



电子、语音版

·综述·

儿童弥散内生型脑干胶质瘤的研究进展

魏宜功¹, 王诚¹, 周焜¹, 刘窗溪², 惠旭辉³

1. 贵阳市第二人民医院神经外科, 贵州 贵阳 550004

2. 贵州省人民医院神经外科, 贵州 贵阳 550002

3. 四川大学华西医院神经外科, 四川 成都 610041

摘要: 儿童弥散内生型脑干胶质瘤(DIPG)的发病机制是肿瘤基因 *H3.3K27M* 起始突变和肿瘤微环境改变导致的共同结果, 最新研究发现磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、血小板衍生生长因子受体 (PDGFRA) 扩增等机制也参与肿瘤调控, 从而对 DIPG 的病理特征、基因突变、靶向治疗、免疫治疗等有了新的认识, 该文就 DIPG 的最新研究进展作综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(4): 85–92]

关键词: 儿童; 脑干胶质瘤; 弥散内生型; 肿瘤机制; 治疗靶点

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.04.014

Research advances in diffuse intrinsic pontine glioma in children

WEI Yigong¹, WANG Cheng¹, ZHOU Kun¹, LIU Chuangxi², HUI Xuhui³

1. Department of Neurosurgery, Guiyang Second People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550004, China

2. Department of Neurosurgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China

3. Department of Neurosurgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Corresponding author: HUI Xuhui, Email: huixuhui@126.com

Abstract: The pathogenesis of childhood diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) is caused by both the initiation mutation of the gene *H3.3K27M* and the change in tumor microenvironment. Recent studies have shown that the mechanisms including phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) and platelet-derived growth factor receptor (PDGFRA) amplification are also involved in tumor regulation, which helps to gain a new understanding of DIPG in terms of pathological features, gene mutation, targeted therapy, and immunotherapy. This article reviews the latest research advances in DIPG.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(4): 85–92]

Keywords: children; brainstem gliomas; diffuse intrinsic pontine; tumor mechanism; therapeutic target

弥散内生型脑干胶质瘤(diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG)属于脑干胶质瘤(brainstem gliomas, BSG)的一种特殊病理类型, 最新《第5版中枢神经系统肿瘤分类》已将DIPG归属为弥漫性中线胶质瘤(*H3K27*突变)。DIPG因特殊的病理类型及复杂的解剖结构注定其临床预后差。目前, 国际医学对DIPG的肿瘤基因、肿瘤微环境(蛋白组学、肿瘤抗性)、信号转导与受体、病理-基因-

影像分型等的研究有一些新的认识^[1], 例如: 儿童与成人脑干胶质瘤有不同的临床特征、脑干不同层面的肿瘤病理学特征及发病机制不同。这对提高DIPG的显微手术切除、术后放化疗、基因靶向、免疫治疗等的效果有一定帮助, 对攻克DIPG奠定基础^[2], 我国也有学者着力于BSG的研究^[3-4]。本文就DIPG的研究进展做如下综述。

基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwjkj2020-1-104); 贵阳市高层次创新型青年卫生人才项目(2021筑卫健科技合同字第15号)。

收稿日期: 2023-10-24; 修回日期: 2024-06-10

作者简介: 魏宜功(1987—), 男, 硕士, 主要从事脑胶质瘤基础与临床研究, Email: 1215890689@qq.com。

通信作者: 惠旭辉, 男, 主任医师, 从事颅底肿瘤方向, Email: huixuhui@126.com。

1 发病机制

包括 DIPG 在内的 BSG 发生机制是肿瘤基因 *H3.3K27M* 起始突变和肿瘤微环境改变起共同作用。DIPG 基因 *H3K27M* 突变在 H3.1 和 H3.3 亚型中由基因 *HIST1H3B* 和 *H3F3A* 编码的赖氨酸被蛋氨酸替代,这种突变抑制 PRC2 组蛋白甲基化功能,从而导致基因沉默^[1]。如 H3-脑桥型(H3-Pons)携带 *H3.3K27M* 突变存在细胞周期信号通路异常, H3-延髓型(H3-Medulla)携带 *H3.3K27M* 突变存在免疫信号通路异常。儿童 DIPG 中约 80% 存在 *H3F3A* 或 *HIST1H3B/C1* 的 *K27M* 突变,这些 *K27M* 突变型肿瘤的预后特别差,后续发现激活素 A 受体类型 I (activin A receptor type 1, *ACVR1*)、蛋白磷酸酶镁依赖性 1δ (protein phosphatase magnesium-dependent 1 delta, *PPM1D*)、异柠檬酸脱氢酶 1/2 (isocitrate dehydrogenase 1/2, *IDH1/2*) 突变等(见图 1)。

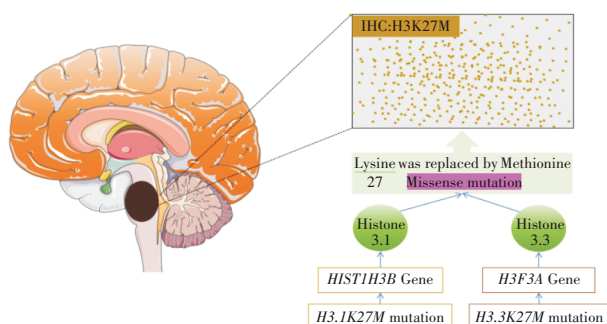


图1 儿童弥散内生型脑干胶质瘤免疫组织化学(IHC)检测到 H3K27M 蛋白阳性机制图

ACVR1 激活与磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、大鼠肉瘤/丝裂原活化蛋白激酶 (RAS/MAPK) 和 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT) 信号传导有关^[5] (见图 2)。大约 30% 的 DIPG 肿瘤中发现 *ACVR1* 突变,约 22% ~ 40% 的 DIPG 中发现 *TP53* 突变,*TP53* 突变

联合 *H3.3K27M* 和典型的 *PPM1D* 突变已被证明通过影响表观遗传调控来使肿瘤细胞逃避细胞死亡和衰老,同时 *TP53* 与锌指蛋白家族转录抑制因子 1 (snail family zinc finger 1, *SNAIL1*) 促进间充质转化从而促进 DIPG 的侵袭性,研究发现信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 也有致瘤作用^[6]。PPM1D-p53 信号轴在同源重组 (HR) 介导的 DNA 修复中具有潜在作用^[7]。突变型异柠檬酸脱氢酶 (mIDH1/2) 胶质瘤细胞可将 α-酮戊二酸 (α-KG) 转化为 d-2-羟基戊二酸酯 (D-2HG),从而增加 H3K27Me3 延长中位总生存期 (median overall survival, mOS)^[8]。Cao 等^[9] 发现 DIPG 相关的 *ACVR1* 受体激酶结构域突变体 G328V 和 R206H,存在 *ACVR1* 和转化生长因子 β1 型受体 (TGF-β type I receptor, *TβRI*) 通路交叉现象,并证实组蛋白 H3.1K27M 和激活 *ACVR1* G328V 突变的 SU-DIPG-IV 细胞不易受到 *TβRI* 的抑制,提示 *TβRI* 可能为 DIPG 治疗提供依据。也有学者研究发现 DIPG 中缺乏 *H3K27Me3* 突变,提示表观遗传学在肿瘤发生机制中具有重要意义^[10]。

约 30% 的高级别胶质瘤中存在血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, *PDGFRA*) 扩增,它与 RTK-RAS-PI3K-Akt 信号传导通路有关,另外, *PIK3R1* 和 *PIK3CA* 也是 PI3K 通路的驱动因素, *MYC* 和 *MYCN* 突变在 DIPG 中起到增强转录调节因子的作用。An 研究团队^[11] 在 DIPG 肿瘤组织中检测到高表达 H3K36Me2、H4K16ac,揭示其可能是 DIPG 的潜在治疗靶点。Roig-Carles 等^[12] 发现长链非编码 RNA-H19 在 DIPG 中缓冲 let-7 microRNA 导致致癌 let-7 靶点 (Sul2 和 OSMR) 上调,最终促使肿瘤发生。Surowiec 研究团队^[13] 在 DIPG 肿瘤组织中研究发现存在癌症干细胞 (cancer stem cells, CSC),且揭示了醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, *ALDH*) 和 CD133 表达具有异质性, *ALDH*⁺ 中 *MYC*、*E2F*、DNA 损伤修复 (DDR) 基因、糖酵解代谢和 mTOR 信号通路的 mRNA 水平升高, *ALDH*⁺ DIPG 细胞是动态过程,随代谢率变化而增殖能力改变,表明微环境在调节肿瘤细胞中发挥重要作用 (见图 3)。

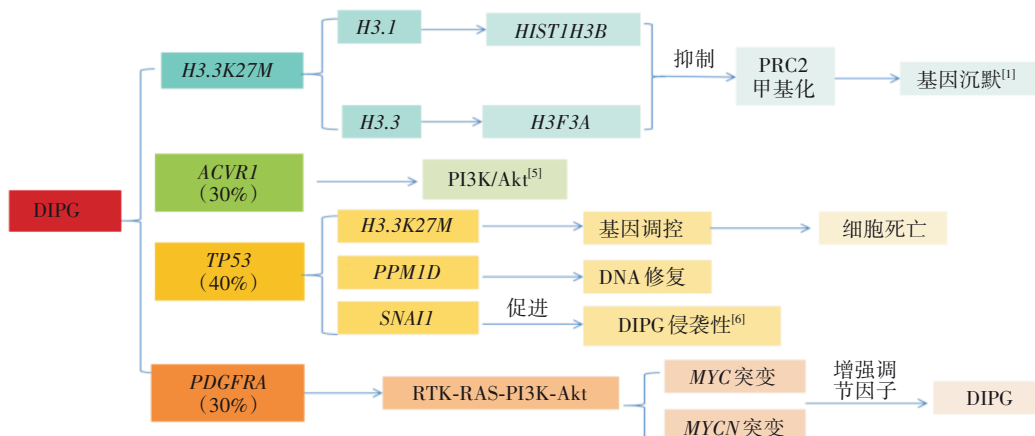


图2 DIPG 发病机制导图

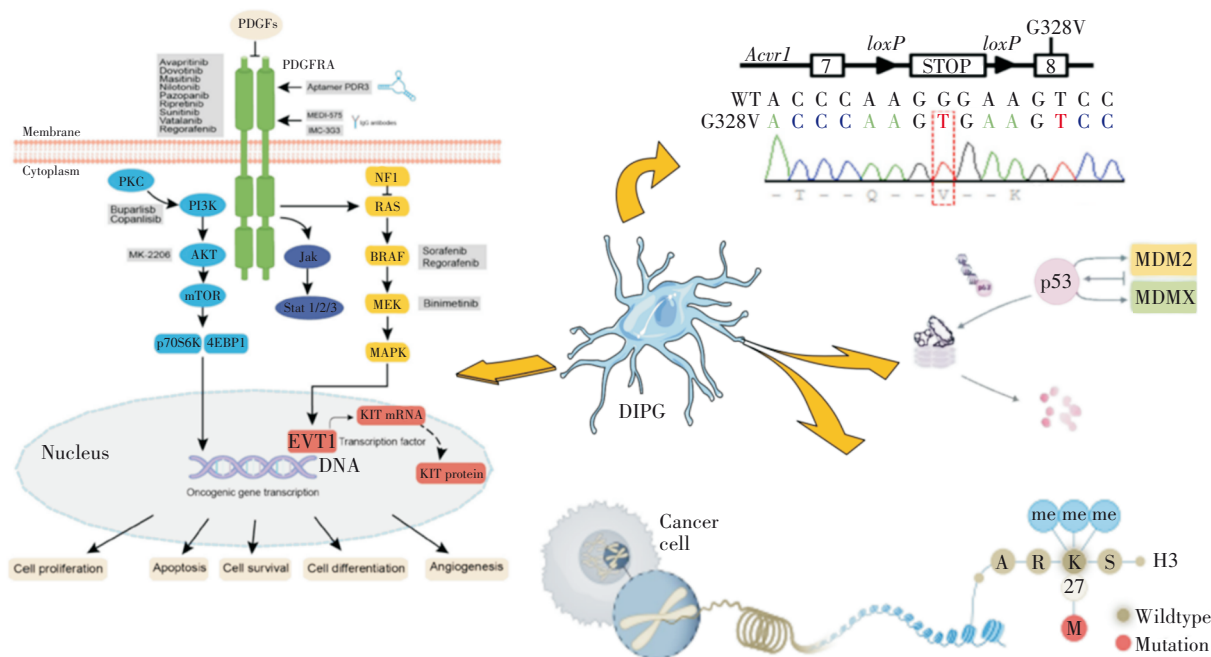


图3 与DIPG相关基因突变调控机制

2 流行病学及临床表现

DIPG 占儿童BSG的75%~80%,国外报道美国每年发病约250人/次,发病率约每年0.6例/10万,而中国缺少相关可靠流行病学数据,发病中位年龄5~9岁,mOS为9~12个月,2年生生存率<10%,5年生生存率<1%。

儿童DIPG的临床表现以脑神经麻痹及脑积水多见。神经麻痹症状主要是脑干核团及神经纤维传导束被肿瘤侵犯损伤所致,如典型“三主征”:脑神经障碍(复视、面瘫等)、长传导束功能障碍(反射亢进、巴宾斯基征阳性、肌力下降)以及小脑功能受损表现出的“小脑征”(共济失调、辨距不良)。脑积水多因DIPG呈弥漫性生长压迫中脑-导水管堵塞所致。临床上有单纯外展神经麻痹为首发症状者,少部分患儿有面部、眼睑抽搐现象常被误诊为小儿癫痫,个别儿童有情绪和行为学异常。

2.1 影像学表现

头颅计算机断层扫描(CT)可见脑干区域低密度影,或者脑干结构显示不清晰,约5%可见少量钙化或点灶状出血的稍高密度影,约1/3示脑干等密度影,这类病例仅依靠单纯的CT诊断较为困难,需借助核磁共振(MRI)明确。MRI对脑干胶质瘤的诊断高度敏感,T1加权像多为低信号,T2加权像及液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)呈高信号,合并出血时表现为T1及T2高信号,磁敏感成像(susceptibility weighted imaging, SWI)及T2呈低信号。含有囊变时T1低信号及T2高信号FLAIR低信号,增强MRI只有1/4病例可见斑片状或环状强化,如FLAIR错配征象是判断放射治疗预后较好的指标^[14]。MRI不仅能显示肿瘤病变,

还能观察肿瘤的生长方式(局灶性或浸润性)、累及侵犯周围结构的情况。多模态MRI序列可体现肿瘤组织的功能及代谢状况,如弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)高信号提示肿瘤细胞密度大、灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)高灌注区域提示肿瘤血容量增多、磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)中胆碱(Choline, Cho)和Cho/N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl-aspartate, NAA)比值升高与肿瘤级别呈正相关,扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)等功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)序列可明确肿瘤与传导束之间的结构关系。

近来,随着分子影像学的发展,一些高特异性、高灵敏度和高分辨率的图像处理技术能为BSG提供定性、定位、定量的诊断依据。如¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorode-oxyglucose, ¹⁸F-FDG)、¹¹C-蛋氨酸(¹¹C-methionine, ¹¹C-MET)及超极化¹³C(Hyperpolarized, HP-¹³C)、新型整合素受体显像剂Ga 68-聚乙二醇化精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸二聚体(⁶⁸Ga-PRGD2)正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)技术研究DIPG代谢区域变化,发现¹⁸F-FDG比¹¹C-MET具有更高的信噪比和病变对比度,氨基酸肿瘤显像对胶质瘤的分级评价优于¹⁸F-FDG^[15]。氨基酸PET联合MRI可提高勾画肿瘤生物学容积的准确度,指导靶区放疗,且氨基酸PET对假性进展、放射坏死、肿瘤复发有较高的鉴别度。肿瘤ADC直方图、灌注和

MR 渗透性成像指标对预测生存和假性进展有重要作用^[16]。

BSG 的影像学分型有 7 ~ 8 种, 分型的目的有助于指导手术决策, 目前最新的影像学分型可将 BSG 大体分为 I 型(外生型)、II 型(内生型, II a 型局灶内生型和 II b 型弥漫内生型)、III 型(特殊类型, III a 型顶盖胶质瘤、III b 型导水管胶质瘤、III c 型 NF1 相关脑干胶质瘤)。影像分型与组织病理学相关性: 内生弥漫型最多见(约占 80%), 病理恶性度高, 尤其伴有强化者, 侵犯广; 内生局限型占 5%, 以低级别胶质瘤为主; 外生局限型常向顶盖、四叠体生长导致梗阻性脑积水形成, 病理类型多为胶质母细胞瘤; 外生弥漫型常侵犯丘脑、小脑, 病理恶性度高、病情进展快、预后差。有研究证实 BSG 的影像学特征与组蛋白突变状态之间没有相关的统计学意义^[17]。

2.2 病理及基因分型

DIPG 归属于弥漫性中线胶质瘤, 可单独局限在脑干, 也可向上侵犯丘脑或向下侵犯脊髓生长, 甚至脑脊液种植^[18]。肿瘤呈广泛侵袭性生长, 以高级别为主, 常为 WHO II 级弥漫性星形细胞瘤, 也可为毛细胞性星形细胞瘤, 约半数病例可向间变性星形细胞瘤或胶质母细胞瘤转化, 少见室管膜瘤及节细胞胶质瘤, 少数病例合并 I 型神经纤维瘤病(NF1)。与大脑胶质瘤不同的是在脑干不同层面的肿瘤生物学特征有差异, 如中脑部位胶质瘤多为局灶性生长, 病理类型以毛细胞型星形细胞瘤和星形细胞瘤为主, H3.3K27M 多为野生型, 当侵袭丘脑和脑桥

时肿瘤常向胶质母细胞瘤或间变性星形细胞瘤转变, 伴 H3.3K27M 突变。脑桥部位以 DIPG 为主, 多为高级别并伴有 H3.3K27M 突变, 常侵犯全脑干。延髓部位多为神经节细胞、混合神经元及星形细胞瘤为主。国人脑干胶质瘤分子生物学特性与国外其他种族人群有差异^[19], 依据肿瘤 DNA 甲基化及基因突变、转录组学变化可将脑干胶质瘤分为 4 种甲基化亚型: H3-脑桥型(H3-Pons)、H3-延髓型(H3-Medulla)、异柠檬酸脱氢酶型(isocitrate dehydrogenase, IDH)、类毛细胞型[PA(pilocytic astrocytoma)-like]。

2.3 治疗方法

2.3.1 手术治疗 目前学术界对脑干胶质瘤的治疗共识为综合治疗为主, 包括手术、放疗、化疗、基因靶向治疗以及免疫治疗等新疗法(见表 1)。脑干胶质瘤无论级别高低, 其切除程度与生存时间成正比, 尤其是低级别肿瘤切除后获得更多利益^[20]。因 DIPG 具有全脑侵犯、弥漫生长的特性, 手术并不能改善其预后^[21], 脑干的可塑性决定了局灶性生长的中脑及延髓胶质瘤的手术效果优于脑桥 DIPG, 手术至少有 2 个益处: ①脑干手术减压后为后续放化疗争取时间和空间; ②明确病理性质指导后续放化疗。故手术治疗在脑干胶质瘤综合治疗中占主导地位。

脑干肿瘤手术迫切需要解决的问题是确定肿瘤与脑干中重要神经核团和传导束的确切关系, 以及肿瘤的生物学界限等方面。目前该领域的一些新技术有: ①纤维束示踪成像技术(如 DTI 融合多模态+神经导航技术)已

表 1 DIPG 治疗进展方案汇总

治疗方式	疗效	新进展
手术	临床显示获益 ^[20] ; 文献报道预后不良 ^[21] ;	①纤维束示踪成像技术; ②荧光素钠(黄荧光)、5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)显影技术; ③超声吸引、非接触式激光刀; ④立体定向活检技术
放射治疗	临床靶体积 CTV 放疗有效 ^[23] ; 低累积放射治疗剂量有效 ^[24] ; 分割放射治疗 FRT 有益 ^[25] ;	质子治疗得到认可 ^[26]
化学疗法	RT+TMZ 预后不明确 ^[27] ; 贝伐单抗+厄洛替尼有效 ^[28] ; 超选择性动脉灌注(SIACI)贝伐单抗和西妥昔单抗临床有效 ^[31] ;	流增强输送(CED)联合耦合型肽纳米纤维前体(DM1-NFP)避开 BBB 显示临床有效 ^[30] ; 聚焦超声系统(FUS)将金纳米颗粒(GNP)递送到靶区临床有效 ^[32] ;
基因靶向治疗	他泽司他临床有效 ^[33] ; 新型肽 KL-1 临床有效 ^[34] ; ACVR1 抑制剂 Vandetanib 和 Everolimus 联合使用临床有效 ^[36] ; ONC201 临床有效 ^[38] ;	H3K27 去甲基化酶(JMJD3)、BET 家族蛋白转录调节因子、THZ1 抑制 CDK7 干扰转录实验证实有效 ^[35] 。 亚米普利酮增加治疗敏感性 ^[39] ; 靶向鞘脂代谢药物 ABC294640 显著抑制 DIPG 细胞的生长 ^[40] ;
免疫治疗	抗 GD2 嵌合抗原受体(CAR)T 细胞疗法、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)和去甲基化酶抑制剂显示临床有效 ^[41] ;	疫苗接种(H3.3K27M-specific 疫苗、新城疫病毒、成熟的树突状细胞)和免疫原性细胞死亡疗法(替莫唑胺, 局部调节性电热疗)提高生存期 ^[42] ;
其他治疗	生酮饮食(KD)治疗 DIPG 是可行且安全的, 其总生存期(OS)显著延长 ^[44] 。	Chastkofsky 等 ^[45] 利用间充质干细胞(mesenchymal stem cells)传递溶瘤病毒治疗(oncolytic virotherapy)小鼠脑干 DIPG 模型中取得良好效果。 Thomas 研究团队 ^[46] 采用新药 OKN-007 治疗小鼠 DIPG 模型有明显效果。

用于术中指导神经功能的保护,但该技术显示神经核团/传导束的技术还不成熟,一些细小的纤维束均无法精确体现,术中实时校正的精准度欠佳。②荧光素钠(黄荧光)、5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)等显影剂用于术中胶质瘤边界的识别,在辅助电生理监测下能最大程度切除肿瘤。③超声吸引、非接触式激光刀等技术已成为脑干胶质瘤新的治疗手段。④立体定向活检技术安全、有效,且能提供准确的病理学诊断^[22]。

2.3.2 放射治疗 放疗是DIPG的标准治疗方案(年龄小于3岁者除外),尤其适合外生型和局灶内生型以及病变有进展者,放疗只能改善症状,却无法延长总生存期,但手术切除辅助放疗者的预后优于单纯放疗者。放疗方案需依据MRI影像学规划治疗体积(planning treatment volume, PTV),推荐肿瘤局部照射。临床靶体积(clinical target volume, CTV)为实体瘤体积(gross target volume, GTV)即FLAIR/T2WI上的异常区域,加外放0.3~0.5 cm。有研究表明CTV外放1 cm是安全有效的,超过1 cm并不能明显提高放疗效果^[23]。低累积放射治疗剂量可改善大多数DIPG患者的神经功能^[24]。精确放疗可有效保护正常脑组织,减少放射性损伤,常以95%的靶体积(target volume, TV)定义处方剂量,推荐使用54~60 Gy的剂量并分割为每次1.8~2.0 Gy,超大剂量(>60 Gy)不能提高疗效,临床上推荐采用三维适形放疗或容积旋转调强放疗技术(VMAT),荟萃分析显示分割放射治疗(fractionated radiotherapy, FRT)是有临床收益的^[25]。放疗时机为手术或病理活检明确性质后尽早,尤其是高级别BSG可采用分割剂量1.8~2.0 Gy/次,5次/周,标准剂量为54~60 Gy/30~33次。对于低级别BSG的CTV为GTV外放1~2 cm间距,接受总剂量为45~54 Gy/25~30次,1.8 Gy/次。

立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)能一次性高剂量射线或大分割剂量(≤5次)精准聚焦照射GTV,周围予50%等剂量曲线剂量照射,单次照射剂量≤15 Gy可有效杀死肿瘤细胞,临床上常用伽玛刀、赛博刀、直线加速器和质子束设备。质子治疗在保护脑干功能方面已得到认可^[26]。放疗后不良反应主要是靶区组织血管扩张、血脑屏障受损后脑水肿反应,临床表现为既往神经功能障碍症状加重或出现新的脑神经功能障碍,MRI为脑干变粗、弥漫性水肿,但应用糖皮质激素可缓解症状。

2.3.3 化学疗法 过去的40多年里,人们一直对DIPG患者进行化疗的临床相关研究,包括传统的细胞毒药物(卡铂、顺铂、长春新碱、环磷酰胺)、自体造血干细胞移植下大剂量塞替派联合马法兰化疗、新一代烷化剂替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)、贝伐珠单抗等,但遗憾的是临床效果不佳,这可能与未进行肿瘤分子病理学分型有关。

甚至有Meta分析认为放疗联合替莫唑胺(TMZ)对DIPG患者预后不明确^[27]。随着对DIPG分子病理学及基因组分型的研究,肿瘤分子靶向药物如:表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单靶点抑制剂吉非替尼、厄洛替尼以及小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂凡德他尼、达沙替尼临床证实有效。El-Khouly等^[28]报道贝伐单抗(10 mg/kg)和伊立替康(125 mg/m²)联合厄洛替尼(85 mg/m²)治疗儿童进展DIPG的中位生存期延长。威罗菲尼对BRAF V600E突变也有一定疗效,干扰素能延长DIPG患者生存期。

影响DIPG化疗困难的因素有:①脑干胶质瘤在不同层面、不同部位的肿瘤组织具有异质性。②对DIPG的临床及影像学预后分型困难,导致病例研究纳入标准、评价体系偏倚。③脑干肿瘤局部化疗药物浓度受限,很多DIPG具有完整的血-脑屏障(blood brain barrier, BBB),化疗药物很难进入到肿瘤内部,故改变BBB促使化疗药物进入肿瘤靶区至关重要^[29]。如有研究^[30]采用流增强输送(convection-enhanced delivery, CED)联合耦合型肽纳米纤维前体(DM1-NFP)可避开BBB,延长药物在肿瘤融合部位的滞留时间,保持药物有效性。McCrea^[31]通过超选择性动脉灌注(SIACI)贝伐单抗和西妥昔单抗治疗儿童DIPG具有明显效果;磁共振引导下聚焦超声系统(FUS)能突破血脑屏障(BBB)将金纳米颗粒(GNP)递送到靶区^[32]。④对包括幕上胶质瘤在内的脑胶质瘤的肿瘤抗性(耐药)机制研究不清,无法开发有效的靶向抗肿瘤药物。

2.3.4 基因靶向治疗 研究发现用JMJD3抑制剂(帕比司他、GSK-4)靶向组蛋白去乙酰化酶和去甲基化酶显示临床有效。他泽司他(Tazemetosta)作为zeste同源物2(EZH2)抑制剂的治疗方案EPZ6438在GBM和DIPG细胞系中产生了好的结果^[33]。新型组蛋白结合抑制剂(JQ1)与溴结构域结合并取代BRD4融合癌基因蛋白导致细胞周期停滞和细胞凋亡从而抑制肿瘤生长。新型肽KL-1通过破坏超长复合体(SEC)抑制RNA聚合酶II(Pol II)转录是H3K27M突变体DIPG的有效治疗策略^[34]。H3K27去甲基化酶(JMJD3)、BET家族蛋白转录调节因子、THZ1抑制CDK7干扰转录等方法经实验研究证实有效,针对H3.3K27M突变的肽疫苗可有效抑制肿瘤生长^[35]。Carvalho等^[36]报道新型ACVR1抑制剂Vandetanib和Everolimus联合使用治疗DIPG显示可观的临床效果。Khan等^[37]发现多胺转运体抑制剂AMXT 1501可减少DIPG细胞对多胺的摄取,能延长侵袭性DIPG动物模型的生存期。ONC201在治疗DIPG方面表现很好的研究前景^[38],且最新研究发现与ONC201相比,H3K27M突变型DIPG细胞系对第二代亚米普利酮(Imipridone)治疗的敏感性增加^[39]。Dai等^[40]研究发现DIPG的靶向鞘脂代谢药

物 ABC294640 可引起鞘脂代谢相关基因(如 IFITM1 和 KAL1)表达变化,诱导胞内促凋亡神经酰胺的生成和细胞凋亡,显著抑制 DIPG 细胞的生长。

2.3.5 免疫治疗 免疫疗法抗 GD2 嵌合抗原受体(CAR)T 细胞疗法、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)和去甲基化酶抑制剂显示出有临床效果^[41]。DIPG 的新疗法辅助多式联运免疫疗法包括疫苗接种(H3.3K27M-specific 疫苗、新城疫病毒、成熟的树突状细胞)和免疫原性细胞死亡疗法(替莫唑胺,局部调节性电化疗)可提高总生存期^[42]。Lian 等^[43]采用高通量测序法发现 DIPG 样本中白细胞介素-13 受体亚单位 IL-13R α 2 高表达,抗 IL-13R α 2 抗体药物在体外 DIPG 细胞模型中显示有效药理作用,故 IL-13R α 2 有望成为 DIPG 的潜在治疗靶点。

2.3.6 其他治疗 Perez 等^[44]研究碳水化合物限制性生酮饮食(ketogenic diet, KD)治疗 DIPG 是可行且安全的,其总生存期(OS)显著延长。Chastkofsky 等^[45]利用间充质干细胞(mesenchymal stem cells)传递溶瘤病毒治疗(oncolytic virotherapy)小鼠脑干 DIPG 模型中取得良好效果。新药物如对流增强给药(convection-enhanced drug delivery systems, CED)能提供更好的药物传输、吸收系统,并将化疗药物直接输向靶点,如 Thomas 研究团队^[46]采用新药 OKN-007 治疗小鼠 DIPG 模型,发现该药容易透过血脑屏障,可以降低肿瘤体积、ADC 值,降低 ACVR1 抑制剂,增加 H3.K27me3 促进细胞凋亡。

3 预后及展望

DIPG 预后差归因于复杂的肿瘤发病机制、严密的血脑屏障调控和特殊的解剖位置,90% 患儿生存期不足 2 年,理论而言小于 3 岁者不适合放疗,但对合适病例有学者也尝试放化疗处理,并观察到 3 岁以下患儿的总体预后较年龄稍大的儿童较好,这可能与较低龄儿童脑干胶质瘤病理特征有关。

未来 DIPG 的治疗与研究应从 3 个方面着手:一是提高显微手术技能,对于适合行手术切除的病例,需完善术前多模态技术、电生理监测技术、术中实时荧光肿瘤边界显影等确保最大程度切除肿瘤同时保护脑干神经功能。二是提高脑干胶质瘤病理学与分子诊断分型、基因检测技术、蛋白组学等,利用大数据平台开展系统性研究,找出预测该疾病的可靠手段,及时干预。如科学家们研究新型基因组工程小鼠模型(GEMMs)和创新的人源 DIPG 小鼠模型,为 DIPG 的精准治疗提供实验依据^[47]。基于 MRI 无线电信号创建机器学习模型用于 DIPG 预测^[48]。三是加快肿瘤放化疗抗性的基础与临床研究,攻克抗药机制屏障,研发抗肿瘤新药及肿瘤免疫疗法,总体提升脑干胶质瘤的放化疗效果。如 Ung 等^[49]发现人血清白蛋白功能化负载阿霉素(NA-HSA-Dox)能透过 DIPG 球体并降低肿瘤细胞增殖和集落形成,表现出良好的血脑屏障

通透性。Chen 等^[50]发现纤维连接蛋白 1(FN1)和真核翻译起始因子 3 亚基 C-like(EIF3CL)具有抗 DIPG 活性分子机制,可为 DIPG 治疗提供新的靶点。

参 考 文 献

- [1] RECHBERGER JS, LU VM, ZHANG L, et al. Clinical trials for diffuse intrinsic pontine glioma: the current state of affairs[J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(1): 39-46.
- [2] SRIKANTHAN D, TACCONE MS, VAN OMMEREN R, et al. Diffuse intrinsic pontine glioma: current insights and future directions[J]. *Chin Neurosurg J*, 2021, 7(1): 6.
- [3] ZHANG LW, JIA W, JI N, et al. Construction of the national brain tumor registry of China for better management and more efficient use of data: a protocol[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(1): e040055.
- [4] 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.
- [5] KLUIVER TA, ALIEVA M, VAN VUURDEN DG, et al. Invaders exposed: understanding and targeting tumor cell invasion in diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 92.
- [6] PARK J, LEE W, YUN S, et al. STAT3 is a key molecule in the oncogenic behavior of diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1989-1998.
- [7] WANG ZH, XU C, DIPLAS BH, et al. Targeting mutant PPM1D sensitizes diffuse intrinsic pontine glioma cells to the PARP inhibitor Olaparib[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(7): 968-980.
- [8] CHUNG C, SWEHA SR, PRATT D, et al. Integrated metabolic and epigenomic reprogramming by H3K27M mutations in diffuse intrinsic pontine gliomas[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(3): 334-349.e9.
- [9] CAO HN, JIN M, GAO M, et al. Differential kinase activity of ACVR1 G328V and R206H mutations with implications to possible T β RI cross-talk in diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6140.
- [10] PRATT D, QUEZADO M, ABDULLAEV Z, et al. Diffuse intrinsic pontine glioma-like tumor with EZHIP expression and molecular features of PFA ependymoma[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 37.
- [11] AN SJ, CAMARILLO JM, HUANG TYT, et al. Histone tail analysis reveals H3K36me2 and H4K16ac as epigenetic signatures of diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 261.
- [12] ROIG-CARLES D, JACKSON H, LOVESON KF, et al. The long non-coding RNA H19 drives the proliferation of diffuse intrinsic pontine glioma with H3K27 mutation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9165.
- [13] SUROWIEC RK, FERRIS SF, APFELBAUM A, et al. Transcriptomic analysis of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) identifies a targetable ALDH-positive subset of highly

- tumorigenic cancer stem-like cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(2): 223-239.
- [14] YAMASAKI F, NISHIBUCHI I, KARAKAWA S, et al. T2-FLAIR mismatch sign and response to radiotherapy in diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Pediatr Neurosurg*, 2021, 56(1): 1-9.
- [15] AUTRY AW, PARK I, KLINE C, et al. Pilot study of hyperpolarized ^{13}C metabolic imaging in pediatric patients with diffuse intrinsic pontine glioma and other CNS cancers[J]. *Am J Neuroradiol*, 2021, 42(1): 178-184.
- [16] VAJAPEYAM S, BROWN D, BILLUPS C, et al. Advanced ADC histogram, perfusion, and permeability metrics show an association with survival and pseudoprogression in newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma: a report from the pediatric brain tumor consortium[J]. *Am J Neuroradiol*, 2020, 41(4): 718-724.
- [17] LEACH JL, ROEBKER J, SCHAFER A, et al. MR imaging features of diffuse intrinsic pontine glioma and relationship to overall survival: report from the International DIPG Registry[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(11): 1647-1657.
- [18] LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820.
- [19] CHEN LH, PAN CC, DIPLAS BH, et al. The integrated genomic and epigenomic landscape of brainstem glioma[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3077.
- [20] 葛明, 杨伟, 李少武, 等. 儿童脑干胶质瘤的临床特点及预后分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(7): 679-683.
- [21] 王俊华, 张玉琪, 陈拓宇, 等. 儿童脑干胶质瘤的临床诊治及预后分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2021, 37(7): 684-689.
- [22] WILLIAMS JR, YOUNG CC, VITANZA NA, et al. Progress in diffuse intrinsic pontine glioma: advocating for stereotactic biopsy in the standard of care[J]. *Neurosurg Focus*, 2020, 48(1): E4.
- [23] TINKLE CL, SIMONE B, CHIANG J, et al. Defining optimal target volumes of conformal radiation therapy for diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 106(4): 838-847.
- [24] TINKLE CL, CAMPBELL K, HAN YY, et al. Radiation dose response of neurologic symptoms during conformal radiotherapy for diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *J Neurooncol*, 2020, 147(1): 195-203.
- [25] PARK J, YEA JW, PARK JW. Hypofractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy for diffuse intrinsic pontine glioma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(42): e22721.
- [26] MUROI A, MIZUMOTO M, ISHIKAWA E, et al. Proton therapy for newly diagnosed pediatric diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(3): 507-512.
- [27] SHI S, LU S, JING XY, et al. The prognostic impact of radiotherapy in conjunction with temozolomide in diffuse intrinsic pontine glioma: a systematic review and meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2021, 148: e565-e571.
- [28] EL-KHOULY FE, VELDHIJZEN VAN ZANTEN SEM, JANSEN MHA, et al. A phase I/II study of bevacizumab, irinotecan and erlotinib in children with progressive diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *J Neurooncol*, 2021, 153(2): 263-271.
- [29] DELIGNE C, HACHANI J, DUBAN-DEWEER S, et al. Development of a human *in vitro* blood-brain tumor barrier model of diffuse intrinsic pontine glioma to better understand the chemoresistance[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17(1): 37.
- [30] BELLAT V, ALCAINA Y, TUNG CH, et al. A combined approach of convection-enhanced delivery of peptide nanofiber reservoir to prolong local DM1 retention for diffuse intrinsic pontine glioma treatment[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(10): 1495-1504.
- [31] MCCREA HJ, IVANIDZE J, O'CONNOR A, et al. Intraarterial delivery of bevacizumab and cetuximab utilizing blood-brain barrier disruption in children with high-grade glioma and diffuse intrinsic pontine glioma: results of a phase I trial[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2021, 28(4): 371-379.
- [32] ISHIDA J, ALLI S, BONDOC A, et al. MRI-guided focused ultrasound enhances drug delivery in experimental diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *J Control Release*, 2021, 330: 1034-1045.
- [33] SASAKI T, KATAGI H, GOLDMAN S, et al. Convection-enhanced delivery of enhancer of zeste homolog-2 (EZH2) inhibitor for the treatment of diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(6): E680-E688.
- [34] KATAGI H, TAKATA N, AOI Y, et al. Therapeutic targeting of transcriptional elongation in diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1348-1359.
- [35] MEEL MH, DE GOOIJER MC, METSELAAR DS, et al. Combined therapy of AXL and HDAC inhibition reverses mesenchymal transition in diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(13): 3319-3332.
- [36] CARVALHO DM, RICHARDSON PJ, OLACIREGUI N, et al. Repurposing vandetanib plus everolimus for the treatment of *ACVRI*-mutant diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(2): 416-431.
- [37] KHAN A, GAMBLE LD, UPTON DH, et al. Dual targeting of polyamine synthesis and uptake in diffuse intrinsic pontine gliomas[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 971.
- [38] DUCHATEL RJ, MANNAN A, WOLDU AS, et al. Preclinical and clinical evaluation of German-sourced ONC201 for the treatment of H3K27M-mutant diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Neurooncol Adv*, 2021, 3(1): vdab169.
- [39] BORSUK R, ZHOU LL, CHANG WI, et al. Potent preclinical sensitivity to imipridone-based combination therapies in oncohistone H3K27M-mutant diffuse intrinsic pontine glioma is associated with induction of the integrated stress response, TRAIL death receptor Dr5, reduced ClpX and apoptosis[J]. *Am*

- J Cancer Res, 2021, 11(9): 4607-4623.
- [40] DAI L, CHEN JG, LIN Z, et al. Targeting sphingosine kinase by ABC294640 against diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG)[J]. J Cancer, 2020, 11(16): 4683-4691.
- [41] VITANZA NA, BIERY MC, MYERS C, et al. Optimal therapeutic targeting by HDAC inhibition in biopsy-derived treatment-naïve diffuse midline glioma models[J]. Neuro Oncol, 2021, 23(3): 376-386.
- [42] MUELLER S, TAITT JM, VILLANUEVA-MEYER JE, et al. Mass cytometry detects H3.3K27M-specific vaccine responses in diffuse midline glioma[J]. J Clin Invest, 2022, 132(12): e162283.
- [43] LIAN XL, KATS D, RASMUSSEN S, et al. Design considerations of an IL13R α 2 antibody-drug conjugate for diffuse intrinsic pontine glioma[J]. Acta Neuropathol Commun, 2021, 9(1): 88.
- [44] PEREZ A, VAN DER LOUW E, NATHAN J, et al. Ketogenic diet treatment in diffuse intrinsic pontine glioma in children: retrospective analysis of feasibility, safety, and survival data[J]. Cancer Rep (Hoboken), 2021, 4(5): e1383.
- [45] CHASTKOFKY MI, PITUCH KC, KATAGI H, et al. Mesenchymal stem cells successfully deliver oncolytic virotherapy to diffuse intrinsic pontine glioma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(6): 1766-1777.
- [46] THOMAS L, SMITH N, SAUNDERS D, et al. Oklahoma nitron-007: novel treatment for diffuse intrinsic pontine glioma[J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 424.
- [47] CHEN ZR, PENG P, ZHANG XL, et al. Advanced pediatric diffuse pontine glioma murine models pave the way towards precision medicine[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(5): 1114.
- [48] TAM LT, YEOM KW, WRIGHT JN, et al. MRI-based radiomics for prognosis of pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: an international study[J]. Neurooncol Adv, 2021, 3(1): vdab042.
- [49] UNG C, TSOLI M, LIU J, et al. Doxorubicin-loaded gold nanoarchitectures as a therapeutic strategy against diffuse intrinsic pontine glioma[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(6): 1278.
- [50] CHEN JG, LIN Z, BARRETT L, et al. Identification of new therapeutic targets and natural compounds against diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) [J]. Bioorg Chem, 2020, 99: 103847.

责任编辑:王荣兵