

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.12.008

论著 · 临床研究

贝伐珠单抗治疗儿童视路胶质瘤的疗效分析

武万水¹ 刘晶晶¹ 孙艳玲¹ 杜淑旭¹ 李春德² 李苗¹
任思其¹ 张金¹ 龚小军¹ 孙黎明¹

(1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院儿科, 北京 100038;
2. 首都医科大学附属北京天坛医院小儿神经外科, 北京 100050)

[摘要] **目的** 分析贝伐珠单抗治疗儿童视路胶质瘤(OPG)的效果,为儿童OPG的治疗探索新方向。**方法** 回顾性分析术后化疗的OPG患儿30例,根据是否加用贝伐珠单抗分为传统化疗组(卡铂、长春新碱、依托泊苷, $n=12$)和联合化疗组(贝伐珠单抗、卡铂、长春新碱、依托泊苷, $n=18$)。随访至化疗后6个月,比较两组患儿化疗前后的视力、肿瘤大小及化疗期间出现的不良反应。**结果** 联合化疗组肿瘤缩小患儿比例高于传统化疗组($P<0.05$)。两组视力好转率、不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。两组均无化疗相关的死亡病例。**结论** 贝伐珠单抗联合传统化疗可有效使肿瘤体积缩小,且与传统化疗相比,化疗的不良反应并不增加,可作为儿童OPG新的治疗方向。**[中国当代儿科杂志, 2019, 21(12): 1193-1197]**

[关键词] 视路胶质瘤; 贝伐珠单抗; 传统化疗; 肿瘤体积; 儿童

Effect of bevacizumab in treatment of children with optic pathway glioma

WU Wan-Shui, LIU Jing-Jing, SUN Yan-Ling, DU Shu-Xu, LI Chun-De, LI Miao, REN Si-Qi, ZHANG Jin, GONG Xiao-Jun, SUN Li-Ming. Department of Pediatrics, Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China (Sun L-M, Email: sunlm@bjsjth.cn)

Abstract: Objective To investigate the effect of bevacizumab in the treatment of children with optic pathway glioma (OPG). **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 30 children with OPG who underwent chemotherapy. According to whether bevacizumab was used, they were divided into conventional chemotherapy (carboplatin, vincristine and etoposide) group with 12 children and combined chemotherapy (bevacizumab, carboplatin, vincristine and etoposide) group with 18 children. The children were followed up to 6 months after chemotherapy, and the two groups were compared in terms of visual acuity and tumor size before and after chemotherapy and adverse reactions during chemotherapy. **Results** The combined chemotherapy group had a significantly higher proportion of children achieving tumor regression than the conventional chemotherapy group ($P<0.05$), while there were no significant differences between the two groups in the proportion of children with improved visual acuity or adverse reactions ($P>0.05$). No chemotherapy-related death was observed in either group. **Conclusions** Bevacizumab combined with conventional chemotherapy can effectively reduce tumor size. Compared with conventional chemotherapy, such combination does not increase adverse reactions and can thus become a new direction for the treatment of OPG in children. **[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(12): 1193-1197]**

Key words: Optic pathway glioma; Bevacizumab; Conventional chemotherapy; Tumor size; Child

儿童视路胶质瘤(optic pathway glioma, OPG)是起源于视神经、视交叉、视束或下丘脑的低级别星形细胞瘤,严重影响患儿的视力及内分泌功能,占儿童脑肿瘤的3%~5%^[1]。典型OPG主要表

现为视力下降、色觉障碍、视野缺损、眼球震颤等,若肿瘤较大还会出现斜视及眼球突出^[2]。放疗由于具有长期潜在毒性,如放疗相关的认知功能障碍、内分泌异常等^[3],不作为儿童OPG,尤其是5岁

[收稿日期] 2019-07-30; **[接受日期]** 2019-09-27

[基金项目] 北京市医院管理局儿科学科协同发展中心儿科专项(XTYB201816)。

[作者简介] 武万水,男,硕士,副主任医师。

[通信作者] 孙黎明,女,主任医师。Email: sunlm@bjsjth.cn。

以下儿童治疗的首选。由于缺乏特异性靶向药物^[4]，目前 OPG 的化疗主要采用卡铂联合长春新碱^[5]。Avery 等^[6]报道，贝伐珠单抗联合卡铂、长春新碱治疗 4 例视力消失、视野缺损的 OPG 患儿，其视力、视野均得到显著改善，为治疗儿童 OPG 提供新的可能。国内尚未见贝伐珠单抗治疗儿童 OPG 的相关报道。本研究回顾性分析贝伐珠单抗治疗儿童 OPG 的疗效及不良反应。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2014 年 8 月至 2018 年 8 月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的 OPG 化疗患儿 30 例

作为研究对象。所有患儿术后均未行放疗。化疗前均行常规检查并满足以下条件：（1）血常规：白细胞 $>4.0 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞 $>2.0 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $>100 g/L$ ，血小板 $>100 \times 10^9/L$ ；（2）生化检查：丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶均低于正常值上限的 1.5 倍，心肌酶谱无异常；（3）所有患儿首次化疗前均经超声心动图及腹部超声检查为正常。

根据化疗是否加用贝伐珠单抗分为传统化疗组（卡铂、长春新碱、依托泊苷， $n=12$ ）和联合化疗组（贝伐珠单抗、卡铂、长春新碱、依托泊苷， $n=18$ ），两组之间性别、年龄、肿瘤部位、切除范围及病理类型差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

项目	传统化疗组 ($n=12$)	联合化疗组 ($n=18$)	Z/χ^2 值	P 值
性别 [例 (%)]				
男	6(50)	7(39)	0.362	0.547
女	6(50)	11(61)		
年龄 [中位数 (范围), 岁]	3.9(0.9~13.7)	3.2(0.3~8.0)	-0.762	0.446
肿瘤部位 [例 (%)]				
鞍区	7(58)	9(50)	0.399	0.940
鞍上	2(17)	4(22)		
三脑室	1(8)	1(6)		
多发占位	2(17)	4(22)		
切除范围 [例 (%)]				
部分切除	6(50)	10(56)	0.234	0.890
全切	1(8)	2(11)		
大部分切除	5(42)	6(33)		
病理类型 [例 (%)]				
毛细胞性星形细胞瘤	7(58)	10(56)	0.690	0.708
毛黏液型星形细胞瘤	5(42)	7(39)		
少突星形细胞瘤	0(0)	1(6)		

1.2 治疗方案

OPG 患儿化疗方案如下：（1）体重 $\geq 10 kg$ ：卡铂（伯尔定） $550 mg/m^2$ （第 1 天）、长春新碱 $1.5 mg/m^2$ ，最大 $2 mg$ （第 1、8、15 天）、依托泊苷 $100 mg/m^2$ （第 1~3 天）；（2）体重 $<10 kg$ ：卡铂（伯尔定） $18 mg/kg$ （第 1 天）、长春新碱 $0.05 mg/kg$ （第 1、8、15 天）、依托泊苷 $4 mg/kg$ （第 1~3 天）。均为每 3 周化疗 1 次，第

5 次化疗及以后无依托泊苷。第 5 次化疗后，2 次化疗之间间隔 4 周，完成第 7 次、第 10 次化疗后行全脑 MRI 评价疗效。若第 3 次化疗结束后复查全脑 MRI 肿瘤增大或无明显变化或患儿临床症状无改善，加用贝伐珠单抗联合化疗（贝伐珠单抗， $5\sim 10 mg/kg$ ，每 2 周 1 次）。合并有内分泌功能异常患儿，采用药物替代治疗。

1.3 疗效评价及不良反应

所有 OPG 患儿化疗后均随访 6 个月, 随访内容包括: 患儿临床表现、视力及全脑 MRI^[6]。按照美国儿童肿瘤协作组 (Children's Oncology Group, COG) 肿瘤评价标准^[7]: 全脑 MRI 检查结果显示肿瘤信号完全消失为完全缓解 (complete relieve, CR), 肿瘤病灶减少 $\geq 50\%$ 为部分缓解 (partial relieve, PR), 肿瘤减小或者增大 $0 \sim <25\%$ 为疾病稳定 (stable disease, SD), 肿瘤增大 $\geq 25\%$ 或者出现明显肿瘤继发的神经系统后遗症为疾病进展 (progression disease, PD)。视力好转定义为^[8]: (1) 能配合视力检查的患儿视力测试提示视力好转; (2) 不能配合视力检查的患儿由无光感到有光感、可追视或者明显观察到视力提升。经治疗后无视力无明显好转或下降为视力稳定。按照美国国家癌症研究所的不良事件通用术语记录患儿的不良反应^[9]。根据 WHO 抗癌药物急性及亚急性毒性反应分级标准^[10], 骨髓抑制分为 4 级, 见表 2。其中 I 期、II 期为轻度骨髓抑制, III 期、IV 期为重度骨髓抑制。

表 2 化疗后骨髓抑制分级标准

指标	I 期	II 期	III 期	IV 期
血红蛋白 (g/L)	95~109	80~94	65~79	<65
白细胞 ($\times 10^9/L$)	3.0~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	<1.0
中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5
血小板 ($\times 10^9/L$)	75~99	50~74	25~49	<25

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。非正态分布计量资料用中位数 (范围) 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用例数和百分比 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组视力及肿瘤大小比较

联合化疗组肿瘤缩小患儿比例高于传统化疗组, 差异有统计学意义 (P<0.05), 两组视力改变差异无统计学意义 (P>0.05), 见表 3。

表 3 化疗后两组之间视力及肿瘤大小的比较 [例 (%)]

组别	例数	视力			肿瘤大小		
		好转	稳定	下降	缩小	稳定	增大
传统化疗组	12	2(16)	5(42)	5(42)	2(17)	9(75)	1(8)
联合化疗组	18	4(22)	10(56)	4(22)	12(67)	5(28)	1(6)
χ^2 值			1.296			7.381	
P 值			0.523			0.018	

2.2 两组不良反应比较

传统化疗组及联合化疗组治疗过程中均出现不同程度的骨髓抑制、恶心、呕吐、腹痛等不良反应, 均无化疗相关的听力下降及死亡。两组间不良反应的发生率差异无统计学意义 (P>0.05), 见表 4。

表 4 传统化疗组与联合化疗组不良反应比较 [例 (%)]

不良反应	传统化疗组 (n=12)	联合化疗组 (n=18)	χ^2 值	P 值
轻度骨髓抑制	6(50)	11(61)	0.362	0.547
重度骨髓抑制	4(33)	6(33)	0.000	1.000
恶心	4(33)	8(44)	0.370	0.543
呕吐	2(17)	3(17)	0.000	1.000
腹痛	2(17)	2(11)	0.192	0.661

3 讨论

儿童 OPG 属于低级别胶质瘤 (low-grade gliomas, LGG) 的一种, 目前治疗手段包括手术、放疗、化疗。由于放疗可引起认知功能障碍、内分泌异常、听力损伤、继发第二肿瘤等明显不良反应^[3], 因此, 化疗在儿童 OPG 的治疗中的地位越来越突出。

基于对化疗效果及化疗不良反应的研究, 目前国际上首选卡铂联合长春新碱作为儿童 OPG 的一线治疗方案, 2 年无进展生存 (progression-free survival, PFS) 率达 75%, 3 年 PFS 率达 68%^[11-12]。Packer 等^[12]对 274 例 LGG 患儿进行随机对照研究, 采用卡铂联合长春新碱治疗的患儿 5 年无事件生

存(event-free survival, EFS)率及总体生存(overall survival, OS)率均低于甲基苄肼、洛莫司汀、长春新碱、疏鸟嘌呤联合治疗组,但后者毒副作用也显著高于前者。因此考虑到毒副作用,目前仍以卡铂联合长春新碱治疗作为LGG的基础化疗方案。Moreno等^[13]进行一项Meta分析发现,在230例OPG患儿中,174例合并视力下降,其中经过化疗后视力改善25例(14.4%),稳定82例(47.1%),下降67例(38.5%)。本研究30例患儿中,视力好转6例(20%),稳定15例(50%),下降9例(30%),较Moreno等^[13]研究的治疗转归好,可能与本研究样本量少、加用贝伐珠单抗及随访时间较短有关。

长春新碱是一种长春花生物碱,通过抑制细胞微管的形成,在细胞有丝分裂中期抑制纺锤丝的形成从而阻止有丝分裂或诱导细胞凋亡^[14]。长春新碱主要引起神经系统毒性、外周神经症状,包括外周神经炎、自主神经功能障碍等,运动神经及感觉神经也可受累及,神经毒性症状在化疗结束后可持续存在,但在化疗终止后可逐渐消失^[15]。卡铂为细胞周期非特异性抗肿瘤药,主要引起DNA链间交叉联结合而影响其合成,以抑制癌细胞,但卡铂容易引起过敏反应。有研究显示,频繁使用卡铂可增加儿童过敏风险^[16]。本研究中,未见患儿出现外周神经炎、自主神经功能障碍及听力损伤等不良反应。Rosca等^[17]对卡铂(700 mg/m²)联合长春新碱(51 mg/m²)化疗的神经毒性进行研究发现,神经毒性主要表现为下肢无力、下肢疼痛、腱反射消失、双眼睑下垂等,且神经毒性反应在治疗的维持期出现,而在诱导期(3个周期)内未见。本研究中患儿均未出现上述神经毒性反应,可能与本研究病例中长春新碱剂量较小有关。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在肿瘤生长中十分重要,一旦肿瘤某处血管生成,则快速生长,进而播散转移,而VEGF-A的促血管活性最强^[18]。贝伐珠单抗是一种重组人源性IgG1单克隆抗体,能够特异性地与VEGF-A结合,阻断VEGF介导的下游信号通路^[19],从而抑制其生物学活性。本研究中,联合化疗组较传统化疗组肿瘤缩小患儿比例更高,提示联合化疗组治疗效果优于传统化疗组。Chinot等^[20]在使用贝伐珠单抗联合治疗脑胶质瘤的研究中发现,联合贝伐珠单抗组较未联合应用组PFS提高4.4个

月。Diaz等^[21]对多项关于贝伐珠单抗治疗脑胶质瘤的研究综合分析时发现,联合贝伐珠单抗治疗脑胶质瘤时,对于延长PFS的获益时间约在4个月左右。Avery等^[6]对4例OPG患儿采用贝伐珠单抗进行治疗(10 mg/kg,每2~3周1次),4例患儿的视力、视野均有明显改善,其中3例患儿单眼或双眼的视力或视野均得到完全恢复,本研究结论与之一致。

本研究对贝伐珠单抗联合治疗儿童OPG的疗效进行探讨,结果提示在儿童OPG的治疗中,加用贝伐珠单抗效果较好,更能有效促使肿瘤缩小,且与传统化疗比较其不良反应并无增加,提示传统化疗中加用贝伐珠单抗可作为儿童OPG治疗的一个新方向。但本研究病例随访时间较短,样本量较少,无法对远期生存率进行预判,后续需要更进一步的全面研究。

[参 考 文 献]

- [1] Jahraus CD, Tarbell NJ. Optic pathway gliomas[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 46(5): 586-596.
- [2] Avery RA, Fisher MJ, Liu GT. Optic pathway gliomas[J]. *J Neuroophthalmol*, 2011, 31(3): 269-278.
- [3] Dodgshun AJ, Maixner WJ, Heath JA, et al. Single agent carboplatin for pediatric low-grade glioma: a retrospective analysis shows equivalent efficacy to multiagent chemotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(2): 481-488.
- [4] 刘玉含, 田永吉. 儿童视路胶质瘤的诊疗现状[J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(4): 416-419.
- [5] Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM, et al. Phase II weekly vinblastine for chemotherapy-naïve children with progressive low-grade glioma: a canadian pediatric brain tumor consortium study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(29): 3537-3543.
- [6] Avery RA, Hwang EI, Jakacki RI, et al. Marked recovery of vision in children with optic pathway gliomas treated with bevacizumab[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(1): 111-114.
- [7] Aguilera D, Mazewski C, Fangusaro J, et al. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience[J]. *Childs Nerv Syst*, 2013, 29(4): 589-596.
- [8] 张祎年, 黄文彪, 李娟, 等. 影响鞍区脑膜瘤患者术后视力的相关因素分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2015, 31(11): 1112-1117.
- [9] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 995.
- [10] Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB, et al. Cognitive interviewing of the US national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE)[J]. *Qual Life Res*, 2014, 23(1): 257-269.
- [11] Bergthold G, Bandopadhyay P, Bi WL, et al. Pediatric low-grade gliomas: how modern biology reshapes the clinical

- field[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1845(2): 294-307.
- [12] Packer RJ, 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.
- [13] Moreno L, Bautista F, Ashley S, et al. Does chemotherapy affect the visual outcome in children with optic pathway glioma? A systematic review of the evidence[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(12): 2253-2259.
- [14] Bradfield SM, Sandler E, Geller T, et al. Glutamic acid not beneficial for the prevention of vincristine neurotoxicity in children with cancer[J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(6): 1004-1010.
- [15] van de Velde ME, Kaspers GL, Abbink FCH, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: a systematic review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 114: 114-130.
- [16] Yu DY, Dahl GV, Shames RS, et al. Weekly dosing of carboplatin increases risk of allergy in children[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2001, 23(6): 349-352.
- [17] 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.
- [18] Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, et al. Angiogenesis in brain tumours[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(8): 610-622.
- [19] Tamura R, Tanaka T, Miyake K, et al. Bevacizumab for malignant gliomas: current indications, mechanisms of action and resistance, and markers of response[J]. Brain Tumor Pathol, 2017, 34(2): 62-77.
- [20] Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma[J]. N Engl J Med, 2014, 370(8): 709-722.
- [21] Diaz RJ, Ali S, Qadir MG, et al. The role of bevacizumab in the treatment of glioblastoma[J]. J Neuro Oncol, 2017, 133(3): 455-467.

(本文编辑: 王颖)

· 消息 ·

2020年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威数据库美国MEDLINE/PubMed、美国《化学文摘》(CA)、美国EBSCO、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并获评2016中国国际影响力优秀学术期刊。2019年9月进入国家首批发布的临床医学领域高质量科技期刊目录, 这将推动同等水平的国内外期刊等效使用。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国外儿科动态、论著(临床研究、疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月15日出版, 向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价20元, 全年240元。邮发代号: 国内42-188; 国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统(www.zgddek.com), 免审稿费, 审稿周期2~4周。欲详细了解本刊, 请扫描下方二维码或微信公众平台二维码。网站提供免费全文下载。



杂志官方网址



微信公众平台

《中国当代儿科杂志》编辑部