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(2): 86-90.
- [12] Takahashi T, Tamura M, Takasu T. The PCR-based diagnosis of central nervous system tuberculosis: up to date [J]. *Tuberc Res Treat*, 2012, 2012: 1-17.
- [13] Lawn SD, Nicol MP. Xpert MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance [J]. *Future Microbiol*, 2011, 6(9): 1067-1082.
- [14] Santy K, Nan P, Chantana Y, *et al*. The diagnosis of brain tuberculoma by 1H- magnetic resonance spectroscopy [J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(3): 379-387.
- [15] Sankhe S, Baheti A, Ihare A, *et al*. Perfusion magnetic resonance imaging characteristics of intracerebral tuberculomas and its role in differentiating tuberculomas from metastases [J]. *Acta Radiol*, 2013, 54(3): 307-312.
- [16] Rajshekhar V. Surgery for brain tuberculosis: a review [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(10): 1665-1678.
- [17] Rajeswari R, Sivasubramanian S, Balambal R, *et al*. A controlled clinical trial of short-course chemotherapy for tuberculoma of the brain [J]. *Tuberc Lung Dis*, 1995, 76(4): 311-317.
- [18] 梁建琴. 耐药结核病的规范化治疗策略[J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(4): 14-17.
- [19] Vinnard C, Macgregor RR. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2009, 6(3): 139-145.
- [20] Tobin DM, Vary JC, Ray JP, *et al*. The lta4h locus, modulates susceptibility to mycobacterial infection in zebrafish and humans [J]. *Cell*, 2010, 140(5): 717-730.
- [21] DeLance AR, Safaee M, Oh MC, *et al*. Tuberculoma of the central nervous system [J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(10): 1333-1341.
- [22] Merkler AE, Ch'Ang J, Parker WE, *et al*. The rate of complications after ventriculoperitoneal shunt surgery [J]. *World Neurosurg*, 2017, 98: 654-658.
- (2018-10-27 收稿, 2018-12-13 修回)
- ~~~~~
- (上接第 180 页)
- [21] Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, *et al*. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group [J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(4): 410-416.
- [22] Frappaz D, Schell M, Thiesse P, *et al*. Preradiation chemotherapy may improve survival in pediatric diffuse intrinsic brainstem gliomas: final results of BSG 98 prospective trial [J]. *Neuro Oncol*, 2008, 10(4): 599-607.
- [23] Bailey S, Howman A, Wheatley K, *et al*. Diffuse intrinsic pontine glioma treated with prolonged temozolomide and radiotherapy--results of a United Kingdom phase II trial (CNS 2007 04) [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(18): 3856-3862.
- [24] 权俊杰, 周 乐, 付海燕, 等. 替莫唑胺化疗联合放疗对弥漫性内生型脑干胶质瘤临床疗效及预后分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(4): 310-313.
- [25] Zaghloul MS, Eldebawy E, Ahmed S, *et al*. Hypofractionated conformal radiotherapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a randomized controlled trial [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 111(1): 35-40.
- [26] Gokce-Samar Z, Beuriat PA, Faure-Contier C, *et al*. Pre-radiation chemotherapy improves survival in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas [J]. *Childs Nerv Syst*, 2016, 32(8): 1415-1423.
- [27] Freeman CR, Kepner J, Kun LE, *et al*. A detrimental effect of a combined chemotherapy-radiotherapy approach in children with diffuse intrinsic brain stem gliomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(3): 561-564.
- [28] Scutti J. Importance of immune monitoring approaches and the use of immune checkpoints for the treatment of diffuse intrinsic pontine glioma: From bench to clinic and vice versa [J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(4): 1041-1056.
- [29] Fried I, Lossos A, Ben AT, *et al*. Preliminary results of immune modulating antibody MDV9300 (pidilizumab) treatment in children with diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *J Neurooncol*, 2018, 136(1): 189-195.
- (2018-07-03 收稿, 2018-09-13 修回)