



电子、语音版

·综述·

## 儿童毛细胞型星形细胞瘤术后综合治疗研究进展

梁擎天, 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:**毛细胞型星形细胞瘤(PA)是最常见的儿童低级别脑肿瘤,常见于视神经、视交叉、下丘脑、脑干、小脑和大脑等部位。PA往往边界清楚、生长缓慢,属于WHO I级肿瘤,手术切除是治疗的首选方案。然而,由于视神经、视交叉、下丘脑或脑干等处神经功能的重要性,手术不一定能做到全切。目前临床对于儿童PA术后的治疗方案尚无定论,国内外对于儿童PA术后的主要治疗方式包括放疗、化疗、靶向治疗和随访观察。随着影像学 and 放射技术的进步,除了传统分次放疗,还包括适形放疗、立体定向放射治疗和质子治疗。但目前多数学者尚不推荐将放疗作为儿童PA术后的一线治疗选择。以长春新碱联合卡铂的化疗方案是进展性PA的首选,伊立替康-贝伐单抗可作为二线治疗用药。靶向治疗的发展如火如荼,以丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂为首的靶向药物因其更少的毒副反应和良好的疗效而有望在未来成为儿童PA术后的一线用药,但目前尚缺乏高级别的临床证据。随访观察是儿童PA术后的选择之一,有学者提出儿童PA的分层治疗方案,推荐低风险层患者于术后随访观察。该文对儿童PA术后综合治疗进展作综述报道。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(1): 51-58]

**关键词:**儿童脑肿瘤;毛细胞型星形细胞瘤;放疗;化疗;综合治疗

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.01.010

## Research advances in postoperative comprehensive treatment of pediatric pilocytic astrocytoma

LIANG Qingtian, WANG Jian

Department of Neurosurgery and Neuro-Oncology, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaboration 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:** Pilocytic astrocytoma (PA) is the most common low-grade brain tumor in children and is commonly observed in the optic nerve, optic chiasma, hypothalamus, brain stem, cerebellum, and cerebrum. PA often has clear boundaries and slow growth and belongs to WHO I tumors, and surgical resection is the preferred regimen for treatment. However, due to the importance of nerve functions of the optic nerves, optic chiasma, hypothalamus, and brain stem, total resection may not be possible. At present, no conclusion has been reached on the postoperative treatment of pediatric PA, and the main postoperative treatment methods for pediatric PA include radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, and follow-up observation. With the advances in imaging and radiation techniques, in addition to traditional fractionated radiotherapy, the treatment methods also include conformal radiotherapy, stereotactic radiotherapy, and proton therapy, aiming to reduce the toxic and side effects of radiotherapy and improve the efficacy of radiotherapy, but most scholars currently do not recommend radiotherapy as the first-line treatment for pediatric PA after surgery. The chemoradiotherapy regimen of vincristine combined with carboplatin is the preferred regimen for progressive PA, and the combination of irinotecan and bevacizumab can be used as the second-line therapy. There has been a rapid growth in the development of target therapy,

收稿日期:2023-04-18;修回日期:2023-12-10

作者简介:梁擎天(1998—),男,硕士研究生。主要从事小儿神经肿瘤研究。Email: liangqt1@sysucc.org.cn。

通信作者:王翦(1971—),男,博士,主任医师,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。

and targeted drugs represented by mitogen-activated protein kinase inhibitors are expected to become the first-line drugs for the postoperative treatment of pediatric PA due to a fewer toxic and side effects and a better clinical effect, but there is still a lack of high-level clinical evidence. Follow-up observation is one of the options for children with PA after surgery, and some scholars have proposed hierarchical treatment regimens for children with PA and recommended postoperative follow-up observation for low-risk patients. This article reviews the advances in the postoperative comprehensive treatment of pediatric PA. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(1): 51-58]

**Keywords:** pediatric brain tumor; pilocytic astrocytoma; radiotherapy; chemotherapy; comprehensive therapy

2021年WHO中枢神经系统肿瘤病理分级对胶质瘤进行了更为细致的分类,分为成人型弥漫性胶质瘤、儿童型弥漫性低级别胶质瘤、儿童型弥漫性高级别胶质瘤、局限性星形细胞胶质瘤、胶质神经元肿瘤、神经元肿瘤和室管膜肿瘤7类。其中,毛细胞型星形细胞瘤(pilocytic astrocytoma, PA)归属于局限性星形细胞胶质瘤<sup>[1]</sup>。根据美国中央脑肿瘤登记处(CBTRUS)报告,儿童PA是20岁以内人群最常见的低级别脑肿瘤,其发病率高峰在0~9岁年龄组,随着年龄增长其发病率逐渐下降。PA确诊的中位年龄是12岁。在0~14岁年龄组和0~19岁年龄组中,PA的发病率分别占全部中枢神经系统肿瘤的18.2%和15.6%<sup>[2]</sup>。

PA可见于视交叉、下丘脑、大脑半球、小脑和脑干,其中80%见于小脑<sup>[3]</sup>。PA是一种边界清楚、生长速度缓慢的良性肿瘤(WHO I级)<sup>[4]</sup>。手术切除是治疗PA的首选方法,术后5年生存率可达94.1%<sup>[2]</sup>。然而,因视神经通路、脑干、下丘脑等处神经功能的重要性,肿瘤往往无法达到全切,患者术后有可能出现肿瘤复发,从而使得此类患者的无进展生存期(progression free survival, PFS)较发病部位在大脑半球和小脑半球者短<sup>[3-5]</sup>。

儿童PA的首要治疗方法是最大限度的安全手术切除。然而手术切除后的综合治疗方案及其指征,目前尚无专家共识<sup>[6]</sup>。常见的术后治疗方式有放射治疗、内科治疗和随访观察(简化成图1和2、表1),本文将对儿童PA术后综合治疗的研究进展作一概述。

## 1 放疗

传统的分次放疗一直应用于中枢神经系统肿瘤的放射治疗中。随着成像技术的改进以及适形放疗、立体定向放射治疗和质子治疗的出现,在保证患者肿瘤局部控制的同时,通过减少放射剂量而减轻放疗的毒副反应<sup>[7]</sup>。Parsons等<sup>[6]</sup>认为,在PA病例中,手术切除程度的降低、肿瘤位于脑干、年龄较大与接受放射治疗的比例呈正相关,而小脑肿瘤与放射治疗的比例呈负相关。

### 1.1 常规放疗

常规放疗因其对患者副作用明显,很少在儿童型低级别胶质瘤(pediatric low grade glioma, PLGG)中使用,尤其对于5岁以内的儿童<sup>[7]</sup>。常见的副作用包括神经认知

功能障碍、内分泌紊乱和脑血管事件等,多数学者并不推荐将常规放疗作为儿童PA术后的一线治疗使用,而仅在化疗耐药后作为挽救治疗的方式<sup>[8-9]</sup>。洪伟平<sup>[10]</sup>对48例(36例患者<19岁)不可切除或术后残留的PA患者在接受放疗后进行了长期疗效分析(此前有11例患者接受过化疗),分析显示全组1、3、5及10年的PFS分别为95.8%、78.2%、66.5%和62.6%,全组1、3、5和10年的总生存期(overall survival, OS)分别为100%、91.8%、86.7%和77.1%。未见放疗相关毒副反应。这提示对于不可切除PA和术后残留PA患者,放疗有可能是一种控制肿瘤进展和提高患者生存期的有效方式。

### 1.2 适形放疗(conformal radiotherapy, CRT)

Cherlow等<sup>[7]</sup>对85例接受放疗的PLGG患者(66例PA)进行报道,其中25例患者接受CRT,60例接受调强适形放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)。患者5年PFS和OS分别为71%±6%和93%±4%。研究者认为,CRT可在保证肿瘤局部控制的同时,通过缩小放疗的范围而减少放疗的副作用。尽管CRT相对传统放疗副作用减轻,但作者仍建议CRT仅在化疗无效后使用。

### 1.3 立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)

因PA典型的形态和局限性病变,可通过立体定向固定和图像引导对这些明确的病灶进行聚焦和精确定位,进而提高治疗效果。SRT的另一个优点是可在较短的时间内完成治疗,这特别适合在照射期间需要麻醉的儿童。SRT已被用作脑深部病变的主要治疗方法,或可作为常规放疗的辅助治疗手段,用于治疗进展性或复发性儿童PA患者<sup>[11]</sup>。

Murphy等<sup>[12]</sup>评估了141例PA术后患者在接受SRT治疗后的疗效。中位年龄14岁。39%的患者接受SRT作为初始治疗,61%的患者接受SRT作为挽救治疗。患者5和10年的PFS分别为74.0%和69.7%,5和10年的OS分别为95.7%和92.5%。研究者认为,SRT对患者的长期PFS和OS具有积极的作用。

来自弗吉尼亚大学的Trifiletti等<sup>[13]</sup>对28名接受SRT的PA患者进行疗效评估。中位年龄17.4岁。局部肿瘤控制率93%,无不良辐射影响。1、3、6和12年的无进展

生存率(progression free survival rate, PFSR)分别为96%、96%、96%和80%。研究者认为,SRT在原发性或复发性PA患者中可获得良好的肿瘤控制率。

有学者报道SRT治疗后患者的残余肿瘤有假性进展(Pseudoprogression, PsP)可能<sup>[14]</sup>。尽管越来越多的证据支持SRT的使用,仍然需要高水平的证据来指导治疗决策,并确立其在PA治疗中的最佳作用<sup>[11]</sup>。

#### 1.4 质子治疗(proton therapy, PT)

与常规放疗相比,PT降低了总辐射剂量,剂量分布更佳,对周围正常组织损伤小<sup>[15-16]</sup>。剂量学研究表明,PT可减少PA患儿正常脑组织的中、低剂量辐射<sup>[17]</sup>。

Indelicato等<sup>[17]</sup>报道了174例接受PT的PLGG患者(81例PA),全组5年PFSR和5年总生存率(overall survival rate, OSR)分别为84%和92%,与常规放疗的治疗效果相当。22例患者(12.6%)出现急性恶心或呕吐,7例患者(4%)出现严重毒性反应,包括脑干坏死(2例)、症状性血管病变(2例)、放射性视网膜病变(1例)、癫痫(1例)和放疗诱发高级别胶质瘤而死亡(1例)。PT在不降低肿瘤局部控制的情况下减少了放疗剂量和急性治疗毒性。

Heitzer等<sup>[16]</sup>对18例接受PT的中、低级别儿童脑胶质瘤患者(10例PA)的神经功能进行前瞻性评估显示,患者在接受PT后未见明显神经认知功能改变。9岁以下患儿在语言推理和工作记忆方面表现较差,此差异随着时间推移依旧存在。研究者认为这可能与放射治疗干扰内皮细胞和胶质细胞发育、破坏髓鞘形成和白质发育的过程有关。

Ludmir等<sup>[18]</sup>对83例PLGG患者(50例PA)进行回顾性分析显示,接受PT的患者比接受CRT的患者更容易出现PsP,分别有45%(8/32)和25%(23/51)的患者出现PsP。研究者认为,在评估低级别胶质瘤(low grade glioma, LGG)患者在(接受)PT后1年内的放疗反应时,应考虑PsP。

## 2 内科治疗

### 2.1 化疗

Parsons等<sup>[6]</sup>的研究结果显示,较低的手术切除程度、肿瘤位于视神经、年龄较小的患儿更倾向于化疗。

对于PLGG术后(有肿瘤残余的患者),目前最常用的化疗方案是长春新碱联合卡铂(简称CV方案)或硫鸟嘌呤、丙卡嗪、洛莫司汀和长春新碱(TPCV)四联用药<sup>[19]</sup>。

Nellan等<sup>[20]</sup>回顾性分析了46例接受了CV方案的PLGG患者(26例PA),9例患者部分缓解,25例患者病情稳定,12例患者病情进展。所有患者1、3和5年的无事件生存期(event free survival, EFS)概率分别为69.6%、39.4%和34.5%。有文献<sup>[21]</sup>比较了长春新碱、卡铂和依托泊苷三联用药与CV方案用药的效果,发现两者在PFS、

OS和影像学改变上并无明显差别,这进一步确认了CV方案作为化疗一线用药的合理性。伊立替康和顺铂联合使用被证实对PA有效<sup>[22]</sup>。

尽管长春新碱作为化疗一线用药疗效显著,但其副作用亦不可忽视。Rosca等<sup>[23]</sup>对21例接受CV方案治疗的患儿(20例PA)(进行)报告显示,8名患者因III级毒性而减少长春新碱的剂量(3例运动神经病变,3例感觉神经病变,1例便秘,1例吞咽困难)。大多数神经毒性发生在诱导期或第一个维持周期。

随着血管神经外科的诞生,动脉内化疗(intra-arterial chemotherapy)也可能成为一种治疗不可切除或进展性PA的方式。Uluc等<sup>[24]</sup>对12例接受动脉内化疗的PA患者进行了报道,其中9例儿童患者,3例部分缓解,5例病情稳定,1例病情进展。研究者认为,动脉内化疗有机会用于不可切除或进展性PA患者。

### 2.2 靶向治疗

近十年,学术界在揭示儿童胶质瘤分子驱动方面取得了极大进展。相较成人胶质瘤,精准医学方法对儿童胶质瘤更具有前景,因为儿童胶质瘤基因同质性更高,基因驱动因素更少。这表明存在对肿瘤发展至关重要的致癌事件,并有可能针对此产生强有力的治疗方法<sup>[25]</sup>。分子靶向治疗尤其是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MEK)抑制剂为此类患者开辟了另一选择,一系列MEK抑制剂在临床试验中取得显著疗效<sup>[26]</sup>。

2.2.1 BRAF V600E突变与KIAA1549-BRAF融合PLGG基因组(的改变特征)揭示了以BRAF基因改变为主导的MAPK通路(即Ras-Raf-MEK-ERK通路)的激活。其中(有)2个主要的基因组改变:包括BRAF V600E点突变和BRAF截断重复产物KIAA1549-BRAF融合,(该)融合见于50%~90%的PLGG患者<sup>[19]</sup>。

一项使用司美替尼的II期临床试验<sup>[19]</sup>证实司美替尼对复发性PLGG(包括NF1丢失和BRAF KIAA1549融合的患者)有效。目前正在通过III期临床试验将司美替尼与CV方案进行比较。Fangusaro团队<sup>[27]</sup>报道了一项由11家美国医院的PLGG组成的II期临床试验。研究者根据组织学、肿瘤位置、NF1状态和BRAF突变将患者分为6层。第1层由PA患者组成,其中包含两种最常见的BRAF畸变(BRAF V600E突变与KIAA1549-BRAF融合)。第1层的25例患者中有9例获得持续部分缓解。司美替尼对复发性、难治性或进行性PA有效,其中包含常见的BRAF异常和NF1相关的PLGG。这些结果表明,司美替尼有可能作为PA患儿标准化疗方案的替代方案。有待III期临床试验进一步证实。

Pérez团队<sup>[28]</sup>评估了23例接受了靶向治疗的PLGG患者(14例PA)的疗效与安全性。患者均有KIAA1549-



*BRAF* 融合或 *BRAF* V600E 突变。14 例有染色体连续重复者接受曲美替尼治疗,9 例 *BRAF* 突变患者接受达拉非尼治疗,治疗效果可媲美化疗。患者对药物耐受性良好,未见患者出现严重毒副反应。曲美替尼和达拉非尼联合用药的作用尚需临床试验证实。Kondyli 等<sup>[29]</sup>亦报告了 6 例曲美替尼应用于进展性 PA 治疗有效的回顾性分析,认为曲美替尼或可用于治疗难治性 PLGG。

此外,有个案报道拉罗替尼可为治疗罕见的 *BRAF* 阴性 PLGG 患者的靶向治疗提供借鉴价值<sup>[30]</sup>。

2.2.2 作用于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的单克隆抗体 代表药物贝伐单抗是一种靶向 VEGF 的人源化单克隆抗体,已在儿童肿瘤研究和报道中成功与伊立替康联用<sup>[31]</sup>。Levenbaum 等<sup>[32]</sup>报道了 4 例 PLGG(2 例 PA)患者在接受贝伐单抗治疗后其囊性成分对治疗反应良好,影像学可见肿瘤体积明显缩小。这是首次报道贝伐单抗对 LGG 囊性成分的作用。

2.2.3 重组人内皮抑制素(recombinant human endostatin, rh-ES) rh-ES 是一个已用于治疗肺癌的温和血管生成抑制剂,Ge 等<sup>[33]</sup>报道了 1 例脑干型 PA,患儿在接受 CV 方案治疗后肿瘤复发,后通过联合 rh-ES 治疗达到了 29 个月以上的缓解。

### 2.3 免疫治疗

虽然 PLGG 的靶向治疗试验取得了显著效果,但免疫治疗在 PLGG 中仍然是一个挑战。与成人肿瘤相比,这组肿瘤的突变(负荷)普遍较低,免疫微环境“活跃度”较低。尽管如此,包括疫苗、免疫检查点抑制剂、嵌合抗原受体 T 细胞在内的一系列免疫治疗试验仍在进行中,治疗效果及毒副反应有待进一步观察<sup>[19]</sup>。

### 3 随访观察

Holzapfel 等<sup>[5]</sup>对 166 例脑干 LGG 患儿(56 例 PA)的预后进行报道,在活检(23%)、手术切除(63%)或仅进行影像学诊断(14%)后,59 例患者未接受辅助治疗。其中,57 例患者在出现影像学进展或严重的神经症状后接受放疗或化疗。12 例患者再次进展后接受多线挽救治疗。统计显示,患者 5 年 EFS 降至 40%,而 5 年 OS 可达 95%。手术

切除范围越广,进展率越低,但同时术后并发症(包括呼吸功能不全)的发生率增高,且 OSR 并无改善。研究者认为,术后随访观察是可行的,可待疾病进展再行多学科辅助治疗,但文中未提及术后随访观察的指征。

Ryall 等<sup>[34]</sup>根据 PLGG 的患者年龄、发病部位、组织学和分子特征进行评分并划分危险分层,分别为低风险层、中风险层和高风险层。合计 3~4 分属低风险层,建议手术切除或观察。5~6 分属中风险层,建议手术切除、化疗或靶向治疗以及密切随访。7 分以上属于高风险层,建议手术切除、化疗和临床试验<sup>[34]</sup>。

### 4 展望

有学者根据 PLGG 患者的年龄、发病部位、组织学和分子特征进行危险分层,对于低风险患者可进行观察而无需临床干预<sup>[34]</sup>。Parsons 等<sup>[6]</sup>认为 5 岁以下的未全切术后 PA 患儿接受放疗的可能性最低。在大约 14 岁时,最常见的非手术治疗方式从化疗转变为放疗。目前,对于 PA 患者术后是否进行辅助治疗尚无共识,而对于进展性 PA 患者,先行化疗,化疗无效后再考虑放疗这一共识相对明确<sup>[7-9]</sup>。

由于常规放疗对患儿常有认知功能下降、内分泌缺陷、继发性恶性肿瘤、血管损伤和生长异常等副作用,此方法仅用于部分在手术治疗、化学治疗及靶向治疗后的 PA 患儿<sup>[35]</sup>。CRT 与 SRT 可在稳定肿瘤局部控制的基础上减少放射治疗的范围,从而减轻放疗的不良反应。PT 由于其优越的射线性能脱颖而出,在减少靶区面积,减轻非靶区组织的损伤上效果显著,但鉴于其昂贵的治疗费用和临床实验证据欠充足,未能大范围开展。随着影像学 with PT 的进一步融合,有望取得更好的治疗效果。

化疗仍然是未全切、进展性和难治性 PA 的首选治疗措施,CV 方案是此类患者的一线治疗方案,半数以上患者可控制病情进展,但部分患者治疗后仍会出现肿瘤复发。伊立替康-贝伐单抗可作为二线治疗用药<sup>[36]</sup>。靶向治疗方兴未艾,尤其是 MEK 抑制剂为 PA 患者开辟了新路径,一系列 MEK 抑制剂在临床试验中取得显著疗效<sup>[26]</sup>,靶向治疗有望与一线化疗药物分庭抗礼。尽管我



图1 儿童毛细细胞型星形细胞瘤术后治疗

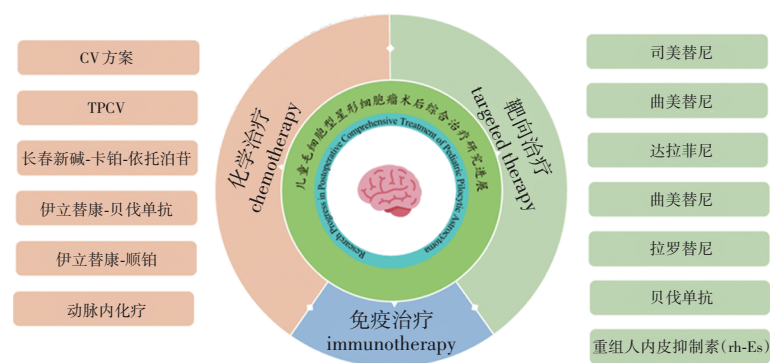


图2 儿童毛细细胞型星形细胞瘤术后内科治疗

们对PLGG分子机制的研究逐渐深入,但PLGG的最佳靶向治疗方案仍未确定。此外,许多PLGG(患者)在靶向治疗停药后会复发,这进一步提出了靶向药物的临床长期疗效问题。以上问题均有待进一步的临床试验确认。MEK抑制剂已显示出显著的临床效果,MAPK通路以外

的靶向治疗方法有望成为治疗PLGG的新思路<sup>[37]</sup>。随着分子时代的到来,干预的措施将更加多样化和精准化,但选择的多样化尚未带来治疗的标准化,关于儿童术后PA患者何时使用何种治疗,仍需进一步研究。

表1 儿童毛细细胞型星形细胞瘤术后治疗方式之特点及预后

治疗方式	特点/适应证	相关研究及预后	结论
1 放疗(RT)	对于PA患者,手术切除程度的降低、肿瘤位于脑干、年龄较大与接受放射治疗的比例呈正相关,而小脑肿瘤与放射治疗的比例呈负相关 <sup>[6]</sup> 。		
1.1 常规放疗	副作用明显,多数学者推荐仅在化疗耐药后使用 <sup>[8-9]</sup> 。	洪伟平等 <sup>[10]</sup> 报道48例接受常规放疗的PA患者,全组1、3、5和10年PFSR分别为95.8%、78.2%、66.5%和62.6%,全组1、3、5和10年OSR分别为100%、91.8%、86.7%和77.1%。	研究提示放疗有可能是一种控制肿瘤进展和提高患者生存期的有效方式 <sup>[10]</sup> 。
1.2 适形放疗(CRT)	CRT可在保证肿瘤的局部控制,通过缩小放疗的范围而减少放疗的副作用 <sup>[7]</sup> 。	Cherlow等 <sup>[7]</sup> 报道60例接受CRT的患者,5年PFSR及OSR分别为71%±6%和93%±4%。	CRT可在保证肿瘤局部控制的同时,通过缩小放疗的范围而减少放疗的副作用 <sup>[7]</sup> 。
1.3 立体定向放疗(SRT)	定位精准、治疗时间短、适用于脑深部病变的PLGG患者 <sup>[11]</sup> 。	Mruphy等 <sup>[12]</sup> 报道141例接受CRT的患者,5年和10年PFS及OS分别为74.0%、69.7%及95.7%、92.5%;Trifiletti等 <sup>[13]</sup> 对28名接受SRT的PA患者进行疗效评估。局部肿瘤控制率93%,无不良辐射影响。1、3、6和12年的无进展生存率PFSR分别为96%、96%、96%和80%;有学者报道SRT治疗后患者的残余肿瘤有PsP可能 <sup>[14]</sup> 。	SRT对患者的长期PFS、OS有积极作用 <sup>[12]</sup> ;SRT在原发性或复发性PA患者中可获得良好的肿瘤控制率 <sup>[13]</sup> ;仍需高水平的临床证据确立其在PA治疗中的最佳作用 <sup>[11]</sup> 。

续表 1

治疗方式	特点/适应证	相关研究及预后	结论
1.4 质子治疗(PT)	降低总辐射剂量,剂量分布更佳,对周围组织损伤小 <sup>[15-16]</sup> 。	Indelicato等 <sup>[17]</sup> 报道了174例接受PT的PLGG患者(81例PA),全组5年PFSR和5年OSR分别为84%和92%,与常规放疗的治疗效果相当。22例患者(12.6%)出现急性恶心或呕吐,7例患者(4%)出现严重毒性反应,包括脑干坏死(2例)、症状性血管病变(2例)、放射性视网膜病变(1例)、癫痫(1例)和放疗诱发高级别胶质瘤而死亡(1例);Ludmir等 <sup>[18]</sup> 对83例PLGG患者(50例PA)进行回顾性分析显示,接受PT的患者比接受CRT的患者更容易出现PsP,分别有45%(8/32)和25%(23/51)的患者出现PsP。	PT在不降低肿瘤局部控制的情况下减少了放疗剂量和急性治疗毒性 <sup>[17]</sup> ;研究者认为,在评估低级别胶质瘤LGG患者在PT后1年内的放疗反应时,应考虑PsP <sup>[18]</sup> 。
2 药物治疗			
2.1 化疗	用于术中未全切、术后有进展或复发的PA患者。Parsons等 <sup>[6]</sup> 认为,较低的手术切除程度、肿瘤位于视神经、年龄较小的患儿更倾向于化疗。		
CV方案	一线用药	Nellan等 <sup>[20]</sup> 回顾性分析了46例接受了CV方案的PLGG患者(26例PA),9例患者部分缓解,25例患者病情稳定,12例患者病情进展。所有患者1、3和5年的EFS概率分别为69.6%、39.4%和34.5%;Rosca等 <sup>[23]</sup> 的研究报道接受CV方案后的患儿部分出现运动神经病变、感觉神经病变、便秘及吞咽困难。	CV方案作为化疗一线用药疗效显著,但亦有相关副作用 <sup>[23]</sup> 。
TPCV(硫鸟嘌呤、丙卡嗪、洛莫司汀和长春新碱)	一线用药		
长春新碱-卡铂-依托泊苷	-	有文献 <sup>[21]</sup> 比较了长春新碱、卡铂和依托泊苷三联用药与CV方案用药的效果,发现两者在PFS、OS和影像学改变上并无明显差别。	进一步确认了CV方案作为化疗一线用药的合理性。
伊立替康-贝伐单抗	二线用药 <sup>[36]</sup>	de Marcellus等 <sup>[36]</sup> 报道了72例接受伊立替康-贝伐单抗治疗的PLGG患者,6个月和2年PFSR分别为91.7%和38.2%。年轻患者的PFS较差( $P=0.005$ )。与贝伐单抗相关的毒性反应包括21例1~2级蛋白尿,10例鼻出血,12例疲劳和8例高血压,而胃肠道毒性是与伊立替康相关的最常见副作用。	该疗法在复发性LGG儿童中具有临床和影像学控制疾病的潜力。然而,疗效并不持续,特别在年幼儿童中 <sup>[36]</sup> 。
伊立替康-顺铂	-	Mora等 <sup>[22]</sup> 对31例接受该治疗的PLGG患者进行分析,总体有效率和疾病控制率分别为6.5%和93.5%。平均疾病控制时间为65个月。毒性主要为骨髓抑制,仅见于重度预处理患者。生存分析显示5年EFSR和5年OSR分别为54%和80%。	在大多数低度胶质瘤患儿中实现了疾病控制和临床改善,毒性可控 <sup>[22]</sup> 。
动脉内化疗	-	Uluc等 <sup>[24]</sup> 对12例接受动脉内化疗的PA患者进行了报道,其中9例儿童患者,3例部分缓解,5例病情稳定,1例病情进展。	动脉内化疗有机会用于不可切除或进展性PA患者 <sup>[24]</sup> 。
2.2 靶向治疗(TT)	一系列MEK抑制剂在临床试验中取得显著疗效 <sup>[26]</sup>		

续表 1

治疗方式	特点/适应证	相关研究及预后	结论
司美替尼	—	一项使用司美替尼的Ⅱ期临床试验 <sup>[19]</sup> 证实司美替尼对复发性 PLGG 有效。Fangusaro 团队 <sup>[27]</sup> 根据组织学、肿瘤位置、NF1 状态和 BRAF 突变将患者分为 6 层。第 1 层由 PA 患者组成,其中包含两种最常见的 BRAF 畸变之一(BRAF V600E 突变与 KIAA1549-BRAF 融合)。第 1 层的 25 例患者中有 9 例获得持续部分缓解。	司美替尼有可能作为 PA 患儿标准化疗方案的替代方案。有待Ⅲ期临床试验进一步证实 <sup>[27]</sup> 。
曲美替尼	—	Pérez 团队 <sup>[28]</sup> 报道了 14 例有染色体重复者接受曲美替尼治疗,显示治疗效果与化疗相当。患者对药物耐受性好,未见患者出现严重毒副反应;Kondyli 等 <sup>[29]</sup> 亦报告了 6 例曲美替尼应用于进展性 PA 治疗有效的回顾性分析,认为曲美替尼可用于治疗难治性 PLGG。	曲美替尼或可用于治疗有染色体重复的难治性 PLGG <sup>[29]</sup> 。
达拉菲尼	—	Pérez 团队 <sup>[28]</sup> 亦报道了 9 例 BRAF 突变患者接受曲美替尼治疗,显示治疗效果与化疗相当。患者对药物耐受性好,未见患者出现严重毒副反应。	达美替尼或可用于治疗有 BRAF 突变的难治性 PLGG <sup>[28]</sup> 。
曲美替尼-达拉菲尼	—	尚需临床试验证实。	—
拉罗替尼	—	个案报道拉罗替尼可为治疗罕见 BRAF 阴性 PLGG 患者的靶向治疗提供借鉴价值 <sup>[30]</sup> 。	个案报道,需更高级别临床证据支持。
贝伐单抗	—	Levenbaum 等 <sup>[32]</sup> 报道了 4 例 PLGG(2 例 PA)患者在接受贝伐单抗治疗后其囊性成分对治疗反应良好,影像学可见肿瘤体积明显缩小。这是首次报道贝伐单抗对 LGG 囊性成分的作用。	首次报道且病例数量欠充足,有待进一步研究。
重组人内皮抑素(rh-ES)	—	Ge JJ 等 <sup>[33]</sup> 报道了 1 例脑干型 PA,患儿在接受 CV 方案治疗后肿瘤复发,后通过联合 rh-ES 治疗达到了 29 个月以上的显著缓解。	个案报道,需更高级别临床证据支持。
2.3 免疫治疗	—	—	有待进一步研究。
3 随访观察	适用于低风险患者 <sup>[34]</sup> 。	Ryall 等 <sup>[34]</sup> 根据 PLGG 的患者年龄、发病部位、组织学和分子特征进行评分并划分危险分层。合计 3-4 分属低风险层,建议手术切除或观察。	—

参 考 文 献

[1] LOUIS DN, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8): 1231-1251.

[2] OSTROM QT, GITTLEMAN H, LIAO P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014[J]. Neuro Oncol, 2017, 19(suppl\_5): v1-v88.

[3] PARK JH, JUNG N, KANG SJ, et al. Survival and prognosis of patients with pilocytic astrocytoma: a single-center study[J]. Brain Tumor Res Treat, 2019, 7(2): 92-97.

[4] SAGER O, DINCOGLAN F, DEMIRAL S, et al. Concise review of radiosurgery for contemporary management of pilocytic astrocytomas in children and adults[J]. World J Exp Med, 2022, 12(3): 36-43.

[5] HOLZAPFEL J, KANDELS D, SCHMIDT R, et al. Favorable prognosis in pediatric brainstem low-grade glioma: report from the German SIOP-LGG 2004 cohort[J]. Int J Cancer, 2020, 146(12): 3385-3396.

[6] PARSONS MW, WHIPPLE NS, POPPE MM, et al. The use and efficacy of chemotherapy and radiotherapy in children and adults with pilocytic astrocytoma[J]. J Neurooncol, 2021, 151(2): 93-101.

[7] CHERLOW JM, SHAW DWW, MARGRAF LR, et al. Conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: results from the children's oncology group phase 2 study ACNS0221[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 103(4): 861-868.

[8] ALOI D, BELGIOIA L, BARRA S, et al. Neuroendocrine late effects after tailored photon radiotherapy for children with low grade gliomas: long term correlation with tumour and treatment parameters[J]. Radiother Oncol, 2017, 125(2): 241-247.

[9] KUNITAKA M, AKAI T, AKIOKA N, et al. Lacunar stroke, cavernous angioma, and fusiform aneurysm due to irradiation for pilocytic astrocytoma-a case report[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(8): e165-e167.



- [10] 洪伟平. 不可手术或术后残留毛细胞型星形细胞瘤放射治疗的长期疗效分析[D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [11] SAGER O, DINGCOGLAN F, DEMIRAL S, et al. Concise review of stereotactic irradiation for pediatric glial neoplasms: current concepts and future directions[J]. *World J Methodol*, 2021, 11(3): 61-74.
- [12] MURPHY ES, PARSAI S, KANO H, et al. Outcomes of stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytoma: an international multiinstitutional study[J]. *J Neurosurg*, 2019, 134(1): 162-170.
- [13] TRIFILETTI DM, PEACH MS, XU ZY, et al. Evaluation of outcomes after stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytoma [J]. *J Neurooncol*, 2017, 134(2): 297-302.
- [14] TRUNIN Y, GOLANOV AV, KOSTJUCHENKO VV, et al. Pilocytic astrocytoma enlargement following irradiation: relapse or pseudoprogression?[J]. *Cureus*, 2017, 9(2): e1045.
- [15] HALL MD, BRADLEY JA, ROTONDO RL, et al. Risk of radiation vasculopathy and stroke in pediatric patients treated with proton therapy for brain and skull base tumors[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(4): 854-859.
- [16] HEITZER AM, KAHALLEY LS, MINARD CG, et al. Treatment age and neurocognitive outcomes following proton beam radiotherapy for pediatric low- and intermediate-grade gliomas [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(8): e29096.
- [17] INDELICATO DJ, ROTONDO RL, UEZONO H, et al. Outcomes following proton therapy for pediatric low-grade glioma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(1): 149-156.
- [18] LUDMIR EB, MAHAJAN A, PAULINO AC, et al. Increased risk of pseudoprogression among pediatric low-grade glioma patients treated with proton versus photon radiotherapy[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(5): 686-695.
- [19] PLANT-FOX AS, O'HALLORAN K, GOLDMAN S. Pediatric brain tumors: the era of molecular diagnostics, targeted and immune-based therapeutics, and a focus on long term neurologic sequelae[J]. *Curr Probl Cancer*, 2021, 45(4): 100777.
- [20] NELLAN A, WRIGHT E, CAMPBELL K, et al. Retrospective analysis of combination carboplatin and vinblastine for pediatric low-grade glioma[J]. *J Neurooncol*, 2020, 148(3): 569-575.
- [21] GNEKOW AK, WALKER DA, KANDELS D, et al. A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood ( $\leq 16$  years) low grade glioma - a final report[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 206-225.
- [22] MORA J, PEREZ-JAUME S, CRUZ O. Treatment of childhood astrocytomas with irinotecan and cisplatin[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(4): 500-507.
- [23] ROSCA L, ROBERT-BOIRE V, DELISLE JF, et al. Carboplatin and vincristine neurotoxicity in the treatment of pediatric low-grade gliomas[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(11): e27351.
- [24] ULUC K, SILER DA, LOPEZ R, et al. Long-term outcomes of intra-arterial chemotherapy for progressive or unresectable pilocytic astrocytomas: case studies[J]. *Neurosurgery*, 2021, 88(4): E336-E342.
- [25] MIKLJA Z, PASTERNAK A, STALLARD S, et al. Molecular profiling and targeted therapy in pediatric gliomas: review and consensus recommendations[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(8): 968-980.
- [26] PACKER RJ, VEZINA G. New treatment modalities in NF-related neuroglial tumors[J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(10): 2377-2384.
- [27] FANGUSARO J, ONAR-THOMAS A, YOUNG POUSSAINT T, 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 Oncol*, 2019, 20(7): 1011-1022.
- [28] PÉREZ JPM, MUCHART J, LÓPEZ VSM, et al. Targeted therapy for pediatric low-grade glioma[J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(8): 2511-2520.
- [29] KONDYLI M, LAROCHE V, SAINT-MARTIN C, et al. Trametinib for progressive pediatric low-grade gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2018, 140(2): 435-444.
- [30] DELAND L, KEANE S, OLSSON BONTELL T, et al. Discovery of a rare GKAP1-NTRK2 fusion in a pediatric low-grade glioma, leading to targeted treatment with TRK-inhibitor larotrectinib[J]. *Cancer Biol Ther*, 2021, 22(3): 184-195.
- [31] ROUX C, REVON-RIVIÈRE G, GENTET JC, et al. Metronomic maintenance with weekly vinblastine after induction with Bevacizumab-Irinotecan in children with low-grade glioma prevents early relapse[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 43(5): e630-e634.
- [32] LEVENBAUM E, ELLIKA S, KORONES DN. Bevacizumab in treating the cystic components of pediatric low-grade gliomas: a report of four patients[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(11): e27917.
- [33] GE JJ, LI C, ZHANG JP. Long-term remission of recurrent brainstem pilocytic astrocytoma with neuraxis dissemination using recombinant human endostatin after failure of vincristine and carboplatin[J]. *World Neurosurg*, 2018, 110: 397-402.
- [34] RYALL S, TABORI U, HAWKINS C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 30.
- [35] DE BLANK P, BANDOPADHAYAY P, HAAS-KOGAN D, et al. Management of pediatric low-grade glioma[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2019, 31(1): 21-27.
- [36] DE MARCELLUS C, TAUZIÈDE-ESPARIAT A, CUINET A, et al. The role of irinotecan-bevacizumab as rescue regimen in children with low-grade gliomas: a retrospective nationwide study in 72 patients[J]. *J Neurooncol*, 2022, 157(2): 355-364.
- [37] DE BLANK P, FOULADI M, HUSE JT. Molecular markers and targeted therapy in pediatric low-grade glioma[J]. *J Neurooncol*, 2020, 150(1): 5-15.

责任编辑:王荣兵