

儿童视路胶质瘤诊断、治疗和预后观察的研究进展

祝思涵,王翦

中山大学肿瘤防治中心神经外科/神经肿瘤科、华南肿瘤学国家重点实验室、

肿瘤医学协同创新中心,广东 广州 510060

摘要: 儿童视路胶质瘤(optic pathway gliomas, OPGs)是一种罕见的低级别胶质瘤,约占儿童脑肿瘤的1%~5%,其中与I型神经纤维瘤病(neuro fibromatosis-1, NF-1)相关的OPGs占30%~50%。本文将综述形式,介绍儿童视路胶质瘤在影像学检查、病理与分子病理诊断、眼科学等诊断检查方式和手术、化疗、放疗等治疗方式的最新研究进展,为临床医生及科学研究提供新的视角。

关键词: 儿童视路胶质瘤;治疗手段;预后观察

中图分类号:R730.264

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.02.018

Research advances in the diagnosis, treatment, and prognostic evaluation of optic pathway gliomas in children

ZHU Si-Han, WANG Jian. Department of Neurosurgery and Neuro-Oncology, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangzhou, Guangdong 510060, China

Corresponding author: WANG Jian, Email: wangjian2@sysucc.org.cn

Abstract: Optic pathway gliomas (OPGs) are a rare type of low-grade glioma in children and account for 1%~5% of brain tumor cases in children, and OPGs associated with neurofibromatosis-1 account for 30%~50% of all cases of OPGs. This article reviews the latest research advances in the imaging examination, diagnostic methods (pathological and molecular pathological diagnosis and ophthalmic examination techniques), and treatment methods (surgery, chemotherapy, and radiotherapy) for OPGs in children, so as to provide new perspectives for clinicians and scientific research.

Key words: optic pathway gliomas; treatment method; prognostic evaluation

儿童视路胶质瘤(optic pathway gliomas, OPGs)是一种罕见的低级别胶质瘤,约占儿童脑肿瘤的1%~5%,其中与I型神经纤维瘤病(neuro fibromatosis-1, NF-1)相关的OPGs占30%~50%。病灶主要累及视神经、视交叉、视束,少累及下丘脑^[1]。其临床表现主要根据生长位置的不同而表现各异,局限于视神经的肿瘤主要表现为伴或不伴眼突出的视力障碍,而下丘脑综合征、局灶性神经功能障碍常见于视交叉-下丘脑肿瘤^[2]。尽管OPGs的生长模式难以预测,但随着近年来影像学、病理及分子病理诊断和眼科学检查技术不断发展,OPGs诊断、治疗和预后观察取得了新的突破。本文将对OPGs的诊断、治疗手段和预后观察方式的最新进

展作一概述。

1 诊断及预后观察方式

1.1 影像学检查

视路胶质瘤发生发展个体差异性大,传统影像学特征与OPGs进展相关性差,治疗方式很大程度上取决于临床表现。但影像学检查,尤其是核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在OPGs的诊断和评估中仍占据至关重要的地位。Lambron等^[5]就提出专门适用于儿童OPGs的MRI诊断原则,相比于正常视神经,视路胶质瘤T1弛豫时间延长,呈低信号,而T2加权序列上呈高信号。Prada等^[6]通过研究826名OPGs患儿影像学检查结果,认为MRI可以用于早期OPGs患儿的筛查,在视力下降

收稿日期:2019-11-18;修回日期:2020-03-05

作者简介:祝思涵(1996-),男,硕士研究生。主要从事小儿神经肿瘤研究。

通信作者:王翦(1971-),男,博士,副教授,硕士生导师,主要从事颅底肿瘤及小儿神经肿瘤等方面研究。Email: wangjian2@sysucc.org.cn

前利用 MRI 发现 OPGs 可以改善视力发展的结果,并且肿瘤部位与肿瘤进展有密切相关性,位于前交叉的视路胶质瘤更容易消退,而位于视交叉和后交叉的视路胶质瘤更容易发生进展,预后也较差。

1.2 病理与分子病理诊断

视路胶质瘤是由支持视神经的星型胶质细胞沿视通路产生的,病理类型以毛细胞星形细胞瘤、毛粘液样星形细胞瘤和弥漫性纤维性星形细胞瘤多见。目前大多数学者仍认为视路胶质瘤的进展可能是由于肿瘤细胞的增殖、反应性蛛网膜增生或星形胶质细胞分泌的胞外 PAS 阳性黏液物质积累所致^[23]。在分子病理方面,一项大型队列研究结果表明在 NF-1 突变的患者中,NF-1 基因中半胱氨酸/丝氨酸富集区(CSRD,残基 543-909)突变的患者患有 OPG 的风险更高^[19]。最近一项关于与 NF-1 相关 OPGs 患者基因型-表现型的研究表明 OPGs 发生与位于 CSRD 区域 aa 844~848 的复发性错义突变簇有关,其临床意义还有待研究^[18]。有学者在对与 NF-1 相关的胶质瘤免疫微环境研究后提出不可忽视小胶质细胞在临床靶向治疗的作用,神经胶质瘤小胶质细胞可以通过释放单核细胞化学引诱物蛋白 1、肿瘤生长因子 β 和血管内皮生长因子在肿瘤微环境中起免疫抑制作用,这一发现使神经胶质瘤小胶质细胞成为了 NF-1 相关 OPGs 治疗的潜在靶点^[17]。

1.3 眼科学及其他检查

对于 OPGs 治疗成功的界定不仅基于影像学的判断,更重要的是要能够保持视神经功能的正常。大多数学者认为视觉敏感度(visual acuity, VA)可反映视觉通路的完整性,是客观评价 OPGs 患儿视力情况的理想指标。标准化 VA 评估可作为目前临床疗效的观察指标^[10]。此外,Whitecross 等^[12]发现该中心 119 名 OPGs 患儿中有 51 名患儿存在着不同程度视野(visual field, VF)缺损,该项研究结果指出在与 NF-1 相关的 OPGs 患儿中,VF 缺损发生频率极高,标准化评估视野有助于进一步了解患儿 OPGs 进展。也有学者^[13]指出 VF 测量在鉴别色素性视网膜炎和 OPGs 中起着不可或缺的作用。视觉诱发电位可以为我们提供从眼睛到枕叶皮质的视觉通路功能完整性的信息。通过研究得出逆转模式下的视觉诱发电位对 OPGs 的诊断具有较高的敏感性(85.7%~100%),且安全性高,经济实惠^[14]。

OPGs 患儿通常年龄小、且病情复杂,所以常无

法完成标准化的 VA 和 VF 检测。MRI 与 OPGs 患儿的临床表现进展亦并不总相关联。目前,众多学者主张利用光学相干层析成像(optical coherence tomography, OCT)来测量视乳头周围神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL),以评估无法完成 VA 测试患儿的 OPGs 进展。Zahavi 等^[15]对该中心 23 名 OPGs 患儿进行长期随访观察,发现重复 OCT 显示 NF-1 组 3 例(5 眼)RNFL 持续变薄,非 NF-1 组 8 例(11 眼)RNFL 持续变薄,常伴有视神经功能下降,结果提示 OPGs 患儿的视觉功能与重复 OCT 测量相关,与神经影像学相关性较弱。Raffaele 等^[16]的临床试验结果表明与 NF-1 相关的 OPGs 患儿 RNFL 厚度与患儿 VA 情况具有相关性,并且 RNFL 厚度截断值可用于鉴别 VA 的假阳性结果。这些检查方式的提出与应用在对评估 OPGs 患儿预后、临床进展和 OPGs 患儿的现代化管理中都起着重要作用。

2 治疗方式

2.1 手术治疗

手术在 OPGs 治疗中的作用主要是减轻肿瘤负荷、明确病理类型以及缓解脑积水和肿瘤对视神经、下丘脑的压迫。组织病理活检可以为 OPGs 患儿治疗方案及预后提供依据。当影像学表现不典型,手术安全性较高的情况下,可以考虑首先进行手术治疗,在有效减轻肿瘤负荷的同时明确病理类型^[2]。目前,手术切除肿瘤通常是在单一视神经受累、进行性突眼、失明、明显肿瘤占位效应或合并脑积水的情况下首选的治疗手段。只有当肿瘤病变局限于单一神经的时候,才考虑全切除^[22]。常规的手术入路主要是以经额/胼胝体入路和翼点入路为主,入路的选择最终取决于肿瘤的生长部位、方向及脑积水情况。有文献提出若肿瘤长入第三脑室内应选择经脉络膜裂或经胼胝体入路进入第三脑室显露肿瘤,切除肿瘤并使下丘脑组织保留在基底周围防止下丘脑功能紊乱的发生^[21]。近期也有学者对 22 例经手术治疗的 OPGs 患儿进行回顾性分析,指出 22 名患儿总体生存率(overall survival, OS)为 93%,5 年 OS 和无进展生存期(progression free survival, PFS)分别为 84.1% 和 70.6%,认为若肿瘤过大以至于存在脑积水或颅内高压或压迫眼球的情况,建议行手术部分切除,将周围结构损伤降至最小,达到手术减瘤和降低手术并发症间的最佳平衡^[21]。此外有学者报道,OPGs 患儿肿瘤

位置与视交叉/下丘脑关系密切与较差的 PFS 之间有明显的相关性,不建议做手术切除^[24]。

2.2 放疗

放射治疗 (radiation therapy, RT) 可以有效地控制 OPGs 增长,但由于放疗导致的延迟副作用,如神经认知功能损伤、内分泌紊乱、血管炎症,使得放疗在临床上的运用减少。大多数学者认为放疗不作为 OPGs 一线治疗使用,仅在化疗以后用于耐药 OPGs 的治疗^[2]。已有研究结果表明高度适形放射治疗技术 (包括质子束放射治疗和分割立体定向放射治疗) 有望限制对周围脑组织的辐射暴露,并将相关的晚期风险降到最低^[22]。目前典型辐射剂量在 50 Gy 到 54 Gy 之间。Acharya 等^[26] 报告 41 名接受了放疗的 OPGs 患儿预后情况,其中接受了放疗的 OPGs 患儿视力较差的眼睛 VA 下降的中位时间为 20 个月,而视力较好的眼睛为 22 个月。对于视力较差的眼睛,OPGs 患儿 5 年累积的 VA 下降率为 17.9%,视力较好的眼睛 5 年累积的 VA 下降率为 11.5%。研究者认为 VA 下降最可能发生在放疗后的前 2 年内,同时提示 VA 下降与疾病的影像学进展无相关性,提示在此期间要保持频繁的眼科检查以评估视力情况。

2.3 化疗

化疗 (Chemotherapy) 被认为是目前治疗 OPGs 的一线方案,不仅可改善 OPGs 患儿的生活质量,还可延缓甚至替代放疗的需要^[2]。目前,最常用的一线化疗方案就是卡铂联合长春新碱 (简称 CV 方案)^[9]。Valiakmetova 等^[9] 对 103 名接受了 CV 方案的 OPGs 患儿研究发现,仅 16 名患儿 (12.5%) 有肿瘤进展,35 名患儿 (27.6%) 病情稳定,15 名患儿 (11.8%) OPGs 较前明显缩小且视力情况改善。疏鸟嘌呤、丙卡巴肼、洛莫司汀和长春新碱联合使用的 TPCV 组合也被证实对 OPGs 有效果^[8]。西罗莫司和厄洛替尼的联合使用也是目前另一种被讨论的替代疗法^[4]。此外 Cappellano 等^[24] 对 23 名诊断为 OPGs 的患儿单用长春瑞滨进行治疗,分析结果提示单用长春瑞滨不仅可以有效控制肿瘤进展,且因其低毒性可以为患者带来较好的生活质量。还有学者^[7] 报道了 4 例采用低剂量顺铂联合依托泊苷治疗 OPGs 患儿的病例,经过对患儿 34 个月的随访,患儿均存活且无肿瘤进展。在靶向治疗和免疫治疗方面,Singh 团队^[25] 报道了 1 例利用雷帕霉素抑制剂依维莫司治疗 OPGs 的病例,使我们

开始关注免疫治疗对 OPGs 患儿的疗效。Upadhyaya 团队^[3] 报道了使用 BRAFV600F 抑制剂威罗菲尼治疗 2 名 OPGs 患儿的病例,患儿治疗后肿瘤较前有明显缩小,且除了轻微皮肤过敏外并未出现其他毒性反应。最近 Fangusaro 等^[20] 的 II 期临床试验结果揭示了司美替尼在儿童低级别胶质瘤的作用,试验结果得出 BRAF 抑制剂可以安全用于儿童低级别胶质瘤并且取得与传统化疗相同的疗效。同时,Avery 等^[11] 报道 4 例视力障碍的 OPGs 患儿,在接受了 CV 方案治疗以后加用贝伐单抗,极大的改善了视力情况,为我们的治疗提供了新的思路。

3 总结与展望

OPGs 是视神经通路最常见的肿瘤,主要发生在具有 NF-1 病史的儿童。目前提倡侧重于对此类患儿的定期检查。长期随访观察是目前最常见的疾病管理手段。OPGs 极少影响到患儿的生命,因此目前治疗目的主要是降低视觉障碍风险以获取患儿更佳的生活质量。尽管关于化疗方案的讨论仍是有待解决的主要问题,但是传统化疗仍是 OPGs 的一线治疗方案,而对于分子病理辅助下的 OPGs 靶向治疗,治疗的最佳时间以及视路胶质瘤耐药性等关键问题还需要大量临床试验加以证明^[3]。放疗相较于化疗会对 OPGs 患儿产生更强烈的副作用,所以仅作为 OPGs 二线治疗方案。手术治疗不以全切除作为主要方式,而是保护下丘脑及视觉通路功能,明确病理类型和分子病理,为后续靶向治疗提供可选择的治疗靶点。随着新治疗方法的发展,视觉生物标志物的开发有望使人们更好地理解 OPGs 患儿视力下降的病理生理机制。而随着人工智能与大数据网络的开发,计算机辅助诊断系统下的组织特征自动识别与 OCT 的广泛运用可以更好的对 OPGs 进行定位且可以在保证有效性的条件下,以较低成本反映出 OPGs 患儿真实视力情况。免疫治疗与靶向治疗方面,已有学者报道一种 mTOR 抑制剂依维莫司可引起视路胶质瘤的消退,并改变免疫功能,在中国的更多患者中,还可抑制免疫性血小板减少症的发生^[25]。MEK 抑制剂和 BRAF 抑制剂在 BRAF 突变的低级别胶质瘤中的运用有望通过更多的临床试验证明可以安全有效的运用于 OPGs 患儿的治疗^[20]。

参 考 文 献

- [1] Shannon JB, Robert AA. Optic pathway gliomas [J]. *Pediatr*

- Neurol, 2017, 15(1):15-24.
- [2] Abolhasan E, Sara H, Zohreh H, et al. Optic pathway gliomas: clinical manifestation, treatment, and follow-up [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2016, 51(5):223-228.
- [3] Upadhyaya SA, Robinson GW, Harreld JH, et al. Marked functional recovery and imaging response of refractory optic pathway glioma to BRAF600E inhibitor therapy: a report of two cases [J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(4):605-610.
- [4] Yalon M, Rood B, MacDonald TJ, et al. A feasibility and efficacy study of rapamycin and erlotinib for recurrent pediatric low-grade glioma (LGG) [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1):71-76.
- [5] Lambron J, Rakotonjanahary J, Loisel D, et al. Can we improve accuracy and reliability of MRI interpretation in children with optic pathway glioma? proposal for a reproducible imaging classification [J]. *Neuro radiology*, 2015, 58(2):197-208.
- [6] Prada CE, Hufnagel RB, Trent RH, et al. The use of magnetic resonance imaging screening for optic pathway gliomas in children with neuro fibromatosis type 1 [J]. *J Pediatr*, 2015, 167(4):851-856.
- [7] Stefania C, Giacomo B, Silvia F, et al. Low-dose cisplatin-etoposide regimen for patients with optic pathway glioma: a report of four cases and literature review [J]. *Neuropediatrics*, 2014, 45(1):42-49.
- [8] Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21):2641-2647.
- [9] Valiakhmetova A, Gorelishev S, Kholodov B, et al. Long term effect of first line chemotherapy with vincristine and carboplatin to optic pathway gliomas [J]. *Neuro-Oncology*, 2018, 20(suppl_2):i108.
- [10] Falzon K, Drimtzias E, Picton S, et al. Visual outcomes after chemotherapy for optic pathway glioma in children with and without neurofibromatosis type 1: results of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Low-Grade Glioma 2004 trial UK cohort [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(10):1367-1371.
- [11] Avery RA, Eugene IH, Regina IJ, et al. Marked recovery of vision in children with optic pathway gliomas treated with bevacizumab [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(1):111-114.
- [12] Whitecross S, Heidary G. Visual field outcomes in children with neurofibromatosis type 1 associated optic pathway gliomas [J]. *J AAPOS*, 2016, 20(4):e24.
- [13] Weed MC, Almeida DR, Chin EK, et al. Distinguishing optic pathway glioma and retinitis pigmentosa with visual field testing [J]. *Can J Ophthalmol*, 2016, 51(3):e94-e96.
- [14] Avery RA, Cnaan A, Schuman JS, et al. Intra- and inter-visit reproducibility of ganglion cell-inner plexiform layer measurements using handheld optical coherence tomography in children with optic pathway gliomas [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(5):916-923, e1.
- [15] Zahavi A, Toledano H, Cohen R, et al. Use of Optical Coherence Tomography to Detect Retinal Nerve Fiber Loss in Children With Optic Pathway Glioma [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:1102.
- [16] Raffaele P, Giacomo M, Francesca L, et al. Correlation of peripapillary retinal nerve fibre layer thickness with visual acuity in paediatric patients affected by optic pathway glioma [J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(8):e1004-e1009.
- [17] Mina L, Joshua DB, Elizabeth C, et al. An Update on Neurofibromatosis Type 1-Associated Gliomas [J]. *Cancers*, 2020, 12:114.
- [18] Koczkowska, M, Chen Y, Callens T, et al. Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844-848 [J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 102(1):69-87.
- [19] Xu M, Xiong H, Han Y, et al. Identification of Mutation Regions on NF1 Responsible for High- and Low-Risk Development of Optic Pathway Glioma in Neurofibromatosis Type 1 [J]. *Front Genet*, 2018, 9:270.
- [20] Fangusaro J, Onar-Thomas A, Poussaint TY, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Onco*, 2019, 20(7):1011-1022.
- [21] Goodden J, Pizer B, Pettorini B, et al. The role of surgery in optic pathway/hypothalamic gliomas in children. *J Neurosurg Pediatr*, 2014, 13(1):1-12.
- [22] Thomas RP, Gibbs IC, Xu LW, et al. Treatment options for optic pathway Gliomas [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2015, 17(2):333.
- [23] Dutton JJ. Tumors of the Optic Nerve. In: Hwang C, Patel B, Singh A. eds. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Switzerland: Springer Cham [M]. 2019, 137-148.
- [24] Cappellano AM, Petrilli AS, da Silva NS, et al. Single agent vinorelbine in pediatric patients with progressive optic pathway glioma [J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(2):405-412.
- [25] Singh R, Gardner S, Allen J. Treatment of optic pathway glioma and immune thrombocytopenia (ITP) with everolimus [J]. *Neuro-Oncology*, 2017, 19(suppl_4):iv55.
- [26] Acharya S, Quesada S, Coca K, et al. Long-term visual acuity outcomes after radiation therapy for sporadic optic pathway glioma [J]. *Neurooncol*, 2019, 144(3):603-610.