

# 弥漫内生型脑干胶质瘤的治疗现状

单绍波

北京航空航天大学生物医学工程学院

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5440

**[摘要]** 弥漫内生型脑干胶质瘤(DIPG)是好发于儿童脑干部位的高度异质性脑肿瘤。此类肿瘤手术难度大且预后较差,常规化疗方案对肿瘤治疗无效,放疗同时无法延长患儿的有效生存期,因此患儿预后极差,有效生存期短。同时,由于脑干部位严密的血脑屏障的存在,很大程度上限制了药物治疗的效果。近年来随着对DIPG病理机制的深入研究以及新型给药方式的发展,针对DIPG的新兴疗法已取得了阶段性的进展。本文综述了包括DIPG的分子病理学改变、新型小分子药物以及新型给药方法等在内的DIPG研究现状,为提出改善DIPG患者预后治疗方案提供思路及参考。

**[关键词]** 弥漫内生型脑干胶质瘤;病理学改变;药物递送

中图分类号: R36 文献标识码: A

## Current Status of Treatment in Diffuse Intrinsic Brainstem Glioma

Shaobo Shan

School of Biomedical Engineering, Beijing University of Aeronautics and Astronautics

**[Abstract]** Diffuse intrinsic brainstem glioma (DIPG) is a highly heterogeneous brain tumor that occurs in the brainstem of children. Such tumors are difficult to operate and have poor prognosis. Conventional chemotherapy regimens are ineffective for tumor treatment, and radiotherapy cannot prolong the effective survival period of children. Therefore, the prognosis of children is extremely poor and the effective survival period is short. At the same time, due to the existence of the tight blood-brain barrier in the brainstem, the effect of drug therapy is largely limited. In recent years, with the in-depth research on the pathological mechanism of DIPG and the development of new drug delivery methods, the emerging therapies for DIPG have achieved staged progress. This paper reviews the current status of DIPG research including the molecular pathological changes of DIPG, new small-molecule drugs and new drug delivery methods, and provides ideas and references for improving the prognosis of DIPG patients.

**[Key words]** DIPG; pathological changes; drug delivery

弥漫内生型脑干胶质瘤(DIPG)是多见于儿童脑干部位的侵袭性中枢神经系统(CNS)肿瘤。患者病情进展迅速,由于目前仍然缺乏针对DIPG的有效治疗手段,患者中位生存期仅为9-12个月,5年生存率不足5%。DIPG多起源于桥脑腹侧,肿瘤细胞呈弥散性生长并与周围脑干组织分界不清。由于肿瘤占位效应及肿瘤对神经传导束及神经合团的破坏,导致患者出现诸如共济失调、颅神经麻痹、长束征和颅内高等典型的临床症状<sup>[1]</sup>。

随着目前多学科协同治疗的发展,DIPG患者预后有所改善,然而仍然缺乏对于DIPG患者的有效治愈方案。常规手术治疗是在保护正常脑组织的前提下最大限度的降低肿瘤负荷,从而延长患者的有效生存期。对于弥漫生长在脑干内部的DIPG肿瘤细胞,手术治疗也只能明确病理诊断而无法起到清除肿瘤的作用。立体定位放射治疗是为数不多的临床有效的治疗方法,一定程

度上可以减轻患者的临床症状,改善患者的神经功能<sup>[2]</sup>,然而却无法延长患者的有效生存期。

截止日前,仍然没有高效的化疗药物应用于DIPG的临床治疗,用以延长患者的生存期。近年来,随着对DIPG病理及发病机制的深入研究,针对DIPG发病机制的新兴化疗药物已取得了阶段性的进展,同时新型药物递送方式的开发进一步推进了DIPG的治疗进展。

### 1 DIPG分子病理学改变

DIPG主要的突变基因包括H3F3A、IDH1、TP53、PPM1D等。其中组蛋白H3第27位的赖氨酸被蛋氨酸取代(K27M)是最为重要的致病突变位点。伴有H3-K27M突变的DIPG患者中,由于PRC2甲基转移酶功能障碍,整个基因组甲基化水平降低。研究表明,尽管H3K27M患者整体基因组甲基化程度因PRC2功能受损而显著降

低,但在DIPG患者细胞中仍保留着部分PRC2的功能活性<sup>[3]</sup>。H3F3A-K27M突变主要见于儿童DIPG患者中,中位年龄10.8岁,伴有H3F3A突变的肿瘤患者对放射治疗的反应明显较差,肿瘤容易复发,且相对于伴有HIST1H3B突变的患者转移性复发的几率更高3。除了组蛋白H3突变外,DIPG还存在其他类型的突变。DIPG患者中ACVR1突变与H3基因突变同时存在的概率达20%-30%。这种突变导致骨形态发生蛋白信号通路表达上调。ACVR1突变在DIPG肿瘤发生中的作用尚不清楚。多达77%的DIPGs中存在有肿瘤抑制蛋白53(Tumor suppressor protein 53, TP53)的突变。酪氨酸激酶/Ras/磷脂酰肌醇-3受体通路的表达上调是DIPG中另一个重要的改变,其中血小板衍生生长因子受体A(PDGFR)表达增加尤其明显<sup>[4]</sup>。

镁依赖蛋白磷酸酶1(protein phosphatase magnesium-dependent1, PPM1D)突变通常与组蛋白H3突变(H3K27M)共存,而与TP53突变互斥。PPM1D具有灭活肿瘤抑制因子p53的功能,被定义为一种致癌的磷酸酶。已有研究表明,包括乳腺癌、卵巢癌、神经母细胞瘤在内的多种肿瘤细胞存在PPM1D基因的过表达。PPM1D通过去磷酸化检查点激酶(包括ATM、ATR和Chk1/2),起到DNA损伤反应(DNA damage response, DDR)的稳态调节因子的作用。此外,PPM1D在调控DNA修复中发挥着多种作用。已观察到PPM1D过表达负调控碱基切除修复和核苷酸切除修复。PPM1D也参与了DNA双链断裂修复的负调控,进而阻止其他修复因子补充到DNA损伤位点。

## 2 新型化疗药物

H3K27M突变是DIPG发病最为重要的基因突变,研究者针对这一突变不断深入探索肿瘤发生的细胞和分子机制,并希望找到针对H3K27M突变的有效治疗靶点。去乙酰化酶抑制剂作为表观遗传的修饰剂,有望成为治疗DIPG的药物。H3K27基因可被组蛋白去甲基化酶JMJD3和UTX去甲基化。研究表明,GSK-J4和JMJD3的抑制作用可体外选择性降低H3K27M突变的DIPG肿瘤细胞的生存能力,且效果呈现剂量依赖性。研究表明,组蛋白去乙酰酶抑制剂帕比司他(Panobinostat)在DIPG体外细胞系及原位异种移植小鼠模型中均显示出对肿瘤细胞的抑制作用。帕比司他与组蛋白去甲基酶抑制剂GSK-J4具有协同抑制DIPG肿瘤生长的作用<sup>[5]</sup>。

研究者研究了肿瘤抑制基因P16(CDKN2A)在DIPG患者中的作用。P16是细胞周期G0-G1s转变的关键调控因子,H3.3K27M介导的p16抑制是H3.3K27M肿瘤细胞增殖的重要机制,体内敲除CDKN2A基因,可以消除H3.3K27M突变型与H3.3野生型荷瘤小鼠的生存差异。ACVR1是编码丝氨酸/苏氨酸激酶ALK2的关键基因,DIPG患者中约有四分之一的患者存在体细胞的ACVR1基因突变。Carvalho D等人发现通过ALK2抑制剂针对性的抑制ACVR1基因表达,可以在体内及体外有效抑制DIPG肿瘤细胞生长,且药物具有良好的血脑屏障透过作用<sup>[6]</sup>。国内北京天坛医院张力伟教授团队研究发现,CDK4/6特异性细胞抑制剂Palbociclib在体内外对H3.3-K27M突变的DIPG肿瘤细胞存在的潜在抗肿瘤疗效。

研究者通过建立患者来源的DIPG细胞系从而建立肿瘤异种移植模型,发现CDK4或CDK6的缺失抑制了DIPG细胞的生长,阻断了G1/S的过渡。CDK4/6特异性细胞抑制剂Palbociclib不仅能有效抑制DIPG肿瘤细胞的体内外生长,还可以阻断MYC等其他致癌靶点<sup>[7]</sup>。多项研究表明,PDGFR是DIPG中最常见的突变之一,因此PDGFR及其下游PI3K/AKT/mTOR信号通路同样是DIPG的潜在治疗靶点。然而,早期针对DIPG患儿的临床试验结果显示,以PDGFR为靶点的小分子抑制剂(伊马替尼和达沙替尼)并没有显著延长生存期。研究者发现,尽管PDGFR及其下游效应通路PI3K/AKT/mTOR在DIPG有明显扩增,针对这一通路的靶向单一药物并没有显现出预期的临床效果,导致这一现象的原因可能是Ras/Raf/MEK/ERK通路与PI3K/AKT通路有许多交叉,进而激活了耐药相关的信号通路8。联合应用PI3K/AKT通路抑制剂环磷酰胺与MEK抑制剂曲美替尼,双重抑制作用可协同降低了DIPG肿瘤细胞存活率<sup>[8]</sup>。Hai Yan等发现PPM1D抑制使PPM1D突变体DIPG细胞对PARP抑制剂处理敏感。PPM1D和PARP联合抑制可协同抑制p53依赖性的RAD51表达,可能导致PPM1D突变的DIPG细胞中同源重组介导的DNA修复受损,表明联合抑制PPM1D和PARP1/2可能是靶向PPM1D突变体DIPG肿瘤的一种有前景的治疗组合<sup>[9]</sup>。Lennon J等通过体外高通量筛查了2706种药物对于包括DIPG在内的弥漫性胶质瘤的作用。在患者来源的肿瘤异种移植模型中进行的测试验证了多组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂Panobinostat和蛋白酶体抑制剂Marizomib的联合应用可有效杀伤肿瘤细胞。转录和代谢组学调查显示,Panobinostat和Marizomib治疗后,关键代谢过程和细胞内未折叠蛋白反应发生了显著改变<sup>[10]</sup>。

## 3 药物递送系统的进展

近年来,新型抗肿瘤药物不断研制成功,针对DIPG发病机制的靶向药物的研究为DIPG的治疗带来了希望。尽管多种小分子药物表现出良好的体外抗DIPG的作用,脑干严密的血脑屏障限制了新型化疗药物的体内应用。通过局部给药来克服药物血脑屏障通透障碍进行中枢神经系统药物传递的研究也取得了很大进展。对流增强给药(convection-enhanced delivery, CED)在多项DIPG的研究中得到成功应用。CED技术可绕过血脑屏障,进而直接给药至预定目标。通过精确外科操作直接将一根微导管(或多个微导管)放置于肿瘤内部。导管另外一端连接到一个微量泵上,通过微量注射泵持续施加一个较小的液压压力,以达到输送药物溶液的目的。目前多种抗肿瘤药物(包括传统的抗肿瘤药物、新型的小分子药物和大分子药物等)正在通过CED进行药物递送,以减轻全身给药造成的药物毒性作用。通过小动物及大动物体内实验已经验证CED具有良好的生物耐受性及安全性。国外已有神经外科临床试验(斯隆·凯特琳癌症中心和威尔·康奈尔医学院,试验编号NCT01502917)用以评估神经导航下CED微导管置入的有效性和安全性。

磁共振引导聚焦超声(MRgFUS)可通过干扰局部血脑屏障可逆无创的开放血脑屏障。通过低频超声和微泡造影剂的结合,在瞬时开放血脑屏障,同时微泡造影剂可以作为药物的载体协

助透过血脑屏障。MRgFUS对微泡具有多种机械生物学效应,包括惯性空化、振荡等,进而导致激波和声波流动,从而增加微泡周围的剪切应力。聚焦超声联合微泡开放BBB的机制尚不明确,可能与BBB血管壁紧密连接相关的蛋白重排及主动转运的增加有关。目前已有多项动物实验研究表明,MRgFUS联合微泡开放特定区域BBB,可将化疗药物和大分子物质送达治疗区域的脑组织及肿瘤内部,提高脑内靶向区域的药物的浓度,显著改善治疗效果。

除了上面描述的CED以及MRgFUS的药物递送方法,关于纳米药物递送系统的研究进展迅速。纳米药物递送系统是以纳米材料作为药物的运载体,将药物吸附在载体表面或者包裹到载体内部,通过载体的靶向作用特异性的与细胞结合进入细胞内部,提高化疗药物的递送效率。近年来,脑肿瘤特异性靶向纳米药物平台的构建为高效递送脑肿瘤相关化疗药物提供了新的路径。研究人员通过构建多级靶向纳米载体,纳米载体在通过血脑屏障后可在肿瘤酸性环境下实现二级靶向进而达到高效治疗DIPG的效果<sup>[11]</sup>。纳米药物载体有多种基础框架,包括脂质体、胶束、聚合物纳米颗粒、脂类纳米颗粒等纳米生物医药载体,我们可以根据自己的需求选择构建相应的载体。通过不断的研究探索,希望构建出理想的脑肿瘤靶向的纳米递送平台,在保证生物安全性的前提下,提高化疗药物透过血脑屏障的效率及增强识别肿瘤细胞的特异性,同时实现药物的可控性释放。

#### 4 结论与展望

DIPG手术难度大,对放疗及化疗不敏感,患者有效生存期短,预后极差。近年来通过对DIPG的分子病理学机制深入研究,针对性的研发了多种小分子药物,同时新型药物递送方法的不断涌现,为改善DIPG患者预后临床治疗方案提供思路及参考。

#### [参考文献]

[1]中华医学会神经外科学分会肿瘤学组,脑干胶质瘤综合诊疗中国专家共识编写委员会.脑干胶质瘤综合诊疗中国专家共识.中华神经外科杂志,2017,3(33):16.

[2]R K, FB C. Management of diffuse pontine gliomas in

children:recent developments.Paediatric drugs.2013,15(5):351-362.

[3]A P, R H, MA M, et al. Therapeutic targeting of polycomb and BET bromodomain proteins in diffuse intrinsic pontine gliomas. Nature medicine.2017,23(4):493-500.

[4]Schroeder KM, Hoeman CM, Becher OJ. Children are not just little adults: recent advances in understanding of diffuse intrinsic pontine glioma biology. Pediatr Res. 2014, 75(1-2):205-209.

[5]CS G, Y T, N T, et al. Functionally defined therapeutic targets in diffuse intrinsic pontine glioma. Nature medicine. 2015,21(6):555-559.

[6]D C, KR T, NG O, et al. ACVR1ALK2 inhibitors display beneficial effects in preclinical models of mutant diffuse intrinsic pontine glioma. Communications biology. 2019;2:156.

[7]Y S, Y S, K Y, et al. Potent anti-tumor efficacy of palbociclib in treatment-naïve H3.3K27M-mutant diffuse intrinsic pontine glioma. EBioMedicine. 2019;43:171-179.

[8]YL W, UB M, M S, et al. Dual Inhibition of PI3K/AKT and MEK/ERK Pathways Induces Synergistic Antitumor Effects in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Cells. Translational oncology. 2017;10(2):221-228.

[9]Wang Z, Xu C, Diplas BH, et al. Targeting Mutant PPM1D Sensitizes Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Cells to the PARP Inhibitor Olaparib. Mol Cancer Res. 2020;18(7):968-980.

[10]Lin GL, Wilson KM, Ceribelli M, et al. Therapeutic strategies for diffuse midline glioma from high-throughput combination drug screening. Sci Transl Med. 2019;11(519).

[11]Wu H, Lu H, Xiao W, et al. Sequential Targeting in Crosslinking Nanotheranostics for Tackling the Multibarriers of Brain Tumors. Advanced materials (Deerfield Beach, Fla). 2020;32(14):e1903759.