

小儿胶质瘤治疗进展

周南 综述 姚瑜 毛颖 审校

复旦大学附属华山医院神经外科、华山脑胶质瘤中心、神经肿瘤综合治疗病房,上海 200040

摘要: 小儿胶质瘤是小儿最常见的颅内肿瘤,与成人胶质瘤相比有其特定的发生机制。目前在小儿胶质瘤的治疗手段中手术治疗是其主要治疗方法,但术后放疗选择的时机仍有争议。小儿胶质瘤因其特定的分子基础使其化疗疗效与成人不同,故需注意化疗方案的选择。随着显微外科技术的发展、放疗设备技术的更新以及小儿胶质瘤研究的进展,对小儿胶质瘤的治疗有了新的认识,本文着重从小儿胶质瘤目前的治疗进展进行综述。

关键词: 胶质瘤;化学治疗;放射治疗;手术科;小儿

胶质瘤是小儿最常见的颅内肿瘤,它被认为是一个广泛的肿瘤集合。根据病理组织学特征及恶性程度将其分为小儿低级别胶质瘤(WHO I-II)和高级别胶质瘤(WHO III-IV)两类(2007 WHO CNS 肿瘤分类),其中低级别胶质瘤主要包括星形细胞瘤,少突胶质瘤以及混合神经瘤,而小儿高级别胶质瘤主要包括多形性胶质母细胞瘤以及间变性星形细胞瘤。尽管临床表现多样,但大多数小儿低级别胶质瘤进展缓慢,甚至有个别病例报道低级别胶质瘤可以自愈的,这点较成年人胶质瘤往往有较大区别,通常成年人低级别胶质瘤进展较快。在高级别胶质瘤中,化疗药物对于小儿胶质瘤的作用效果与成年人相比通常较差。目前的研究进展认为造成这种治疗上的区别是由于成人与小儿胶质瘤发病的分子基础不同所致,探索小儿胶质瘤特定的分子基础是目前研究的热点。一般认为,分子基础的不同造成了小儿胶质瘤与成人胶质瘤亚群上的区别,从而使得小儿胶质瘤的治疗措施较成年人相比有所区别,不能简单的将成年人胶质瘤的治疗方法推广运用到小儿患者当中,本文将从手术治疗、放疗、化疗、其他治疗等方面结合目前小儿胶质瘤的治疗进展予以综述。

1 手术治疗

目前强烈推荐手术切除做为胶质瘤治疗的主要方法,因为安全范围内的最大切除可以有效改善临床症状,同时可以提供完整的病理学诊断,而切

除肿瘤时保留的间质部分尚可进行遗传学检测。手术切除直接关系到患者的预后及下一步治疗方案。Sutton 等^[1]的研究认为完整的手术切除可以使得 90% 以上的小儿低级别胶质瘤患者获得 10 年的生存期并且很低的复发率而在高级别胶质瘤当中目前也认为手术切除的范围仍是影响患者预后的最主要因素。得益于神经外科立体定向及导航技术,清醒开颅手术,术中磁共振等多项新技术的应用,使得神经外科医师可以在不损伤功能区的情况下尽可能的进行胶质瘤的切除而这种更加精确的手术,在小儿患者中显得尤为重要,可以提高患者生活质量及预后。

2 放疗

放疗目前作为成人胶质瘤术后的主要辅助治疗手段,可以显著提高术后的生存率以及无进展生存期。考虑到小儿低级别与高级别胶质瘤在预后方面的巨大差异,术后是否开展放疗在低级别与高级别胶质瘤中态度迥异。

2.1 低级别小儿胶质瘤的放疗

考虑到小儿低级别胶质瘤其本身较好的预后以及放疗所带来的副反应,通常需要根据疾病的进展考虑运用放疗的时机。Patrica 等^[2]通过术后化疗的方法推迟了小于三岁的胶质瘤患者首次运用放疗的时间,Thomas 等^[3]对 78 名小儿低级别胶质瘤患者的放疗后临床随访中发现,放疗后对于智商的影响与放疗开始时年龄呈负相关而与剂量正相

基金项目:上海市科学技术委员会资助课题(10JC1402200,08411953600);复旦大学“985 工程”三期肿瘤研究项目 II(985 III-YFX0102);上海市人才发展资金资助项目(2011063)。

收稿日期:2012-01-31;**修回日期:**2012-04-09

作者简介:周南(1987-),男,在读研究生 主要从事中枢系统肿瘤研究。

通讯作者:毛颖(1967-),男,教授,博士,主任医师,博士生导师,主要从事中枢系统肿瘤及血管病研究。

关。有报道指出术后立即开展放疗虽然可以提高无进展生存期,但是总体生存率没有得到明显改善。Erkal 等^[4]认为采取放疗手段虽然可以延缓肿瘤的进展但也会对小儿造成认知功能的损害、内分泌的紊乱以及继发其他恶性肿瘤。继发性脑血管病变包括 Willis 环或大脑大动脉的病理改变或者继发性的动脉瘤或者血管狭窄,在成年人胶质瘤放疗中是罕见的并发症,但 Grill 等^[5]发现脑血管病变的发生率在放疗治疗小儿胶质瘤较成年人有明显提高,在治疗后几个月至几年内相继观察到中风或者短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)的病例[四级证据]。考虑到种种放疗所带来的副作用因而虽然有多项回顾性研究表明术后进行常规的放疗与生存率的提高相关,但是小儿术后是否以及何时运用放疗仍需仔细斟酌,需要充分考虑到放疗对神经系统发育带来的影响。3-D 短距离放射疗法是近年来运用于成人胶质瘤的治疗新技术,与以往的胶质瘤治疗疗效相同而副作用更小。但 Tack 等^[6]对于 13 名患有小儿下丘脑视交叉胶质瘤的患者进行短距离放疗的疗效分析认为短距离放疗有可能成为增加脑血管发生病变的危险因素。

2.2 高级别小儿胶质瘤的放疗

小儿高级别胶质瘤中手术后的放疗已经成为主要治疗手段,根据加拿大胶质瘤治疗指南等多个指南均强烈推荐成年人在放疗期间辅助运用 TMZ 以提高术后生存率,但是相应的结果是否同样适用于小儿胶质瘤仍有待进一步研究。Jalali 等^[7]研究了 TMZ 辅助放疗在小儿高级别胶质瘤中的作用,结果显示 TMZ 辅助放疗的中位生存期以及无进展生存期分别为 9 月和 7 月与单纯应用放疗并没有显示出任何疗效上的优势。

2.3 放疗增敏剂

Valerie Bernier-Chastagner 等^[8]在一项包含 32 名小儿弥漫性脑桥胶质瘤(DIPG)患者的临床 2 期实验中对于托泊替康能否作为放疗增敏剂进行了验证,结果令人失望。只有约 40% 的患者表现出了敏感性的提高,且患者的中位生存期为 8.3 个月与以往患者的生存期相比没有优势。

Aquino-Parsons 等^[9]则验证了放疗增敏剂卡铂金在小儿高级别胶质瘤的作用,结果表明增大卡铂金(含 5% 二氧化碳的氧)的剂量并不能够增强放疗的效果从而提高患者的生存时间。考虑到小儿

高级别胶质瘤较差的预后,人们仍然在寻找进一步的辅助放疗的方法以提高小儿高级别胶质瘤生存期的方法。

3 化疗

手术治疗和放疗是小儿胶质瘤主要的治疗手段,而化疗可进一步残杀肿瘤细胞延长患者生存期,并且可以在低级别胶质瘤中延缓运用放疗的时间达到减少并发症的效果。

3.1 低级别小儿胶质瘤化疗

考虑到放疗对小儿神经系统的巨大影响在小儿低级别胶质瘤中,通常先采用化疗延缓肿瘤的进展,以延迟或者减少应用放疗带来的不良影响。目前在治疗小儿胶质瘤的主要化疗方案为静脉应用卡铂和长春新碱,具体方案对于处于进展期的胶质瘤和稳定期的胶质瘤略有不同。有研究证实该疗法可以使得患者的肿瘤缩小或者暂缓进展,但遗憾的是约有 40% 的患儿对于卡铂过敏,并且这种过敏的发生率随着应用次数的增多而增加^[10]。Prados 等^[11]在小儿低级别胶质瘤患者中的关于 TPD-CV 即 6-硫鸟嘌呤、甲基苄胍、环己亚硝脲,二溴卫茅醇以及长春新碱的临床试验表明 5 年的生存率为 78% 具有良好的效果, Kavita 等^[12]关于 TPDCV 的临床 2 期试验也得到了相似的结果。替莫唑胺 TMZ 目前在小儿低级别胶质瘤中 TMZ 术后运用还存在争议,有研究表明^[13] TMZ 可以延缓低级别胶质瘤的进展, Broniscer 等^[14]研究了小儿预后不良的低级别胶质瘤及高级别胶质瘤及不良的胶质瘤的患者术后及放疗后应用 TMZ 的效果结果表明 TMZ 不能改善小儿胶质瘤的预后,而根据 Kenneth 等^[15]的研究则认为小儿术后应用 TMZ 辅助化疗的效果较成年人疗效的上的差异可能与小儿胶质瘤中 MGMT(06-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶)的表达相关。鉴于低级别胶质瘤本身术后良好的预后,以及综合考虑到化疗的副反应,在化疗方案的选择上由治疗本身带来的损害不能大于疾病所造成的损害。

3.2 高级别小儿胶质瘤化疗

尽管这些年化疗药物得到了不断的发展,但是小儿高级别胶质瘤的预后依然很差。尚没有一种非常有效的化疗药物的治疗方案用于小儿高级别的胶质瘤当中;对于小儿高级别胶质瘤而言,2 年的生存率约为 10% ~ 30%,而弥漫性内源性脑桥胶质瘤的 2 年生存率更是要小于 10%。目前较为肯定的

化疗方案仍为 PCV 方案,即对于一般胶质瘤患者予以长春新碱、环己亚硝脒和强的松,而对于处于进展期或者复发的胶质瘤患者化疗方案有所调整加用甲基苄肼,该方案最早在 1989 年由 Sposto 等人在一项大规模的随机临床试验中验证了疗效其 5 年的无进展生存期为 46% 较对照组有明显提高^[16]。

在成年人高级别胶质母细胞瘤中多国指南推荐 TMZ 做为标准的治疗方案,而 Verschuur、Grill 等^[17]对小儿高级别胶质瘤在术后和放疗后应用 TMZ 分析认为,单用 TMZ 虽没有良好的疗效,但 TMZ 表现出了良好的耐受性并可能与其他药物联合治疗小儿胶质瘤。Broniscer 等^[18]的研究则表明 TMZ 联合应用 o6-benzylguanine 可以起到降低 AGT 的水平从而增加 TMZ 疗效的作用。因为目前尚缺乏大样本、多中心、长时间的随访资料,对于 TMZ 在小儿胶质瘤的疗效分析还不能简单的评判。Chastagner 等^[19]观察了在小儿高级别胶质瘤术后应用 BCV 方案即:环己亚硝脒(CCNU)、顺氯氨铂以及长春新碱的治疗情况,结果表明这种 BCV 方案的治疗因为其微弱的疗效以及对肺造成的损伤不能推荐应用在小儿高级别胶质瘤中。Finlay 等^[20]在包括 172 名小儿胶质瘤患者中的三期临床验证比较了 8 药联合化疗的方案(长春新碱,卡氮芥,甲基苄肼,羟基脲,顺氯氨铂,阿糖胞苷,强的松以及氮烯胺)与 PCV 方案之间的区别,表明 8 药联合方案与传统方案相比并无明显疗效优势,而与传统方案相比更容易引起骨髓抑制与听力丧失等副作用。

4 其他治疗方法

小儿胶质瘤化疗的不佳表现使得人们转而寻求其它治疗方法,主要包括靶向治疗、酶抑制剂药物治疗,血管生成因子抑制剂治疗,以及一些化疗药物增敏剂的治疗。

伊立替康、托泊替康是为拓扑异构酶 I 型的抑制剂,可以通过口服在中枢系统达到良好的药物浓度。目前从 1 期的临床试验的结果验证此类药物对于大脑胶质瘤治疗前景乐观。Minturn 等^[21]的 2 期临床试验则表明在治疗复发和顽固性的脑肿瘤方面展现出了一定的效果,但仍需进一步大样本的临床治疗进行验证。贝伐单抗做为血管内皮生长因子抑制剂,已被 FDA 批准用于治疗复发的胶质母细胞瘤并在成人患者中收到了良好的效果,目前也在研究其在小儿高级别胶质瘤的疗效。Gururangan 等^[22]研究了贝伐单抗单用及与伊立替康合

用的效果,结果表明虽然药物表现出了良好的耐受性但在无论单用或者与伊立替康合用都没能观察到药物的持续作用效果,在中位生存期以及生存率方面也没有令人欣喜的结果。Parekh 等^[23]的回顾性研究则认为贝伐单抗虽然展现出了良好的药物耐受性,但是在无进展生存期以及药物敏感性与成人患者中的结果都有所差距,因而贝伐单抗在小儿胶质瘤中的效果还需进一步验证。吉非替尼是选择性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,也被研究用于治疗小儿胶质瘤。Pollack 等^[24]在一项临床 2 期实验中验证了放疗后应用吉非替尼的安全性和疗效,结果表明吉非替尼具有良好的耐受性但在疗效方面只能表明略高于现有的治疗方式,长期疗效仍需大样本的临床试验进一步验证。伊马替尼做为血小板衍化生长因子(PDGF)受体抑制剂,已经在白血病以及胃肠道肿瘤中展示出了良好的疗效,目前有研究在对其应用在小儿胶质瘤中的疗效进行验证展现出了良好的前景,但尚缺乏临床试验治疗及预后的情况相关报道。其他如丝氨酸-苏氨酸激酶抑制剂 enzastaurin、整联蛋白抑制剂西伦吉肽 cilengitide 等都处于临床验证阶段中并各自展现出了良好的前景。

5 展望

小儿胶质瘤为小儿颅内肿瘤发病率最高的肿瘤,特别是小儿高级别胶质瘤表现出了极大的恶性、较短的生存期,治疗手段上的匮乏,同时由于其特殊的生物特性使得治疗上不能简单的等同于成年胶质瘤。虽然目前在治疗上取得了一定的进展,但是标准的治疗仍没有确立,更多的多中心、大样本、随机对照长期随访实验将有助于建立这一标准的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Sutton LN, Cnaan A, Klatt L, et al. Postoperative surveillance imaging in children with cerebellar astrocytomas. *J Neurosurg*, 1996, 84(5):721-725
- [2] Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med*, 1993, 328(24):1725-1731.
- [3] Merchant TE, Conklin HM, Wu S, et al. Late Effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22):3691-3697.

- [4] Erkal HS, Serin M, Cakmak A, et al. Management of optic pathway and chiasmatic-hypothalamic gliomas in children with radiation therapy. *Radiother Oncol*, 1997, 45 (1): 11-15.
- [5] Grill J, Couanet D, Cappelli C, et al. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. *Ann Neurol*, 1999, 45 (3): 393-396.
- [6] Tacke U, Karger D, Spreer J. et al. Incidence of vasculopathy in children with hypothalamic/chiasmatic gliomas treated with brachytherapy. *Childs Nerv Syst*, 2011, 27: 961-966.
- [7] Jalali R, Raut N, Arora B, et al. Prospective evaluation of radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 7 (1): 113-118.
- [8] Bernier-Chastagner V, Grill J, Doz F, et al. Topotecan as a radiosensitizer in the treatment of children with malignant diffuse brainstem gliomas. *Cancer*, 2005, 104 (12): 2792-2797.
- [9] Aquino-Parsons C, Hukin J, Green A, et al. A concurrent carbogen and radiation therapy in children with high-risk brainstem gliomas. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50 (2): 397-399.
- [10] Packer RJ, Ater J, Allen J, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg*, 1997, 86 (5): 747-754.
- [11] Prados MD, Edwards MS, Rabbitt J, et al. Treatment of pediatric low-grade gliomas with a nitrosourea-based multiagent chemotherapy regimen. *J Neurooncol*, 1997, 32 (3): 235-241.
- [12] Mishra KK, Squire S, Lamborn K, et al. Phase II TPDCV protocol for pediatric low-grade hypothalamic/chiasmatic gliomas: 15-year update. *J Neurooncol*, 2010, 100 (1): 121-127.
- [13] Gururangan S, Fisher MJ, Allen JC, et al. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma. *Neuro Oncol*, 2007, 9 (2): 161-168.
- [14] Broniscer A, Chintagumpala M, Fouladi M, et al. Temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed high-grade glioma and unfavorable low-grade glioma in children. *J Neurooncol*, 2006, 76 (3): 313-319.
- [15] Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro-Oncology*, 2011, 13 (3): 317-323.
- [16] Spoto R, Ertel IJ, Jenkin RD, et al. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Children's Cancer Study Group. *J Neurooncol*, 1989, 7 (2): 165-177.
- [17] Verschuur AC, Grill J, Lelouch-Tubiana A, et al. Temozolomide in paediatric high-grade glioma: a key for combination therapy? *Br J Cancer*, 2004, 91 (3): 425-429.
- [18] Broniscer A, Gururangan S, MacDonald TJ, et al. Phase I trial of singledose temozolomide and continuous administration of o6-benzylguanine in children with brain tumors: a pediatric brain tumor consortium report. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (22 Pt 1): 6712-6718.
- [19] Chastagner P, Kalifa C, Doz F, et al. Outcome of children treated with preradiation chemotherapy for a high-grade glioma: Results of a French Society of Pediatric Oncology (SFOP) Pilot Study. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 49 (6): 803-807.
- [20] Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, et al. Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. *Children's Cancer Group. J Clin Oncol*, 1995, 13 (1): 112-123.
- [21] Minturn JE, Janss AJ, Fisher PG. et al. A phase II study of metronomic oral topotecan for recurrent childhood brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56 (1): 39-44.
- [22] Gururangan S, Chi SN, Young PT, et al. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J Clin Onco*, 2010, 28 (18): 3069-3075.
- [23] Parekh C, Jubran R, Erdreich-Epstein A, et al. Treatment of children with recurrent high grade gliomas with a bevacizumab containing regimen. *J Neurooncol*, 2011, 103 (3): 673-680.
- [24] Pollack IF, Stewart CF, Kocak M, et al. A phase II study of gefitinib and irradiation in children with newly diagnosed brainstem gliomas: a report from the Pediatric Brain Tumor Consortium. *NeuroOncol*, 2011, 13 (3): 290-297.