

## 综述

## 儿童神经纤维瘤病 1 型颅内肿瘤性病变的治疗进展

刘美伶<sup>1</sup>, 周亚兵<sup>2</sup>, 王晓强<sup>1</sup>

1. 上海交通大学医学院附属新华医院儿神经外科, 上海 200092; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院中医科, 上海 200092

**[摘要]** 神经纤维瘤病 1 型 (neurofibromatosis 1, NF1) 好发于儿童, 是神经系统最常见的常染色体显性遗传病之一, 是基因缺陷使神经嵴细胞发育异常导致的多系统损害。NF1 的外显率几乎是 100%, 主要临床特征为皮肤牛奶咖啡斑和周围神经多发神经纤维瘤。NF1 在颅内可引起肿瘤性病变, 后者按照病理学依据可分为低级别肿瘤、高级别肿瘤和类似肿瘤病变。合并 NF1 的颅内肿瘤多为低级别肿瘤, 视路胶质瘤最为多见, 其次是脑干胶质瘤, 其余部位和类型的肿瘤也有所发生; 高级别肿瘤并不常见。而类似肿瘤病变即不明明亮物体虽不是肿瘤, 但却是 NF1 儿童最常见的具有部分肿瘤性质的颅内异常病变。这些肿瘤性病变可通过观察、手术、化学治疗、放射治疗、靶向治疗等方式处理, 不同病变的最佳处理方式不同, 其预后也有所不同。目前针对儿童 NF1 颅内肿瘤性病变的治疗方式还有所争议。该文就此种病变的特点和治疗进展进行阐述, 旨在提高大众对 NF1 肿瘤性病变的认知水平, 提供针对性的诊疗方案, 推进 NF1 患者完善神经外科治疗。

**[关键词]** 神经纤维瘤病 1 型; 颅内肿瘤性病变; 儿童; 治疗

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.03.014 **[中图分类号]** R739.41 **[文献标志码]** A

## Advances in the treatment of intracranial neoplastic lesions in children with neurofibromatosis 1

LIU Meiling<sup>1</sup>, ZHOU Yabing<sup>2</sup>, WANG Xiaoqiang<sup>1</sup>

1. Department of Pediatric Neurosurgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China;

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**[Abstract]** Neurofibromatosis 1 (NF1) is one of the most common autosomal dominant genetic diseases of the nervous system, which occurs predominantly in children. It is a multi-system damage caused by genetic defects that cause abnormal development of neural crest cells. The penetrance of NF1 is almost 100%, and the main clinical features are cafe-au-lait spots on the skin and multiple neurofibromas in peripheral nerves. NF1 can lead to intracranial neoplastic lesions, which can be divided into low grade tumors, high grade tumors and tumor-like lesions according to pathology. Most intracranial tumors with NF1 are low grade tumors, and optic pathway gliomas are the most universal, followed by brainstem gliomas, but other types of low grade tumors can also occur on other sites. High grade tumors are uncommon. Although tumor-like lesions/ unidentified bright objects are not tumors, they are the most widespread intracranial abnormalities with partial tumor nature in NF1 children. These neoplastic lesions can be treated by observation, surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy, etc. The best treatment for different lesions is different, and their prognosis is also distinct. At present, the treatment of intracranial neoplastic lesions of NF1 in children is still controversial. This article reviews the characteristics and treatment progress of this disease, aiming to improve the public's awareness of NF1 neoplastic lesions, provide professional plans of diagnosis and treatment, and finally promote the perfect neurosurgical therapy of NF1 patients.

**[Key words]** neurofibromatosis 1 (NF1); intracranial neoplastic lesion; children; treatment

神经纤维瘤病 (neurofibromatosis, NF) 是神经系统最常见的常染色体显性遗传病之一, 好发于儿童。根据发生机制和临床表现不同, 可分为神经纤维瘤病 1 型 (neurofibromatosis 1, NF1)、NF2 及神经鞘

**[基金项目]** 上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项 (20Y21900500)。

**[作者简介]** 刘美伶 (1999—), 女, 硕士生; 电子信箱: lmling\_123@126.com。

**[通信作者]** 王晓强, 电子信箱: wangxiaoqiang419@163.com。

**[Funding Information]** Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan for Medical Research (20Y21900500).

**[Corresponding Author]** WANG Xiaoqiang, E-mail: wangxiaoqiang419@163.com.



瘤病 (schwannomatosis, SWN)<sup>[1]</sup>。NF1 是神经纤维瘤病中最常见的一个类型, 大约 3 000 人中有 1 人患病<sup>[1-2]</sup>。NF1 基因突变, 神经纤维蛋白数量减少或功能异常, 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 经典通路和磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路持续激活, 刺激细胞增殖生长, 导致该病发生<sup>[2]</sup>。NF1 儿童较正常儿童发生良恶性肿瘤的频率更高, 故颅内易合并肿瘤性病变<sup>[2]</sup>。

神经系统结构复杂, 其治疗方式根据肿瘤大小、位置、类型、相关并发症等多方面因素共同决定。尽管目前可以通过手术、放射治疗 (放疗)、化学治疗 (化疗)、靶向治疗等手段治疗 NF1 相关的颅内肿瘤, 但各种治疗方式的运用范围还有所争议。本综述按照病理学依据将儿童 NF1 颅内肿瘤性病变分为低级别肿瘤、高级别肿瘤和类似肿瘤病变, 并将常见的低级别肿瘤进一步细分为视路胶质瘤 (optic pathway glioma, OPG)、脑干胶质瘤 (brainstem glioma, BSG)、颅内其他低级别肿瘤和影响颅内的面部丛状纤维瘤, 分别阐述其特点和常用治疗方法, 列举此类疾病最新的治疗手段, 讨论分析当前治疗的研究热点, 以提高大众对此类疾病的认知水平, 推进 NF1 患者完善神经外科治疗。

## 1 低级别肿瘤治疗进展

### 1.1 OPG

**1.1.1 临床和流行病学特点** OPG 是指发生在视神经、视交叉或视交叉以后的胶质瘤, 单侧或双侧视路均可出现。OPG 可独立发生, 也可合并发生于 NF1 儿童中, 均存在 MAPK 通路的异常激活; 但前者常伴有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine kinase, BRAF) 基因改变, 而后者多无<sup>[3]</sup>。NF1 合并的 OPG 组织类型多为毛细胞星形细胞瘤 (pilocytic astrocytoma, PA), 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 分级为 I 级, 是一种低级别肿瘤<sup>[4]</sup>。该类肿瘤通常隐匿起病, 呈惰性, 生长速度缓慢, 可保持稳定, 也可快速进展。OPG 的临床行为不可预测, 消退、恶变和转移播散均有报道<sup>[3]</sup>。同未合并 NF1 的 OPG 相比, 合并 NF1 的 OPG 惰性更

为明显, 随时间推移可能会保持稳定, 甚至出现自然消退的情况, 因此预后更好<sup>[5]</sup>。值得注意的是, 虽然合并 NF1 的 OPG 儿童预后更好, 生存期更长, 但也可能发生视力损害<sup>[5]</sup>。尽管 OPG 是一种相对罕见的肿瘤, 约占儿童中枢神经系统肿瘤的 5%, 但却是儿童颅内最易合并 NF1 的肿瘤, 约 60% 的 OPG 儿童同时患有 NF1<sup>[6]</sup>。NF1 儿童 OPG 发病率为 15%~20%, 平均发病年龄为 4.5 岁, 常累及前视路; 而非 NF1 儿童的 OPG 则更多地累及后视路<sup>[6-7]</sup>。

**1.1.2 治疗方式** 低级别 OPG 的最佳疗法尚不确定, 治疗方式取决于患者年龄、是否存在 NF1 和肿瘤位置。对于伴有 NF1 的儿童, 应先通过临床表现和脑部磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查密切监测肿瘤大小和视功能。仅累及视神经的无症状或症状极少者无需特异性治疗, 当出现不利进展时再接受治疗, 并以保护视力为治疗重点<sup>[8]</sup>。

当有证据显示其向视神经管扩展, 严重影响外观或有进行性视觉损害时, 需进行积极的治疗。在这种情况下, 化疗通常是第一选择<sup>[8]</sup>。化疗具有保护视力、症状缓解率高、生存率高的优势, 是 NF1 合并 OPG 的一线治疗方式<sup>[8]</sup>。可选用的化疗方案包括: 卡铂+长春新碱、顺铂/卡铂+依托泊苷、长春新碱+放疗菌素 D 等。其中卡铂与长春新碱的联合治疗为 OPG 最常见的化疗方式, 3 年无进展生存率 (progression-free survival, PFS) 为 77%<sup>[9]</sup>。除此之外, 有抗 OPG 活性的单药疗法也正处于研究当中, 如长春花碱和长春瑞滨<sup>[5]</sup>。因为合并 NF1 的 OPG 发展缓慢, 所以进行化疗后一般无需后续治疗。

若化疗后仍有进行性视力丧失, 则可考虑放疗。放疗方式主要包括常规外照射、三维适形放疗、立体定向放射外科手术和质子束疗法。FUSS 等<sup>[10]</sup>的研究表明, 质子束疗法与其他放疗方式相比效果更好, 能降低照射剂量和辐射暴露量, 但该疗法的长期影响暂不清楚, 还需更多的质子束放疗经验来了解该方法是否可改善患者的远期结局。虽然放疗能缩小肿瘤体积和改善视力, 但对 NF1 合并 OPG 的儿童应避免进行放疗, 因为这会增加发生继发性恶性肿瘤和激素分泌异常的风险<sup>[4]</sup>。放疗需尽可能延后, 以降低对处于发育阶段的中枢神经系统的影响。

合并NF1的OPG是否需要手术切除暂无定论。视力正常者一般不进行手术,但如果OPG不断进展,引起眼球突出、严重容貌问题、脑组织严重受压或梗阻、严重视力丧失,则应考虑手术<sup>[4]</sup>。手术方式有根治性切除和姑息性切除2种:前者主要用于OPG引发梗阻性脑积水或OPG向后视路及周围进展的情况,后者主要用于减轻疼痛或减小容貌毁损的情况<sup>[11]</sup>。手术切除除了延长生存期外,还有减缓肿瘤进展及延迟放疗需求的益处。然而,手术可能导致无法逆转的视力下降、内分泌异常及脑血管疾病,需要综合权衡利弊决定是否手术<sup>[4]</sup>。

针对信号通路的靶向治疗目前正在不断发展,治疗效果逐渐能与化疗相当。靶向治疗可作为OPG首选的治疗方法,也可在化疗失败后进行<sup>[12]</sup>。常用的靶向药物有MAPK通路抑制剂、抗血管内皮生长因子剂、mTOR抑制剂。MAPK经典通路的失调与肿瘤的发生密切相关,其促进肿瘤的增殖、侵袭、转移和血管生成<sup>[13]</sup>。合并NF1的OPG通常有此信号通路的改变,可通过持续抑制丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)活性达到控制肿瘤的目的<sup>[4,13]</sup>。如今研究较多的MAPK通路抑制剂为MEK1/MEK2抑制剂,如曲美替尼/司美替尼。FANGUSARO等<sup>[14]</sup>进行的一项多中心II期试验表明,司美替尼对合并NF1的低级别胶质瘤患者,具有改善(20%)或稳定(80%)视力的效果。并且该药毒性小,可推迟放疗,与维莫非尼相比避免了通路异常激活的可能性,最严重的不良反应是肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)升高<sup>[14]</sup>。除上述药物外,还可考虑对所有视力减退的OPG儿童单用或与其他治疗联用抗血管内皮生长因子剂,如贝伐珠单抗<sup>[4,15]</sup>。YAMASAKI等<sup>[15]</sup>对使用贝伐珠单抗治疗的病例进行研究,通过影像学 and 临床证据证实贝伐珠单抗可稳定改善患儿视野,且不会促进肿瘤进展。该药最常见的不良反应有高血压、出血、关节痛等,这些症状在停药后可消失<sup>[4]</sup>。NF1基因改变能使mTOR活性改变,PI3K/Akt和MAPK信号通路都受其影响,因此抑制mTOR可治疗NF1合并的OPG<sup>[4,16]</sup>。mTOR抑制剂是一种抗增殖药和免疫抑制剂,主要有西罗莫司、依维莫司和替西罗莫司,临床上常用的是依维莫司<sup>[16]</sup>。依维莫司通过口服给药,具有毒性小、耐受性强的特点,但该药也具有许多潜在的不良反应,包括血细胞减少、高脂血症和腹泻

等<sup>[16]</sup>。除信号通路和血管生成外,肿瘤增殖、免疫调节和肿瘤微环境均可作为NF1相关肿瘤靶向治疗研究的方向,目前此类药物正在不断研发,为治疗该疾病带来了前景<sup>[17]</sup>。

## 1.2 BSG

**1.2.1 临床和流行病学特点** BSG是NF1儿童颅内最易并发的视路外肿瘤,占后者的49%<sup>[18]</sup>。脑干包括中脑、脑桥和延髓,其中发生在中脑和延髓的胶质瘤较常见(占BSG的66%)<sup>[18-19]</sup>。同OPG等中枢神经系统肿瘤一样,合并NF1的BSG多为组织类型为PA的低级别胶质瘤,惰性强<sup>[19]</sup>。肿瘤位置是影响预后的独立因素。视路外肿瘤的预后更差,合并BSG的NF1儿童较合并OPG的NF1儿童死亡率更高<sup>[19]</sup>。相较于OPG,BSG更易发生于年龄较大(平均7.2岁)的儿童<sup>[18]</sup>。BILANIUK等<sup>[20]</sup>的研究发现40%的NF1儿童同时患有BSG和OPG,表明2类肿瘤相互关联,体现了NF1易出现多发肿瘤的特点。

**1.2.2 治疗方式** 由于NF1合并的BSG位置深在,手术治疗的弊端远高于保守治疗,故建议症状轻微的儿童观察随访。但当BSG引起脑积水时,需进行脑脊液分流术。临床上多使用植入脑室腹膜分流术或内镜下第三脑室造瘘术处理该类脑积水,因后者术后并发症更少,故更推荐后者。部分患儿因肿瘤快速生长或浸润需要通过手术切除、放疗等方式处理。手术的目标是尽量切除肿瘤并保留神经功能,手术能触及的BSG最好采用全切除的方法,手术不能触及的BSG采用常规外照射放疗<sup>[21-22]</sup>。目前,一项meta分析<sup>[22]</sup>证实了伽马刀放射外科治疗( $\gamma$  knife radiosurgery, SRS-GK)和常规外照射放疗在病变进展和完全缓解方面的效果相当,前者可获得更高的部分缓解率,后者可获得更高的病变稳定率。该研究<sup>[22]</sup>表明SRS-GK具有一定的优势,在未来可能代替常规外照射放疗作为低级别BSG的主流治疗方式。

## 1.3 颅内其他低级别肿瘤

**1.3.1 临床和流行病学特点** 除OPG和BSG外,颅内也有出现其他低级别肿瘤的可能性,但这种可能性非常小,即便出现也多为缓慢进展的PA<sup>[23]</sup>。NF1合并大脑半球和小脑肿瘤的发病率仅在1%以下,由此

可见颅内其他低级别肿瘤极为罕见<sup>[24]</sup>。目前已报道的颅内其他低级别肿瘤如下:按肿瘤位置分,在小脑、大脑半球、丘脑、基底神经节等部位可发生低级别胶质瘤,在脑外还可合并低级别脑膜瘤<sup>[18-19]</sup>;按组织类型分,除PA外,还出现了毛黏液样型星形细胞瘤(未明确指定组织类型)、节细胞胶质瘤(I级)、类似室管膜下巨细胞星形细胞瘤(subependymal giant-cell astrocytoma, SEGA)的星形细胞瘤(I级)、胚胎发育不良神经上皮肿瘤(I级)、玫瑰花结样胶质神经元肿瘤(I级)、弥漫性星形细胞瘤(II级)、多形性黄色星形细胞瘤(II级)等<sup>[3]</sup>。

**1.3.2 治疗方式** 对于合并NF1的儿童,治疗颅内其他低级别肿瘤的方式与未合并NF1的儿童相同。治疗目标如下:控制肿瘤使其保持长期稳定,减少治疗并发症,改善功能结局和神经心理结局,提高生活质量<sup>[25]</sup>。儿童合并NF1的低级别肿瘤多呈惰性,总生存期非常长,若无症状或轻微症状,无需处理,仅需随访观察,当临床症状加重或明确影像学进展时才需要干预<sup>[25-26]</sup>。

除NF1合并的OPG外,多数情况下,以治愈为目的的手术完全切除肿瘤是临床上针对低级别脑肿瘤首选的治疗方式<sup>[25]</sup>。手术目的是缓解症状,活检以辅助诊断,减小肿瘤恶性进展的可能性<sup>[25]</sup>。然而,如神经损伤等手术并发症也不能忽视,切除范围、肿瘤位置、组织分型和年龄都是评估手术风险的因素<sup>[25]</sup>。小脑和大脑浅部的肿瘤易手术切除,位于脑中线深部的肿瘤手术无法进入,多采用其他处理方式<sup>[27]</sup>。WISOFF等<sup>[26]</sup>的一项研究表明,无肿瘤残留的全切除术与PFS紧密相关,进行肿瘤全切除的PFS更高;并且,尽管肿瘤部分残留,也有56%的儿童在5年内无残余肿瘤进展。其他学者的研究<sup>[27]</sup>表明,肿瘤全切除术能使儿童的10年总生存率达到90%以上,术后几乎无需其他治疗;部分切除带来的益处远低于全切除,因此,若肿瘤能全切除则全切除。总之,NF1合并的低级别肿瘤是否选择手术处理需要权衡利弊,若手术带来的益处更大,则可考虑该方式。

放疗是手术无法进入部位或快速进展的低级别肿瘤的首选治疗方式,可控制肿瘤和提高生存率,但这种对合并NF1的儿童并不友好,因为它可能引发继发性恶性肿瘤<sup>[4,25]</sup>。若儿童年龄较大,肿瘤持续进

展,同时无其他方式可供选择时,也可考虑放疗<sup>[25]</sup>。对于脑深部的低级别肿瘤,在手术只能部分切除的情况下,辅助放疗能提高总生存率<sup>[25,27]</sup>。放疗可缩小低级别肿瘤25%的体积,部分肿瘤的10年PFS可达65%以上<sup>[28]</sup>。虽然放疗有如此强大的作用,但它的不良反应也有很多,比如影响神经系统和内分泌系统发育<sup>[4]</sup>。为减少常规放疗的毒性作用,目前已有调强适形放疗、质子束疗法、碳疗法相继出现,它们能降低射线对周围正常组织的破坏程度和发生神经毒性的风险,但还需更多的临床资料明确其远期效应<sup>[4,29]</sup>。放疗联合替莫唑胺、光子放疗与质子放疗对比治疗等临床试验也正在进行,它们对脑低级别肿瘤的影响和远期效应还有待考察<sup>[29]</sup>。

目前化疗的应用效果优于放疗。合并NF1的颅内低级别肿瘤在进行化疗后,5年PFS高于散发低级别肿瘤的PFS,肿瘤控制效果更佳<sup>[25]</sup>。采取的化疗方案不同,儿童低级别胶质瘤的3年PFS也不同,但均在50%以上<sup>[25]</sup>。临床上常用的化疗方案包括:单用卡铂或联合长春新碱,丙卡巴嗪、洛莫司汀、硫鸟嘌呤和长春新碱联用,单用长春花碱。因为烷基化物的不良反应,合并NF1的低级别胶质瘤患儿首选单用卡铂或联合长春新碱治疗<sup>[25]</sup>。同OPG一样,NF1合并的低级别胶质瘤存在NF1基因改变,MEK1/MEK2抑制剂可用于治疗该类肿瘤。目前已有证据<sup>[30]</sup>表明,司美替尼单药或联合常规化疗和其他靶向治疗对儿童低级别脑肿瘤有显著作用。

## 1.4 影响颅内的面部丛状纤维瘤

**1.4.1 临床和流行病学特点** 丛状神经纤维瘤(plexiform neurofibroma, PN)是NF1的常见表现。经影像学检查,50%~60%的NF1儿童具有PN<sup>[31]</sup>。PN是一种良性神经鞘肿瘤,任何外周神经均有可能发生,包括颌面部神经。面部PN多具有侵袭性和破坏性,可能影响颅内结构<sup>[32]</sup>。对儿童患者来说,60%的有症状PN出现在头颈部,并且大多沿三叉神经分布<sup>[33]</sup>。这些PN很少出血及威胁生命,多表现为疼痛和/或功能障碍,但它们有转化为恶性周围神经鞘瘤的可能性,而后者是致死的主要原因之一<sup>[31]</sup>。PN的生长与儿童体格的生长发育相关,在幼儿时期增长迅速,直至青春期趋于稳定<sup>[31]</sup>。尽管面部PN无位置偏好,但因眼眶毗邻结构特殊,眶-眶周的丛状神经纤维瘤(orbital/peri-orbital plexiform neurofibroma,

OPPN) 多需治疗<sup>[32]</sup>。

**1.4.2 治疗方式** 对于OPPN, 要求进行眼科、神经外科、整形科、肿瘤科等多学科综合评估治疗, 结合患儿年龄、临床症状、肿瘤状态等仔细选择治疗方式, 以最大获益和最小风险为出发点, 以改善症状和预防合并症为目的<sup>[31]</sup>。因OPPN的复杂性, 目前尚未有具体的治疗方案。无症状或增长缓慢的OPPN无需治疗, 但仍需密切观察, 连续眼科检查和颅脑MRI评估十分必要。特别是幼儿, 肿瘤迅速进展的可能性较高, 故更应提高监测频率<sup>[31]</sup>。不断增长或症状明显的OPPN需要考虑治疗, 手术是第一选择<sup>[31]</sup>。但是, 由于肿瘤侵及神经, 所以很难做到完全切除, 能实现的手术病例仅有15%<sup>[34]</sup>。若采用部分切除, 肿瘤又极易复发, 且残余肿瘤也会继续进展<sup>[35]</sup>。综上所述, 手术多适用于肿瘤稳定的儿童。放疗和化疗效果甚微, 且均可能导致恶性肿瘤, 不推荐使用<sup>[35]</sup>。靶向药物的开发是治疗OPPN的希望。西罗莫斯、替匹法尼、聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b等药物曾进行临床试验以控制PN生长, 但效果皆不显著<sup>[35]</sup>。令人深受鼓舞的是, GROSS等<sup>[36]</sup>对司美替尼进行了II期试验, 50例PN儿童连续使用司美替尼, 其中70%病情明显改善, 肿瘤体积减少 $\geq 20\%$ , 结果表明司美替尼能显著缓解肿瘤症状。该试验推动司美替尼被批准用于2岁以上、有症状且无法手术的PN儿童<sup>[36]</sup>。部分PN儿童在使用了该药后, 不仅肿瘤缩小, 还出现脊柱侧弯减轻、牛奶咖啡斑变淡等积极效应<sup>[37]</sup>。司美替尼的出现, 让OPPN的治疗有了转机。尽管如此, 该药对儿童的长期影响尚不确定, 还需进一步关注。

## 2 高级别肿瘤治疗进展

### 2.1 临床和流行病学特点

NF1合并儿童原发性高级别肿瘤的情况罕见, 多因原发低级别肿瘤采用放疗而继发<sup>[4]</sup>。实际上, 高级别胶质瘤仅发生在1%的NF1患儿中, 由于病例很少所以关于此类研究也较少<sup>[38]</sup>。有研究<sup>[23]</sup>表明, 多数进行性发展为高级别肿瘤的组织类型不是PA, 而是其他更具侵袭性的星形细胞瘤。所有高级别胶质瘤组织类型都可能与NF1合并发生, 包括间变多形性黄色星形细胞瘤(III级)、胶质母细胞瘤(IV级)及其他类型<sup>[3]</sup>。颅内的任何位置都有可能出现高级别

胶质瘤, 但丘脑发生高级别肿瘤或高级别转化的可能性更高<sup>[23]</sup>。已报道的高级别组织类型包括髓母细胞瘤(IV级)及其他类型<sup>[39]</sup>。

### 2.2 治疗方式

高级别颅内肿瘤多采用手术、放疗和化疗结合的治疗方式, 其中手术切除是处理可切除肿瘤的第一步。

**2.2.1 高级别胶质瘤** 脑干位置的高级别胶质瘤可采用手术切除后再进行和/或放疗的方式处理<sup>[40]</sup>。弥漫性内源性脑桥胶质瘤(diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG)发生在脑桥, 是儿童脑干肿瘤最常见的一种。因其弥漫生长, 通常单用放疗姑息处理<sup>[41]</sup>。尽管已有单用化疗及放化疗联合的方案用于治疗DIPG, 但均未带来比单用放疗更大的益处<sup>[41]</sup>。目前新的治疗方式正在不断挖掘, 其中包括病毒疗法在内的基因治疗开始进入人们视野。病毒疗法利用病毒增加患者对肿瘤细胞的免疫能力, 从而实现抗肿瘤的目的。MARTINEZ-VELEZ等<sup>[40]</sup>先后在小鼠模型上进行了变体溶瘤腺病毒( $\delta$ -24-Arg-Gly-Asp,  $\delta$ -24-RGD)单用疗法和联合放疗的方法, 表明 $\delta$ -24-RGD能有效控制DIPG, 联合放疗效果更佳。脑干以外的高级别胶质瘤可采用手术切除联合放疗的方式处理。肿瘤切除范围越大, 肿瘤级别越低, 预后越好<sup>[42]</sup>。尽管已进行多种化疗药物的临床试验, 但并未发现有明显改善高级别胶质瘤患者结局的药物。幸运的是, 溶瘤性单纯疱疹病毒1型(herpes simplex virus type 1, HSV-1) G207免疫病毒疗法似乎可用以治疗小儿高级别胶质瘤。一项I期临床试验<sup>[43]</sup>的结果表明, 12例患儿中有11例对此疗法产生了影像学、病理学或临床反应, 总生存期达12.2个月(未经治疗者总生存期为5.6个月), 这为高级别胶质瘤的治疗带来了转机。

**2.2.2 颅内其他高级别肿瘤** NF1儿童合并其他高级别肿瘤的情况十分罕见, NF1是否与这些肿瘤的发生相关也暂无定论。若个别NF1儿童出现了如髓母细胞瘤等恶性肿瘤, 可视其情况主要针对该恶性肿瘤进行处理, 处理方式同非NF1儿童。多数高级别肿瘤需先进行最大程度的切除手术, 再联合进行放疗和化疗; 生殖细胞肿瘤激素异常, 故还需联合激素治疗。靶向治疗和免疫治疗是新兴的治疗方式, 但目前疗效有限<sup>[44]</sup>。

### 3 类似肿瘤病变治疗进展

#### 3.1 临床和流行病学特点

对于70%的NF1儿童,通过T2加权MRI能在基底节区、丘脑、脑干等颅脑部位发现高信号强度病变;该病变是NF1中最常见的神经影像学异常,是一种类似肿瘤的病变,被称为不明明亮物体(unidentified bright object, UBO)或信号强度的焦点区域(focal areas of signal intensity, FASI)<sup>[45-46]</sup>。因为UBO能显示脑干部位的T2高信号病变,所以很难将它与BSG区分开来。然而,BSG除了在T2加权的MRI上显示高信号外,还会有脑干扩张的表现,这是两者的鉴别点之一<sup>[46]</sup>。实际上,UBO并非肿瘤,无占位效应,通常不随造影剂的使用而增强<sup>[45]</sup>。尽管UBO的性质还未确定,但它可能是一种空泡或海绵性病变的说法越来越被认可<sup>[47]</sup>。

#### 3.2 治疗方式

关于UBO需不需要治疗的问题有所争议。FERRAZ-FILHO等<sup>[48]</sup>对27例颅脑MRI显示UBO的NF1患者进行统计分析,发现患病前期UBO有数量增多和体积增大的趋势,在青春期后UBO可减小或消失。该研究者通过联合扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)的MRI发现UBO的存在会导致平均各向异性分数(fractional anisotropy, FA)减少,证实了UBO能引起微观结构损害<sup>[48]</sup>。PILLAY-SMILEY等<sup>[47]</sup>通过评估在小儿脑肿瘤联盟(pediatric brain tumor consortium, PBTC)-029B II期试验中接受司美替尼治疗的NF1儿童的UBO变化,证实司美替尼对UBO无缩小作用。目前尚未发现有能缩小UBO的药物。总而言之,UBO无占位效应,也不明显侵犯周围组织,除了部分位于丘脑的UBO可能对神经心理有影响外,多数UBO无任何临床表现,故无需治疗,仅需观察随访即可<sup>[47]</sup>。

### 4 结语

NF1儿童合并颅内肿瘤性病变的情况并不罕见,

对这些病变的治疗也一直是研究热点。首先需根据NF1儿童的临床症状、影像学表现和病变组织学类型综合分析:若怀疑病变为UBO或低级别肿瘤,几乎没有临床症状,则只需随访观察;若症状明显、肿瘤进展或原发高级别肿瘤,则应考虑治疗。手术对于肿瘤的占位效应有较好的针对性,对局灶可切除的肿瘤可行完全切除术或减瘤术;但该方式毕竟是侵入性操作,可能存在相关严重并发症,要求临床医师必须慎重选择。化疗是OPG的首选治疗方式,临床上常用卡铂联合长春新碱,需密切观察处理患儿化疗后的不良反应。部分低级别BSG和高级别脑肿瘤可考虑手术、放疗、化疗结合的方式。靶向治疗是治疗这些肿瘤性病变的新兴方式,在未来可能成为治疗NF1的主流手段。近几年来,MEK1/MEK2抑制剂、mTOR抑制剂、抗血管内皮生长因子剂和基因治疗的研究飞速进展,已有不少临床试验证实靶向治疗具有不错的效果,为治疗儿童NF1颅内肿瘤带来了希望。探索NF1肿瘤性病变的发病机制对于指导靶向治疗的方向具有极其重要的作用,有助于发现相关信号通路或潜在治疗靶点,而后者可能使NF1的治疗迈入一个新纪元。

NF1的治疗方式虽然不尽相同,但尽可能提高患儿生活质量的目标是一致的。目前尚需更多更全面的临床数据总结出更完善的治疗方案,这需要患者及家属和临床医师的共同努力。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

本研究不存在利益冲突。

All authors disclose no conflict of interests.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

刘美伶、王晓强参与文章总体设计,刘美伶负责撰写和修改论文,周亚兵、王晓强指导写作。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The review was generally designed by LIU Meiling and WANG Xiaoqiang. The manuscript was drafted and revised by LIU Meiling. Relevant writing suggestion was given by ZHOU Yabing and WANG Xiaoqiang. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-11-13
- Accepted: 2024-01-11
- Published online: 2024-03-28

## 参·考·文·献

- [1] KRESAK J L, WALSH M. Neurofibromatosis: a review of NF1, NF2, and schwannomatosis[J]. *J Pediatr Genet*, 2016, 5(2): 98-104.
- [2] GUTMANN D H, FERNER R E, LISTERNICK R H, et al. Neurofibromatosis type 1[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17004.
- [3] NIX J S, BLAKELEY J, RODRIGUEZ F J. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 139(4): 625-641.
- [4] FARAZDAGHI M K, KATOWITZ W R, AVERY R A. Current treatment of optic nerve gliomas[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019, 30(5): 356-363.
- [5] DAL BELLO S, MARTINUZZI D, TERESHKO Y, et al. The present and future of optic pathway glioma therapy[J]. *Cells*, 2023, 12(19): 2380.
- [6] SHAMJI M F, BENOIT B G. Syndromic and sporadic pediatric optic pathway gliomas: review of clinical and histopathological differences and treatment implications[J]. *Neurosurg Focus*, 2007, 23(5): E3.
- [7] TAYLOR T, JASPAN T, MILANO G, et al. Radiological classification of optic pathway gliomas: experience of a modified functional classification system[J]. *Br J Radiol*, 2008, 81(970): 761-766.
- [8] KELLY J P, WEISS A H. Detection of tumor progression in optic pathway glioma with and without neurofibromatosis type 1[J]. *Neuro-oncology*, 2013, 15(11): 1560-1567.
- [9] PACKER R J, ATER J, ALLEN J, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas[J]. *J Neurosurg*, 1997, 86(5): 747-754.
- [10] FUSS M, HUG E B, SCHAEFER R A, et al. Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45(5): 1117-1126.
- [11] 周勇, 赵曜. 视神经胶质瘤的诊断与治疗[J]. *河北医学*, 2003, 9(3): 248-250.  
ZHOU Y, ZHAO Y. Diagnosis and treatment of the optic nerve glioma [J]. *Hebei Medicine*, 2003, 9(3): 248-250.
- [12] COONEY T, YEO K K, KLINE C, et al. Neuro-Oncology Practice Clinical Debate: targeted therapy vs conventional chemotherapy in pediatric low-grade glioma[J]. *Neurooncol Pract*, 2020, 7(1): 4-10.
- [13] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [14] FANGUSARO J, ONAR-THOMAS A, POUSSAINT T Y, 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.
- [15] YAMASAKI F, TAKANO M, YONEZAWA U, et al. Bevacizumab for optic pathway glioma with worsening visual field in absence of imaging progression: 2 case reports and literature review[J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36(3): 635-639.
- [16] HUA H, KONG Q B, ZHANG H Y, et al. Targeting mTOR for cancer therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 71.
- [17] WILSON B N, JOHN A M, HANDLER M Z, et al. Neurofibromatosis type 1: new developments in genetics and treatment[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 84(6): 1667-1676.
- [18] COSTA A A, GUTMANN D H. Brain tumors in neurofibromatosis type 1[J]. *Neurooncol Adv*, 2019, 1(1): vdz040.
- [19] GUILLAMO J S, CRÉANGE A, KALIFA C, et al. Prognostic factors of CNS tumours in neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients[J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 1): 152-160.
- [20] BILANIUK L T, MOLLOY P T, ZIMMERMAN R A, et al. Neurofibromatosis type 1: brain stem tumours[J]. *Neuroradiology*, 1997, 39(9): 642-653.
- [21] LIU Z Y, FENG S S, LI J, et al. The survival benefits of surgical resection and adjuvant therapy for patients with brainstem glioma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 566972.
- [22] GAGLIARDI F, DE DOMENICO P, SNIDER S, et al.  $\gamma$  knife radiosurgery as primary treatment of low-grade brainstem gliomas: a systematic review and metanalysis of current evidence and predictive factors[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 168: 103508.
- [23] BYRNE S, CONNOR S, LASCELLES K, et al. Clinical presentation and prognostic indicators in 100 adults and children with neurofibromatosis 1 associated non-optic pathway brain gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2017, 133(3): 609-614.
- [24] Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual S I, Víaño J, et al. Posterior fossa tumors in children with neurofibromatosis type 1 (NF1) [J]. *Childs Nerv Syst*, 2010, 26(11): 1599-1603.
- [25] SAIT S F, GIANTINI-LARSEN A M, TRINGALE K R, et al. Treatment of pediatric low-grade gliomas[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23(4): 185-199.
- [26] WISOFF J H, SANFORD R A, HEIER L A, et al. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group[J]. *Neurosurgery*, 2011, 68(6): 1548-1554;discussion 1554-1555.
- [27] SIEVERT A J, FISHER M J. Pediatric low-grade gliomas[J]. *J Child Neurol*, 2009, 24(11): 1397-1408.
- [28] FISHER B J, BAUMAN G S, LEIGHTON C E, et al. Low-grade gliomas in children: tumor volume response to radiation[J]. *Neurosurg Focus*, 1998, 4(4): e5.
- [29] WANG T J C, MEHTA M P. Low-grade glioma radiotherapy treatment and trials[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(1): 111-118.
- [30] CAMPAGNE O, YEO K K, FANGUSARO J, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selumetinib[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(3): 283-303.
- [31] FISHER M J, BLAKELEY J O, WEISS B D, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas[J]. *Neuro-oncology*, 2022, 24(11): 1827-1844.
- [32] FRIEDRICH R E, MODEMANN M. Neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas of the face and adjacent head regions: topography of lesions and surgical treatment data of 179 patients[J]. *J Maxillofac Oral Surg*, 2023, 22(3): 511-524.
- [33] NGUYEN R, KLUWE L, FUENSTERER C, et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(4): 652-655. e2.
- [34] NEEDLE M N, CNAAN A, DATTILO J, et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994[J]. *J Pediatr*, 1997, 131(5): 678-682.
- [35] AVERY R A, KATOWITZ J A, FISHER M J, et al. Orbital/periorbital plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: multidisciplinary recommendations for care[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(1): 123-132.
- [36] GROSS A M, WOLTERS P L, DOMBI E, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(15): 1430-1442.
- [37] 李帮涛, 张格, 庞启明, 等. 司美替尼治疗儿童1型神经纤维瘤病1例[J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(10): 938-940.  
LI B T, ZHANG G, PANG Q M, et al. Selumetinib in the treatment of type 1 neurofibromatosis in a child [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2023, 61(10): 938-940.
- [38] WIMMER K, ROSENBAUM T, MESSIAEN L. Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1[J]. *Clin Genet*, 2017, 91(4): 507-519.
- [39] RANALLI M, BONI A, CAROLEO A M, et al. Molecular characterization of medulloblastoma in a patient with neurofibromatosis type 1: case report and literature review[J]. *Diagnostics*, 2021,

- 11(4): 647.
- [40] MARTINEZ-VELEZ N, MARIGIL M, GARCÍA-MOURE M, et al.  $\delta$ -24-RGD combined with radiotherapy exerts a potent antitumor effect in diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric high grade glioma models[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7(1): 64.
- [41] POLLACK I F, AGNIHOTRI S, BRONISCHER A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2019, 23(3): 261-273.
- [42] POLLACK I F, BOYETT J M, YATES A J, et al. The influence of central review on outcome associations in childhood malignant gliomas: results from the CCG-945 experience[J]. *Neuro Oncol*, 2003, 5(3): 197-207.
- [43] FRIEDMAN G K, JOHNSTON J M, BAG A K, et al. Oncolytic HSV-1 G207 immunovirotherapy for pediatric high-grade gliomas [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(17): 1613-1622.
- [44] WANG L M, ENGLANDER Z K, MILLER M L, et al. Malignant glioma[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1405: 1-30.
- [45] DIMARIO F J Jr, RAMSBY G, GREENSTEIN R, et al. Neurofibromatosis type 1: magnetic resonance imaging findings[J]. *J Child Neurol*, 1993, 8(1): 32-39.
- [46] LOPES FERRAZ FILHO J R, MUNIS M P, SOARES SOUZA A, et al. Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1[J]. *Pediatr Radiol*, 2008, 38(3): 305-310.
- [47] PILLAY-SMILEY N, LEACH J, LANE A, et al. Evaluating focal areas of signal intensity (FASI) in children with neurofibromatosis type-1 (NF1) treated with selumetinib on pediatric brain tumor consortium (PBTC)-029B[J]. *Cancers*, 2023, 15(7): 2109.
- [48] FERRAZ-FILHO J R L, JOSÉ DA ROCHA A, MUNIZ M P, et al. Unidentified bright objects in neurofibromatosis type 1: conventional MRI in the follow-up and correlation of microstructural lesions on diffusion tensor images[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(1): 42-47.

[本文编辑] 崔黎明

## 学术快讯

### *Nature Medicine* 以封面文章发表上海交通大学医学院附属瑞金医院胰腺癌最新研究进展

2024年3月出版的国际知名医学期刊《自然医学》(*Nature Medicine*)以封面文章发表了上海交通大学医学院附属瑞金医院胰腺癌最新研究进展。该研究采用多组学方法,对有3年以上随访资料的191例患者的蛋白质组学和转录组测序,成功构建了基于蛋白组学的胰腺癌预后预测模型;发现了2个重要的蛋白标志物(NDUFB8和CEMP2)能准确预测化疗的敏感性;研究结果通过免疫组织化学染色在国内外3个外部队列中得到了独立验证,显示出强大的临床适用性。该研究在全球范围内首次筛选出预测胰腺癌化疗敏感性的蛋白标志物,成功回答了目前胰腺癌治疗领域的两个瓶颈问题(谁对化疗敏感、对什么化疗药物敏感)之一,使得对化疗敏感的胰腺癌患者在术前行新辅助化疗从而获得长期生存成为可能。