

中国儿童低级别胶质瘤诊疗指南(2024 版)

中华医学会神经外科学分会小儿神经外科学组

通信作者:马杰,上海交通大学医学院附属新华医院神经外科,上海 200100, Email:

majie@xinhumed. com. cn; 万锋,南方医科大学附属广东省人民医院神经外科,广州

510080, Email: wanfeng@ gdp. org. cn

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2705002);国家自然科学基金(82072795)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn112050-20240423-00144

胶质瘤是最常见的儿童中枢神经系统(CNS)肿瘤,其中以低级别胶质瘤最多见,约占儿童神经系统肿瘤的 25% ~ 40%^[1-3]。目前,我国尚缺少针对儿童的流行病学调查报告,根据国内多项数据推算的儿童 CNS 肿瘤年发病率为 2. 10/10 万 ~ 2. 59/10 万,其中儿童低级别胶质瘤(pediatric low-grade glioma, PLGG)的年发病率约为 0. 53/10 万 ~ 0. 65/10 万^[2]。与成人不同,儿童神经系统尚处于发育阶段,发生于儿童的胶质瘤具有其独特的分子病理学特征和机制;因此,2021 年世界卫生组织(WHO)CNS 肿瘤分类单独将其命名为“儿童型弥漫性低级别胶质瘤”和“儿童型弥漫性高级别胶质瘤”。同时,WHO 分类中的局限性胶质瘤和胶质神经元肿瘤也多好发于儿童。本指南主要涉及 2021 年 WHO 分类中的局限性胶质瘤、弥漫性低级别胶质瘤和胶质神经元肿瘤;除特指脊髓 PLGG,均为颅内 PLGG 的循证医学证据和诊疗建议。

儿童胶质瘤的好发部位、临床症状、分子病理学机制、病程转归、影像学特征均具有其独特性,相应的治疗策略也不同于成人胶质瘤;而其中发生于婴幼儿的胶质瘤亦有别于 3 岁以上儿童。为规范儿童胶质瘤的诊断和治疗,本指南将对 PLGG 的影像学评估、病理学诊断、手术、放疗和系统性治疗原则进行阐述,以供从事儿童神经肿瘤专业的医务工作者参考。指南根据推荐意见分级的评估、制订及评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)方法(表 1),结合文献证据质量等级、专家观点和临床工作实际应用,提出推荐意见。推荐意见由 23 名多学科专家予以评阅审定,其中循证医学证据尚不充分的内容需要在今后的临床试验中进一步验证和更新。

一、指南制订方法

本指南借鉴国内外与儿童胶质瘤相关的共识及文献,以儿童胶质瘤诊治专家讨论会的方式完成。

表 1 推荐意见分级的评估、制订及评价(GRADE)分级标准

项目	具体描述
证据等级	
高	未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度
中	未来研究可能对现有疗效评价有重要影响,可能改变评估结果的可信性
低	未来研究很有可能对现有疗效评估有重要影响,改变评估结果可信度的可能性较大
极低	任何疗效的评估都很不确定
推荐强度	
强	明确显示干预措施利大于弊
弱	利弊不确定或者利弊相当

本指南主要由神经外科、神经病理、神经影像、放疗和系统性治疗多学科专家研究制订,多学科专家小组包括两个小组,分三个阶段对指南内容进行撰写和修改,采取专家讨论会以及外审的形式进行讨论和验证。

第一阶段,由中华医学会神经外科学分会小儿神经外科学组讨论确定指南主题、覆盖广度、深度;成立《中国儿童低级别胶质瘤诊疗指南(2024 版)》编写组,进行编写、提供建议、数据整理等主题分工。

第二阶段,成立指南核心工作小组,对指南初稿进行讨论、修改和确认,满足不同层面医生的工作需要等,针对基层医院使用本指南予以相应论述和说明。编写、形成草稿,编写组内部互审、讨论。

第三阶段,建立指南外审评价专家组,对前期核心工作小组确认的指南内容进行评议、投票。

二、概述

PLGG 的组织病理学类型多样,其中毛细胞型星形细胞瘤最常见^[3-6]。PLGG 好发于下丘脑、视交叉和小脑,大脑半球的 PLGG 好发于颞叶。以癫痫起病的胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(dysembryoplastic

neuroepithelial tumor, DNET) 多见于儿童, 最好发于额叶, 其次为顶叶^[3-6]。与遗传综合征相关的 PLGG 较少见, 包括并发于结节性硬化症 (tuberous sclerosis, TSC) 的室管膜下巨细胞星形细胞瘤 (WHO 1 级) 和发生于 1 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis, NF1) 患儿的视路毛细胞型星形细胞瘤。

PLGG 的中位发病年龄为 6 ~ 8 岁^[7]。临床症状通常与亚型和部位有关, 多表现为视力、视野改变或共济失调等小脑症状, 大脑半球 PLGG 可表现为癫痫发作; 而躯体感觉和运动障碍相对少见, 也较少导致颅内压增高症状; 合并 NF1 等其他先天性综合征时, 可有相应的皮肤和合并症表现。婴幼儿患者还可能出现间脑综合征等少见临床表现。PLGG 通常起病隐匿, 除大脑半球 PLGG 表现为癫痫症状外, 常因轻微视力障碍、消化道表现就诊于其他科室, 甚至长期无明显症状、偶然被发现^[7]。

对于不合并 NF1 的 PLGG, 首选手术治疗^[3-6]。手术的目的是切除肿瘤或尽可能地减瘤, 明确病理学诊断, 以及获得可能的分子靶向治疗的靶点信息。术后肿瘤残留或进展时辅化疗; 由于放疗可能影响患儿的神经系统发育和认知功能, 一般不作为首选辅助治疗方式^[3-6]。近年来, 随着基因测序技术的普及, PLGG 的特征性分子靶点被陆续发现。临床试验已证实, 靶向 PLGG 中 BRAF 基因突变的药物疗效显著, 且该药已被美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐使用^[3-6]。但靶向药物的用药时长、如何与传统化疗药物联合使用、联合治疗的时机和顺序等均尚待明确^[6, 8]。

PLGG 患儿的总体预后良好、生存期长, 5 年和 10 年的总生存率分别超过 90% 和 70%。但正因为患儿的术后生存期长、对化疗或放疗不敏感且其具有毒副作用, 所以长期辅助治疗的远期不良反应发生率较高, 患儿可因肿瘤本身或相关治疗而遗留视力、感觉或运动功能障碍^[3-6]。除了术后的神经功能障碍, 肿瘤本身以及相关治疗对患儿的心理、行为、学习乃至社会融入的影响, 也是 PLGG 患儿术后长程管理中需要重视的问题, 而目前针对肿瘤治疗反应和进展的评估多局限于影像学 and 神经功能障碍的变化^[6-8]。此外, 影像学上表现出的治疗反应可能与神经功能的变化并不一致。因此, PLGG 患儿的术后治疗评估和长程管理仍然面临较多挑战。

三、影像学评估

(一) PLGG 的影像学特征

MRI 是 PLGG 的重要影像学评估方法。常规

T1 加权成像 (T1WI)、T2 加权成像 (T2WI)、液体衰减反转恢复序列 (FLAIR) 和 T1WI 增强扫描可提供肿瘤的部位、大小、是否出血、坏死、囊变以及水肿范围等信息^[9-11]。

PLGG 在 MRI 上多表现为 T1WI 低信号、T2WI 高信号、FLAIR 高信号, 瘤周无或伴轻度水肿, T1WI 增强扫描无强化或轻度强化, 可伴有囊变。毛细胞型星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤、部分小脑弥漫性星形细胞瘤和少数节细胞胶质瘤可明显强化^[12]。

推荐意见 1: 推荐常规行 T1WI、T2WI、FLAIR 和 T1WI 增强扫描, 条件允许时建议增加弥散加权成像 (DWI)、弥散张量成像、磁敏感加权成像、磁共振波谱和灌注加权成像等相融合的多模态 MRI 检查, 以多维度获取肿瘤的细胞密度、与重要白质纤维束 (如皮质脊髓束) 的关系、出血、代谢、血流灌注情况等信息^[1] (证据等级: 中; 推荐强度: 强)。

(二) PLGG 治疗反应的影像学评估

2020 年, 国际儿童神经肿瘤疗效评估委员会制订并发布了 PLGG 治疗反应评价共识, 推荐用于 PLGG^[13]。

1. 非囊变的 PLGG: 常规行 MRI 平扫及增强扫描。MRI 平扫包括 T1WI、T2WI、FLAIR 和 DWI, 增强后推荐三维扫描。对于高度怀疑脊髓转移 (如多形性黄色星形细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤)、有脊髓症状 (如背痛和尿潴留) 的颅内原发性 PLGG 患儿, 推荐术前或术后 10 ~ 14 d 行脊髓 MRI 筛查, 完成脊髓转移肿瘤的基线评估; 对于明确存在脊髓转移的患儿, 推荐术后常规复查脊髓 MRI, 时间间隔同头颅 MRI^[14-17]。对于原发性脊髓胶质瘤怀疑有颅内转移可能的患儿, 同样推荐术前或术后 10 ~ 14 d 行头颅 MRI 扫描, 完成肿瘤基线的评估; 若明确存在颅内转移, 推荐术后常规复查头颅 MRI, 时间间隔同脊髓 MRI^[18-20]。

2. 伴囊变的 PLGG: (1) 若肿瘤实性成分较基线增加 $\geq 25\%$, 无论囊变大小, 均应视为疾病进展。(2) 若肿瘤实性成分保持稳定或较基线增大 $< 25\%$, 但肿瘤相关囊变进展, 应考虑 4 ~ 6 周或根据临床指征随访 MRI。若随访中囊壁的强化信号呈进展性表现或实性成分有进展, 应考虑疾病进展; 若囊壁强化稳定不变, 并且实性成分未见进展, 提示疾病稳定, 按常规间隔进行随访, 每 3 个月复查 1 次 MRI。(3) 若肿瘤实性成分保持稳定或较基线增加 $< 25\%$, 但囊变扩大, 需密切关注囊变的占位效应和患儿的临床症状。若囊肿未引起占位效应, 并且

患儿的临床情况稳定,可定期随访。若囊变引起占位效应或相关颅高压症状,可行手术减压,术后行常规 MRI 检查^[21]。

推荐意见 2: 颅内原发性 PLGG 术前常规行头颅 MRI 检查,术后 72 h 内完成头颅 MRI 检查。若因出血、止血材料等干扰而无法清晰识别残留肿瘤,于术后 2~3 周再次进行头颅 MRI 检查。治疗期间至少每 3 个月进行 1 次头颅 MRI 检查,以评价患儿的治疗反应(证据等级:高;推荐强度:强)。

推荐意见 3: 脊髓原发性 PLGG 术前常规行脊髓 MRI 检查,术后 72 h 内完成脊髓 MRI 检查。当残留肿瘤无法明确时,术后 2~3 周再次进行脊髓 MRI 检查。治疗期间至少每 3 个月进行 1 次脊髓 MRI 检查,以评价治疗反应(证据等级:高;推荐强度:强)。

推荐意见 4: 对于肿瘤伴随囊变者,术前和术后评估时需明确是否为囊实性混合肿瘤或真性肿瘤囊变:(1)囊变位于实性成分中,呈“肥皂泡”外观;(2)囊变与实性肿瘤成分无明显分界(排除肿瘤与周围脑组织间囊腔形成以及术后残留肿瘤周围的手术残腔),或存在厚囊壁增强,亦或两者同时存在;(3)肿瘤内多发微小囊变;(4)影像上表现为大型囊变合并明显强化的附壁肿瘤结节,若囊壁无明显强化,囊变部分不计入进展评估(证据级别:高;推荐强度:强)。

四、病理学诊断

(一) PLGG 的病理学分类概述

第 5 版《WHO 中枢神经系统肿瘤分类》根据年龄、组织学及分子遗传学特征等信息将弥漫性胶质瘤分为“成人型”及“儿童型”两组,儿童型弥漫性胶质瘤又进一步分为 4 种弥漫性低级别胶质瘤和 4 种弥漫性高级别胶质瘤^[22]。儿童型弥漫性低级别胶质瘤包括:弥漫性星形细胞瘤-MYB 或 MYBL1 变异、血管中心性胶质瘤、青少年多形性低级别神经上皮肿瘤和弥漫性低级别胶质瘤-MAPK 通路变异。儿童型弥漫性胶质瘤主要发生于儿童,但并非只发生于儿童^[23]。儿童亦可发生成人型弥漫性胶质瘤,比如发生于儿童的 IDH 突变型弥漫性胶质瘤等^[24]。此外,局限性胶质瘤、胶质神经元肿瘤和神经元肿瘤大多为低级别,也是 PLGG 的重要组成部分^[25]。

(二) 病理学检查的原则

需综合组织学和分子遗传学特征整合诊断,组织学诊断仍是诊断的基础,分子遗传学特征作为重要的补充,提供额外的诊断和预后信息,提高诊断的准确性,有助于治疗和参加临床试验^[22]。儿童型弥漫性低级别胶质瘤与局限性胶质瘤和胶质神经元肿

瘤的分子遗传学特征有较广泛的重叠,不可脱离组织学特征解读分子遗传学变异。相对而言,局限性胶质瘤和胶质神经元肿瘤在组织学形态上的辨识度较高^[26-27]。

未包含充分的分子遗传学信息的胶质瘤病理学诊断并不完整。因为,相比于组织形态的多变性,在同一个肿瘤内,其分子遗传学特征具有较高的保守性^[28-29];且只有充分地评估分子遗传学特征,才能正确诊断一些形态学异质性较明显的肿瘤,同时获得治疗和预后的重要信息^[30]。PLGG 的组织学、分子遗传学特征与肿瘤类型并非一一对应^[31],有时即使通过充分的组织学观察和分子病理检测依然难以精准诊断,此时 DNA 甲基化聚类分析可进一步辅助诊断^[32]。PLGG 通常由 RAS/MAPK 通路的基因变异驱动,且驱动基因的变异方式常与发病年龄、组织病理学级别及预后相关,可根据患儿的年龄、肿瘤部位、驱动基因变异方式等将 PLGG 分为低危组、中危组和高危组^[33]。

DNA 甲基化检测可发现分子表观遗传学层面的变异,是对分子遗传学检测方法的必要补充。DNA 甲基化聚类分析已成为 CNS 肿瘤分类的有效辅助方法之一^[34]。第 5 版 WHO CNS 肿瘤分类中将 DNA 甲基化聚类分析与肿瘤诊断标准的关系分为必要诊断标准、理想诊断标准或非必要诊断标准等。目前,对于无法通过其他检测方法获得精准诊断的少数患儿、或需明确肿瘤分子亚型以指导治疗的肿瘤类型、或 WHO CNS 肿瘤分类中将 DNA 甲基化检测作为必要诊断标准的肿瘤类型,均推荐进一步行 DNA 甲基化聚类分析检测^[32]。然而,DNA 甲基化聚类分析受限于资源及技术条件(包括但不限于组织量、设备、经济条件和数据库积累)。此外,部分肿瘤通过 DNA 甲基化聚类分析仍难以归类于具体亚型,有可能是新的肿瘤类型^[35-36]。因此,诊断过程中应综合 DNA 甲基化聚类分析结果及其他分子遗传学信息和形态学特征后,方能做出精准诊断;若分型不一致,则建议院级会诊或前往有条件的神经肿瘤专科病理中心会诊。

不同病理学类型 PLGG 的分子遗传学特征、检测方法及鉴别要点等详见表 2。

推荐意见 5: 对所有肿瘤进行组织学观察和免疫组织化学检查,无论是否有条件完成相关分子病理检测,尽可能在组织学上初步区分是弥漫性胶质瘤亦或其他低级别神经上皮肿瘤,并加注“NOS(not otherwise specified,非特指)”(证据等级:高;推荐强度:强)。

表 2 不同病理学类型儿童低级别胶质瘤的特征及推荐的检测方法

肿瘤病理学类型	WHO 分级 (级)	主要分子遗传学特征	推荐的检测方法	备注
毛细胞型星形细胞瘤	1	IDH 野生, BRAF-KIAA1549 融合, BRAF、NF1 等 MAPK 通路基因变异	IHC、FISH、qPCR、Sanger 测序、NGS、DNA-MC	毛黏液性星形细胞瘤作为该类型的亚型描述, 更常见于学龄前儿童的鞍区病变(下丘脑或视交叉)
弥漫性星形细胞瘤, MYB 或 MYBL1 变异型	1	IDH 野生, MYB 或 MYBL1 变异	FISH、NGS、DNA-MC	瘤细胞 GFAP 阳性, Olig2、MAP2 阴性, CD34 阴性
血管中心型胶质瘤	1	IDH 野生, MYB 变异	FISH、NGS、DNA-MC	MYB 重排伴侣基因以 QKI 多见; 瘤细胞 GFAP 阳性, Olig2、CD34 阴性, EMA 核旁点状阳性
青少年多形性低级别神经上皮肿瘤	1	IDH 野生, BRAF、FGFR 家族或 MAPK 通路基因变异	IHC、qPCR、Sanger 测序、NGS、DNA-MC	CD34 在肿瘤细胞和肿瘤周围神经元成分, 以 BRAF V600E 突变和 FGFR2/3 基因融合多见
弥漫性低级别胶质瘤, MAPK 信号通路变异	-	IDH 野生, FGFR1、BRAF 突变或 MAPK 通路基因变异	IHC、FISH、qPCR、Sanger 测序、NGS、DNA-MC	常见于儿童、青少年或 20~40 岁的成人; IDH/H3 野生型且缺乏 CDKN2A 纯合缺失, 最常见 FGFR 和 BRAF 的变异, WHO CNS 分类尚未建立
神经节细胞胶质瘤	1	IDH 野生, BRAF 等 MAPK 通路活化相关基因变异	IHC、FISH、qPCR、Sanger 测序、NGS、DNA-MC	第 5 版 WHO CNS 分类未建立间变性神经节细胞胶质瘤的诊断标准, 尚需更多研究证实, 临床中应加以关注
胚胎发育不良性神经上皮肿瘤	1	IDH 野生, FGFR1 变异(内部串联重复, 融合或无义突变)	IHC、FISH、qPCR、Sanger 测序、NGS、DNA-MC	常见于儿童和青少年癫痫相关性胶质瘤, 癫痫表现为皮质内多结节性生长方式, 以少突胶质样细胞形成柱状结构

注: WHO 为世界卫生组织, IHC 为免疫组织化学染色, FISH 为荧光原位杂交检测, qPCR 为实时荧光定量聚合酶链式反应, NGS 为二代基因测序, DNA-MC 为 DNA 甲基化聚类分析, CNS 为中枢神经系统; “-”为 WHO 只定义为低级别, 未区分 1、2 级

推荐意见 6:尽可能对 PLGG 进行充分的分子遗传学评估, 完成整合诊断。在分子病理检测前应进行严格的病理学质控(证据等级: 高; 推荐强度: 强)。

推荐意见 7:对于组织学和分子遗传学特征无法归类的情况, 通过 DNA 甲基化聚类分析有助于鉴别诊断或发现新的肿瘤类型(证据等级: 高; 推荐强度: 弱)。

(三)病理学诊断的规范术语

胶质瘤的病理学诊断应当标准化、规范化, 并按第 5 版 WHO CNS 肿瘤分类进行整合诊断。分层诊断信息包括^[22]: (1)整合诊断; (2)组织病理学诊断; (3)WHO 分级; (4)分子遗传学信息。应明确肿瘤部位、标本类型、检测方法和变异类型等关键信息。

胶质瘤恶性程度的分级体系有别于体部肿瘤分级, 故 WHO 建议其分级术语使用“CNS WHO + 级别”。第 5 版 WHO 胶质瘤分级是肿瘤类型内分级, 强调肿瘤类型内的生物学相似性^[22]。CNS WHO 分

级反映的是基于肿瘤自然病程的预后结果, 而非接受规范诊治后的转归^[22]。

诊断过程中未能获得 WHO 指定的诊断信息或不确定诊断为某一肿瘤类型时, 应在诊断结论加后缀“NOS”或“NEC (not elsewhere classified, 未确定分类)”^[37]。后缀“NOS”特指尚未进行完整的分子病理检测或检测不成功。后缀“NEC”指的是尽管进行了充分的检测并获得可靠的结果, 但检测结果不符合 WHO 已收录的肿瘤类型的标准诊断。

推荐意见 8:实践中应充分解读 PLGG 的形态学特征、关键免疫组织化学标记及分子变异事件, 证据充分的情况下, 应尽可能获得精准诊断分型和分级; 完成整合诊断并非均需进行大 Panel 基因测序(证据等级: 高; 推荐强度: 强)。

推荐意见 9:对于带“NOS”或“NEC”后缀的“描述性诊断”, 病理学诊断赋予分级时可描述为“相当于组织学分级”(证据等级: 中; 推荐强度: 强)。

在基层医院或不具备神经病理学诊断条件的单位,病理工作者仍需加强形态学诊断的培训。基于形态学诊断基础,充分理解诊断必要信息的内涵和层次关系,准确使用“NOS”和“NEC”,并给出进一步完善诊断的检测建议,必要时请神经病理专科医生或建议至上级医院会诊。带“NOS”或“NEC”后缀的“描述性诊断”被赋予“相当于组织学分级”的病理分级具有一定的局限性,其受限于检测条件或认识水平。因此,临床使用其作为处置依据时应充分考虑肿瘤的部位、生长方式、手术切除程度和病程等,并强烈建议多学科会诊。

(四) PLGG 病理学检查的注意事项

病理学诊断应对所有肿瘤进行组织学及免疫组织化学检测。在标本较少的情况下,为保证有充分的组织用于分子遗传学变异分析,可省略用于分析分子遗传学变异的免疫组织化学标志物检测(如: IDH1 R132H, BRAF V600E, ATRX 和 H3K27M 等),直接进行分子病理检测。需要特别注意的是,所有进行分子病理检测的新鲜组织或石蜡组织均需在检测前进行严格的病理质控。

儿童脑胶质瘤可能涉及遗传肿瘤易感性综合征,除了通过临床特征和家族史进行诊断,还可通过二代基因测序发现可遗传的致病性基因变异^[38]。在发现脑肿瘤相关性遗传综合征的病史线索时,需进一步检查胚系基因变异。发现相应遗传肿瘤易感性综合征,不仅有助于患儿本人监测和预防脑或其他器官的多发性病变的出现,同时可为整个家族人群提供遗传性疾病的监控和生育指导^[39]。DNA 甲基化聚类分析需要注意的是:术中充分获取脑肿瘤样本仍然是取得准确 DNA 甲基化特征的前提条件;DNA 甲基化聚类分析也需考虑肿瘤的异质性,且与肿瘤成分在检测样本中的纯度、活性差异程度有关^[40-41]。

此外,目前 DNA 甲基化聚类分析主要用于分类,发现疑难或罕见的肿瘤类型,或鉴定某些与治疗策略相关的肿瘤分子亚型。由于国家相关法律规定国人遗传学信息不可外泄,若需进行 DNA 甲基化聚类分析,不建议将患儿遗传学信息批量上传至国外网站进行数据分析,建议在国内有条件的神经肿瘤专科病理中心会诊完成。

五、外科手术原则

PLGG 通常被偶然发现或伴发癫痫,患儿可无明显的神功能障碍。术前需认真权衡积极手术切除肿瘤的相关风险与潜在的神功能障碍风险。肿瘤全切除的 PLGG 患儿 10 年总生存率可达 90%^[6],

同时手术全切除也是无进展生存的主要预测因素。然而,目前尚缺乏有效的、可于术前辅助诊断 PLGG 的影像或生物学标志物。对于术前初步判断为低级别、非浸润生长,且生长于手术可及位置、风险较小和可控的肿瘤,手术治疗的重要目标是全切除肿瘤以期达到治愈^[6]。手术未能全切除而残留的 PLGG 中,约 50% 的肿瘤在 5 年内无任何进展,这部分患儿的长期生存预后也非常好^[6-7]。PLGG 向高级别恶性转化的比例不足 10%^[6-7],但长期甚至终身的反复检查,仍可造成患儿和父母的心理压力。

鉴于肿瘤的发生部位和生长特点不同,对于肿瘤呈浸润生长或生长于难以手术切除的部位、可能导致明显神经功能障碍(如视路、脑干弥漫生长的胶质瘤)的患儿,手术目的还包括减瘤、解除脑积水、缓解症状、降低恶性转化风险和明确病理学诊断^[6-7,13]。

对于影像学特征典型、诊断较为明确的视路和下丘脑低级别胶质瘤,由于手术或活组织检查可能导致相应的神经功能障碍,因此并不推荐手术治疗;当肿瘤巨大、占位效应明显、合并脑积水,或观察过程中发现肿瘤进展需要启动治疗时,为获得组织学和分子病理学诊断并制定相应的系统性治疗方案,可考虑手术切除或进行活组织检查^[1, 31, 33, 42]。

合并癫痫的皮质或皮质下 PLGG,可以参照癫痫的手术原则,采用术中神经电生理监测技术进行癫痫灶定位,同时加强围手术期癫痫的预防、控制和管理^[6-7, 13, 43-44]。

推荐意见 10:建议术前通过多学科讨论确定手术目的和切除程度^[6-7](证据等级:高;推荐强度:强)。

推荐意见 11:激光间质热疗可以作为手术难以到达部位肿瘤的治疗选择^[45-48](证据等级:中;推荐强度:弱)。

推荐意见 12:分子病理学诊断在目前 PLGG 诊治和预后判断中的作用日益凸显,为获得组织标本的活组织检查术风险较低,对于肿瘤难以切除的患儿值得推荐^[1, 31, 33, 42](证据等级:中;推荐强度:强)。

六、放疗原则

(一) 放疗适应证

虽然放疗对 PLGG 的疗效确切^[49],但由于 PLGG 患儿预后好,生存期长,放疗相关远期不良反应及对生活质量的影响往往限制其应用^[50]。研究数据表明,放疗范围及剂量与认知功能下降^[51-52]、内分泌功能障碍^[53]、血管病变^[54-55]、生长迟缓以及继发肿瘤^[56]等风险增加相关,且放疗时年龄越小则

风险越高。但现有的放疗相关不良反应发生率的数据大多基于二维普通放疗或三维适形放疗技术,而新进的精准放疗技术如调强放疗、质子放疗可更好地减少对正常组织的照射^[57],因此应有新的临床研究重新评估放疗获益与相关不良反应发生的增益风险比,以指导放疗。

目前,对于不可切除的 PLGG,通常在假设延迟放疗不影响疾病转归的情况下^[58-59],首先给予化疗或靶向治疗,出现进展再考虑放疗。NF1 相关视路胶质瘤患儿较非 NF1 患儿放疗后发生血管病变(烟雾病)、第二肿瘤或认知功能下降等不良反应的风险高,因此通常首选化疗^[56, 60-61]。但对于存在高危因素的患儿,如病理学类型为弥漫性星形细胞胶质瘤、肿瘤位于中脑或丘脑等,推迟放疗可能降低患儿的总生存期^[62],因此应充分权衡疾病进展带来的致死风险与放疗不良反应的发生风险,而不可无限期推迟放疗甚至避免放疗^[63]。此外,对于化疗或靶向治疗失败的 PLGG 患儿也应积极考虑应用放疗控制疾病的进展。

推荐意见 13:放疗主要应用于以下患儿,(1)年龄 >3 岁且肿瘤未全切除,伴有神经功能缺损症状;(2)肿瘤持续进展;(3)多线治疗失败的患儿。年龄 ≤3 岁的患儿建议通过化疗延迟放疗或避免放疗(证据等级:中;推荐强度:强)。

推荐意见 14:对于 NF1 相关视路胶质瘤,放疗不宜作为初始选择^[64],仅在多线化疗后肿瘤未控制或进展时作为挽救性治疗手段^[65]。而对于非 NF1 相关视路胶质瘤,放疗可有效控制肿瘤,保留甚至改善患儿视力^[61](证据等级:低;推荐强度:强)。

推荐意见 15:对于组织病理学为弥漫性星形细胞胶质瘤或肿瘤位于中脑或丘脑的患儿,尽早放疗可能带来生存获益^[62](证据等级:中;推荐强度:弱)。

(二)放疗技术

为更好地保护正常脑组织,减少放疗相关晚期不良反应,PLGG 首选调强放疗技术^[66],有条件的情况下可以采用质子放疗^[67]。在模拟定位中,除了采用传统的头膜小面罩配合体板进行头部固定,也可以使用由新型复合材料碳纤维支架、弹性头托和头部定位膜组成的头部固定系统进行固定,可提高固定精度、头部塑形服帖度及患儿的舒适度;对于脊髓 PLGG,定位时根据肿瘤所在部位(颈部、胸部、腰骶部)选择相应固定装置。由于儿童尤其是低龄患儿容易哭闹,放疗定位配合度低,难以固定,因此可以适当使用镇静药物或由麻醉医生实施麻醉^[68]。研究表明,儿童对于放疗容易产生焦虑及恐惧心理,因此鼓

励有条件的医疗机构通过对患儿及家庭进行积极的心理疏导及干预,帮助患儿有效地配合放疗^[69-70]。

推荐意见 16:放疗技术应采用三维适形放疗或调强放疗技术(证据等级:高;推荐强度:强)。

推荐意见 17:放疗定位通常使用头膜小面罩配合体板进行头部体位固定,采用 CT 平扫模拟定位,有条件的单位可采用 MRI 模拟定位(证据等级:中;推荐强度:强)。

推荐意见 18:部分儿童可能存在无法配合放疗定位的情况,可以使用镇静催眠类药物如水合氯醛,或由麻醉医生行静脉麻醉(证据等级:中;推荐强度:强)。

(三)放疗靶区及放疗剂量

对于 PLGG 靶区的勾画,强烈推荐进行 CT 与 MR 图像融合,低级别胶质瘤通常强化不明显,需要进一步参考 FLAIR 或 T2WI 序列确定肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)^[71]。如有正电子发射断层显像(PET)的影像资料,可增加 PET 图像的融合,帮助更好地确定 GTV 的范围^[72]。拟定临床靶区(clinical target volume, CTV)范围时,为减轻放疗对正常脑组织的损伤,可以适当缩小 CTV 的外放范围。有研究表明,CTV 甚至可以缩小至外放 5 mm,也不增加肿瘤边缘组织的复发率^[73]。

在放疗剂量方面,照射总剂量因肿瘤发病部位而异。对于脊髓 PLGG,考虑到正常脊髓的耐受性,放疗总剂量多为 45 Gy;而位于颅内的肿瘤,放疗总剂量可达 54 Gy。由于放疗远期神经功能损伤与单次剂量较高有明显的相关性,因此不推荐对 PLGG 采用低分割剂量模式,而常规分割剂量 1.8 ~ 2.0 Gy/次是目前标准的分割模式^[62]。

推荐意见 19:放疗靶区范围的确定需要参考术前和术后的 MRI 影像,PLGG 的 CTV 通常为 GTV 外放 10 mm(证据等级:中;推荐强度:强)。

推荐意见 20:PLGG 的放疗总剂量通常为 45 ~ 54 Gy,均采用常规分割剂量 1.8 ~ 2.0 Gy/次(证据等级:中;推荐强度:强)。

七、系统性治疗原则

大多数脑和脊髓 PLGG 表现为非侵袭性临床行为,较少恶性转化(<10%),手术全切除是 PLGG 最重要的预后因素^[6],全切除术后不需要辅助治疗,这类患儿的复发率 <20%。然而,对于中线深部结构、视路、脑干或伴随播散的 PLGG 无法手术全切除^[6-7]。化疗是 PLGG 临床恶化或影像学进展时的首选治疗方式^[1, 6]。

由于婴幼儿低级别胶质瘤生长快,患儿死于疾病的风险高,一经诊断应立即开始化疗,不应观察等待^[1]。3 岁以上 PLGG 如果症状不明显,予随访观察,观察期间肿瘤进展或出现症状,则开始化疗。

推荐意见 21:婴幼儿 PLGG 未手术或手术未全切除者,不予观察,即刻开始化疗;3 岁以上 PLGG 手术未全切除且有症状者,或随访观察期间肿瘤进展者,予以化疗(证据等级:高;推荐强度:强)。

(一)一线治疗方案

1. 传统药物化疗:PLGG 最常用的一线化疗方案为 CV 方案和 TPCV 方案。CV 方案为卡铂(Carboplatin, CBP) + 长春新碱(Vincristine, VCR)。TPCV 方案为硫鸟嘌呤(Thioguanine) + 丙卡巴肼(Procarbazine) + 洛莫司汀(Lomustine) + VCR。这两种方案疗效相当,客观反应率约为 50%^[74]。但 TPCV 方案含烷化剂多,远期第二肿瘤发生率高,不推荐用于 NF1 患儿。此外,TPCV 方案片剂多,幼儿不易服用。

CV 或 TPCV 化疗方案约对 50% 的患儿无效。在一项优化 CV 方案的随机对照临床研究中,与 CV 方案相比,CV 方案联合依托泊苷并不能提高疗效,客观有效率分别为 46.4% 和 41%;而且联合依托泊苷治疗后,4 级血液学毒性(64% 对比 76%)和 3/4 级感染(18% 对比 30%)的发生率更高^[75]。此外,有研究表明,多靶点抗肿瘤血管生成药物重组人血管内皮抑制素联合 CV 方案有助于提高有效率并缩短起效时间^[76]。

一项单臂 II 期研究显示,既往未经化疗的 PLGG 经长春花碱单药治疗后的客观反应率约为 26%,5 年无进展生存率为 53%。在这项试验的基础上,一些国家或机构将长春花碱作为一线治疗^[77]。

推荐意见 22:PLGG 的一线化疗方案推荐 CV 方案或 TPCV 方案(证据等级:高;推荐强度:强)。长春花碱是 PLGG 的一种可选化疗方案(证据等级:中;推荐强度:弱)。不推荐在 CV 方案基础上联合依托泊苷(证据等级:高;推荐强度:强)。

2. 靶向药物治疗:RAS/MAPK 通路激活在 PLGG 中占主导地位^[27, 42]。具有相应分子靶点改变的患儿可以选择靶向治疗。一项随机对照 II 期研究显示,第一代 BRAF 突变抑制剂达拉非尼(Dabrafenib)联合 MEK 抑制剂曲美替尼(Trametinib)一线治疗具有 BRAF 突变 PLGG 的客观反应率和无进展生存期可能优于 CV 方案^[78]。达拉非尼联合曲美替尼已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 BRAF V600E 突变的 PLGG^[79]。

对于具有 BRAF 融合的 PLGG,MEK 抑制剂曲美替尼具有一定活性^[80]。而第一代 BRAF 抑制剂,如达拉非尼、维莫非尼(Vemurafenib),由于无法靶向 RAF 激酶二聚体,并可能导致 MAPK 通路异常激活,促进肿瘤加速生长^[81],因此不适合用于 BRAF 融合患儿的治疗。第二代 BRAF 抑制剂托沃拉非尼(Tovorafenib)可阻断 BRAF 二聚体并减少异常通路激活。复发或难治性 BRAF 融合 PLGG 经托沃拉非尼治疗后客观缓解率可达 50%^[12]。另外,BRAF 融合 PLGG 可否选择托沃拉非尼一线治疗的研究正在进行中^[82]。

85% ~ 95% 的室管膜下巨细胞型星形细胞瘤患儿具有 TSC 1/2 基因突变,导致 mTOR 通路异常激活^[31]。mTOR 选择性抑制剂依维莫司(Everolimus)对室管膜下巨细胞型星形细胞瘤治疗有效^[83]。推荐用于不适合手术切除的 TSC 相关的室管膜下巨细胞型星形细胞瘤。

拉罗替尼适用于全年龄段的 NTRK 融合实体瘤患者。恩曲替尼适用于年龄 ≥ 12 岁的 NTRK 融合实体瘤患儿,治疗过程中需警惕骨折的发生^[84]。

推荐意见 23:BRAF 突变 PLGG 可以考虑采用 BRAF 突变抑制剂和(或)MEK 抑制剂;BRAF 融合 PLGG 不建议使用第一代 BRAF 抑制剂(证据等级:高;推荐强度:强)。

推荐意见 24:TSC1/2 基因突变的室管膜下巨细胞型星形细胞瘤可以采用 mTOR 选择性抑制剂治疗(证据等级:高;推荐强度:强)。

推荐意见 25:TRK 融合阳性的 PLGG 可以考虑使用 TRK 抑制剂,如拉罗替尼和恩曲替尼(证据等级:高;推荐强度:强)。

(二)复发或进展后的治疗

一线治疗后,约 50% 的患儿会复发或进展^[74]。对复发或进展患儿目前尚无标准的系统性治疗方案,可依据患儿既往的治疗情况、一般状况、肿瘤负荷及基因检测结果等制定治疗方案。

1. 靶向药物治疗:BRAF 突变患儿可采用 BRAF 抑制剂(如维莫非尼、达拉非尼、托沃拉非尼)和(或)MEK 抑制剂(曲美替尼、司美替尼)治疗,治疗期间需警惕眼毒性、心脏毒性和颅内出血的发生^[78, 85-86]。既往接受 BRAF/MEK 抑制剂治疗后续进展的患儿,再次使用此药仍可能有效,80% 患儿可再次获得缓解或延长疾病稳定时间^[87]。BRAF 融合患儿可考虑 MEK 抑制剂或第二代 BRAF 抑制剂(如托沃拉非尼)^[12, 86]。TSC1/2 基因突变的室管膜下

巨细胞型星形细胞瘤,可采用 mTOR 抑制剂(如依维莫司)^[83]。TRK 融合阳性 PLGG 可考虑使用 TRK 抑制剂,如恩曲替尼和拉罗替尼^[84]。

推荐意见 26:具有 BRAF 基因改变或 TRK 融合的复发或进展 PLGG,或具有 TSC1/2 基因突变的室管膜下巨细胞型星形细胞瘤,可应用相应的分子靶向药物治疗(证据等级:高;推荐强度:强)。

2. 其他药物:用于治疗成人弥漫性低级别胶质瘤的烷化剂替莫唑胺对 PLGG 疗效不佳,不建议作为一线治疗药物。对于进展后的 PLGG,30 例患儿经替莫唑胺治疗后,4 例(13%)肿瘤缩小超过 25%,13 例(43%)肿瘤保持稳定,提示替莫唑胺可作为 PLGG 的二线选择^[88]。

贝伐珠单抗治疗复发或进展的 PLGG 时,可诱导肿瘤的迅速反应(9 周时有效率为 86%),有利于缓解急性视力损伤或其他神经功能衰退^[87];但停药后 93% 肿瘤在短期内再次进展,停药后的中位进展时间为 4 个月^[89],且需警惕蛋白尿、类风湿性关节炎、嗜睡、卵巢早衰等不良反应的风险。

有研究显示,37 例进展 PLGG 经顺铂联合依托泊苷治疗后,24 例(65%)肿瘤体积缩小,疗效最长可维持 12 个月^[90]。16 例进展的视路胶质瘤经顺铂、依托泊苷、长春花碱三药联合方案治疗后,4 例肿瘤缩小,5 例稳定,客观有效率为 25%,疾病控制率为 56.3%^[91]。有研究分析了再次 CV 方案治疗、卡铂单药与长春花碱单药对进展且无法手术切除的 PLGG 的疗效,这三种方案的客观有效率分别为 58.8%、27% 和 46.4%^[92]。

推荐意见 27:复发或进展 PLGG 可选的化疗方案包括再次 CV 治疗、替莫唑胺、贝伐珠单抗、顺铂联合依托泊苷、长春花碱等(证据等级:中;推荐强度:弱)。

声明 本指南基于现有的文献和专家意见,有助于临床决策,但不可替代具体情况下的个体化治疗方案,更不可作为法律依据。

共同执笔(排名不分先后) 万锋(南方医科大学附属广东省人民医院)、张俊平(首都医科大学三博脑科医院)、杜莎莎(南方医科大学附属广东省人民医院)、邱晓光(首都医科大学附属北京天坛医院)、李海南(广东三九脑科医院)、赵阳(上海交通大学医学院附属新华医院)、王佳甲(上海交通大学医学院附属新华医院)

指南编委会成员(按姓氏汉语拼音排序) 蔡林波(广东三九脑科医院)、陈乾(深圳市儿童医

院)、杜莎莎(南方医科大学附属广东省人民医院)、宫杰(山东大学齐鲁医院)、顾硕(海南省儿童医院)、郭琤琤(中山大学肿瘤医院)、郭文龙(南方医科大学附属广东省人民医院)、贺晓生(空军军医大学第一附属医院)、李春德(首都医科大学附属北京天坛医院)、李方成(广州市妇女儿童中心)、李海南(广东三九脑科医院)、李强(兰州大学第二医院)、李智(中山大学孙逸仙纪念医院)、梁平(重庆医科大学附属儿科医院)、林志雄(福建三博脑科医院)、刘景平(湖南省儿童医院)、吕峰(南方医科大学附属广东省人民医院)、马杰(上海交通大学医学院附属新华医院)、马云富(湖北省妇幼保健院)、邱晓光(首都医科大学附属北京天坛医院)、万锋(南方医科大学附属广东省人民医院)、汪立刚(哈尔滨医科大学附属第一医院)、王保成(上海交通大学医学院附属新华医院)、王广宇(济南市儿童医院)、王佳甲(上海交通大学医学院附属新华医院)、王举磊(空军军医大学第二附属医院)、杨孔宾(哈尔滨医科大学附属第一医院)、杨雷(昆明市儿童医院)、杨明(江西省儿童医院)、叶桓(安徽省儿童医院)、张俊平(首都医科大学三博脑科医院)、张荣(复旦大学附属华山医院)、张旺明(南方医科大学附属南方医院)、赵阳(上海交通大学医学院附属新华医院)、朱丹(广东三九脑科医院)

指南外审评价专家(按姓氏汉语拼音排序) 蔡林波(广东三九脑科医院)、常青(北京市神经外科研究所)、陈媛媛(中山大学肿瘤防治中心)、胡婉明(中山大学肿瘤防治中心)、黄飏(南方医科大学附属广东省人民医院)、鞠延(四川大学华西医院)、李刚(空军军医大学第二附属医院)、李玉华(上海交通大学医学院附属新华医院)、李智(中山大学孙逸仙纪念医院)、梁平(重庆医科大学附属儿科医院)、刘明(上海交通大学医学院附属新华医院)、卢德宏(首都医科大学宣武医院)、苏君(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、田永吉(首都医科大学附属北京天坛医院)、汪洋(复旦大学附属华山医院)、王雷明(首都医科大学宣武医院)、王行富(福建医科大学附属第一医院)、熊佶(复旦大学附属华山医院)、杨群英(中山大学肿瘤防治中心)、张佳璇(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张荣(复旦大学附属华山医院)、张旺明(南方医科大学珠江医院)、郑慧(上海交通大学医学院附属新华医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Fangusaro J, Jones DT, Packer RJ, et al. Pediatric low-grade glioma: state-of-the-art and ongoing challenges [J]. *Neuro Oncol*, 2024, 26(1):25-37. DOI: 10.1093/neuonc/noad195.
- [2] Pak-Yin Liu A, Moreira DC, Sun C, et al. Challenges and opportunities for managing pediatric central nervous system tumors in China[J]. *Pediatr Investig*, 2020, 4(3):211-217. DOI: 10.1002/ped4.12212.
- [3] 陈籽荣, 王震, 厉亚坤, 等. 儿童低级别胶质瘤的分子病理学特点和临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(5):390-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.05.019.
- [4] Dudley RW, Torok MR, Gallegos DR, et al. Pediatric low-grade ganglioglioma: epidemiology, treatments, and outcome analysis on 348 children from the surveillance, epidemiology, and end results database[J]. *Neurosurgery*, 2015, 76(3):313-319; discussion 319; quiz 319-320. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000619.
- [5] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012 [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17 Suppl 4(Suppl 4):iv1-iv62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189.
- [6] Sait SF, Giantini-Larsen AM, Tringale KR, et al. Treatment of pediatric low-grade gliomas [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23(4):185-199. DOI: 10.1007/s11910-023-01257-3.
- [7] Chen Z, Guo Z, Wang J, et al. Clinical features and outcomes of pediatric intracranial gliomas: results from single center's 226 cases and corroborated with SEER database [J]. *Childs Nerv Syst*, 2023, 39(3):593-601. DOI: 10.1007/s00381-023-05841-3.
- [8] Packer RJ, Pfister S, Bouffet E, et al. Pediatric low-grade gliomas: implications of the biologic era [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(6):750-761. DOI: 10.1093/neuonc/now209.
- [9] Ishi Y, Yamaguchi S, Hatanaka KC, et al. Association of the FGFR1 mutation with spontaneous hemorrhage in low-grade gliomas in pediatric and young adult patients [J]. *J Neurosurg*, 2020, 134(3):733-741. DOI: 10.3171/2019.12.JNS192155.
- [10] Lutz K, Jünger ST, Messing-Jünger M. Essential management of pediatric brain tumors [J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(4):498. DOI: 10.3390/children9040498.
- [11] Cacciotti C, Lenzen A, Self C, et al. Recurrence patterns and surveillance imaging in pediatric brain tumor survivors [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2024, 46(3):e227-e232. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002850.
- [12] Kilburn LB, Khuong-Quang DA, Hansford JR, et al. The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: the phase 2 FIREFLY-1 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(1):207-217. DOI: 10.1038/s41591-023-02668-y.
- [13] Fangusaro J, Witt O, Hernández Driever P, et al. Response assessment in paediatric low-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6):e305-e316. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30064-4.
- [14] Métails A, Bouchoucha Y, Kergrohen T, et al. Pediatric spinal pilocytic astrocytomas form a distinct epigenetic subclass from pilocytic astrocytomas of other locations and diffuse leptomeningeal glioneuronal tumours [J]. *Acta Neuropathol*, 2023, 145(1):83-95. DOI: 10.1007/s00401-022-02512-6.
- [15] Stock A, Hancken CV, Kandels D, et al. Pseudoprogression is frequent after front-line radiation therapy in pediatric low-grade glioma: results from the German low-grade glioma cohort [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(5):1190-1202. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.12.007.
- [16] Tsang DS, Murphy ES, Lucas JT Jr, et al. Pseudoprogression in pediatric low-grade glioma after irradiation [J]. *J Neurooncol*, 2017, 135(2):371-379. DOI: 10.1007/s11060-017-2583-9.
- [17] Gorodezki D, Zipfel J, Queudeville M, et al. Resection extent and BRAF V600E mutation status determine postoperative tumor growth velocity in pediatric low-grade glioma: results from a single-center cohort analysis [J]. *J Neurooncol*, 2022, 160(3):567-576. DOI: 10.1007/s11060-022-04176-4.
- [18] Carey SS, Sadighi Z, Wu S, et al. Evaluating pediatric spinal low-grade gliomas: a 30-year retrospective analysis [J]. *J Neurooncol*, 2019, 145(3):519-529. DOI: 10.1007/s11060-019-03319-4.
- [19] Yecies D, Fisher PG, Cheshier S, et al. Long-term outcomes of primarily metastatic juvenile pilocytic astrocytoma in children [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 21(1):49-53. DOI: 10.3171/2017.7.PEDS17168.
- [20] Chamdine O, Broniscer A, Wu S, et al. Metastatic low-grade gliomas in children: 20 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(1):62-70. DOI: 10.1002/pbc.25731.
- [21] 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. DOI: 10.1002/pbc.27917.
- [22] 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. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
- [23] Richardson TE, Hatanpaa KJ, Walker JM. Molecular characterization of "true" low-grade IDH-wildtype astrocytomas [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2021, 80(5):431-435. DOI: 10.1093/jnen/nlab023.
- [24] Yeo KK, Alexandrescu S, Cotter JA, et al. Multi-institutional study of the frequency, genomic landscape, and outcome of IDH-mutant glioma in pediatrics [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(1):199-210. DOI: 10.1093/neuonc/noac132.
- [25] Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015-2019 [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(Suppl 5):v1-v95. DOI: 10.1093/neuonc/noac202.
- [26] Rudà R, Capper D, Waldman AD, et al. EANO - EURACAN - SNO Guidelines on circumscribed astrocytic gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(12):2015-2034. DOI: 10.1093/neuonc/noac188.
- [27] Bale TA, Rosenblum MK. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: an update on pediatric low-grade gliomas and glioneuronal tumors [J]. *Brain Pathol*, 2022, 32(4):e13060. DOI: 10.1111/bpa.13060.
- [28] Pfister SM, Reyes-Múgica M, Chan J, et al. A summary of the inaugural WHO classification of pediatric tumors: transitioning from the optical into the molecular era [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(2):331-355. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1094.
- [29] Louis DN, Wesseling P, Aldape K, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading [J]. *Brain Pathol*, 2020, 30(4):844-856. DOI: 10.1111/bpa.12832.
- [30] Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4343. DOI: 10.1038/s41467-019-12187-5.
- [31] Ryall S, Tabori U, Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1):30. DOI: 10.1186/s40478-020-00902-z.
- [32] Métails A, Tauziède-Espariat A, Garcia J, et al. Clinico-pathological and epigenetic heterogeneity of diffuse gliomas with FGFR3::TACC3 fusion [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023,

- 11(1):14. DOI: 10.1186/s40478-023-01506-z.
- [33] Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, et al. Integrated molecular and clinical analysis of 1,000 pediatric low-grade gliomas[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4):569-583. e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.011.
- [34] Capper D, Jones D, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours [J]. *Nature*, 2018, 555(7697):469-474. DOI: 10.1038/nature26000.
- [35] Lee B, Hwang S, Bae H, et al. Diagnostic utility of genetic alterations in distinguishing IDH-wildtype glioblastoma from lower-grade gliomas: insight from next-generation sequencing analysis of 479 cases[J]. *Brain Pathol*, 2024 :e13234. DOI: 10.1111/bpa.13234.
- [36] Reinhardt A, Stichel D, Schrimpf D, et al. Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(2):273-291. DOI: 10.1007/s00401-018-1837-8.
- [37] Louis DN, Wesseling P, Paulus W, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC)[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(3):481-484. DOI: 10.1007/s00401-018-1808-0.
- [38] Komlodi-Pasztor E, Blakeley JO. Brain cancers in genetic syndromes[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21(11):64. DOI: 10.1007/s11910-021-01149-4.
- [39] Muskens IS, Zhang C, de Smith AJ, et al. Germline genetic landscape of pediatric central nervous system tumors[J]. *Neuro Oncol*, 2019, 21(11):1376-1388. DOI: 10.1093/neuonc/noz108.
- [40] Priesterbach-Ackley LP, Boldt HB, Petersen JK, et al. Brain tumour diagnostics using a DNA methylation-based classifier as a diagnostic support tool[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2020, 46(5):478-492. DOI: 10.1111/nan.12610.
- [41] Jaunmuktane Z, Capper D, Jones D, et al. Methylation array profiling of adult brain tumours: diagnostic outcomes in a large, single centre[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7(1):24. DOI: 10.1186/s40478-019-0668-8.
- [42] Pérez J, Muchart J, López VS, et al. Targeted therapy for pediatric low-grade glioma[J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(8):2511-2520. DOI: 10.1007/s00381-021-05138-3.
- [43] Brown MT, Boop FA. Epilepsy surgery for pediatric low-grade gliomas of the cerebral hemispheres: neurosurgical considerations and outcomes [J]. *Childs Nerv Syst*, 2016, 32(10):1923-1930. DOI: 10.1007/s00381-016-3162-7.
- [44] Ko A, Kim SH, Kim SH, et al. Epilepsy surgery for children with low-grade epilepsy-associated tumors: factors associated with seizure recurrence and cognitive function [J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 91:50-56. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.10.008.
- [45] Tovar-Spinoza Z, Choi H. MRI-guided laser interstitial thermal therapy for the treatment of low-grade gliomas in children: a case-series review, description of the current technologies and perspectives[J]. *Childs Nerv Syst*, 2016, 32(10):1947-1956. DOI: 10.1007/s00381-016-3193-0.
- [46] Pehlivan KC, Khanna PC, Elster JD, et al. Clinical and neuroimaging features of magnetic resonance-guided stereotactic laser ablation for newly diagnosed and recurrent pediatric brain tumors: a single institutional series [J]. *World Neurosurg*, 2021, 150:e378-e387. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.03.027.
- [47] Spacca B, Di Maurizio M, Grandoni M, et al. Laser interstitial thermal therapy (LITT) for pediatric patients affected by intracranial tumors [J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1120286. DOI: 10.3389/fneur.2023.1120286.
- [48] Strauss I, Gabay S, Roth J. Laser interstitial thermal therapy (LITT) for pediatric low-grade glioma-case presentations and lessons learned [J]. *Childs Nerv Syst*, 2024 (2024-05-04) [2024-06-03] . <https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-024-06419-3>. [published online ahead of print].
- [49] Garcia DM, Marks JE, Latifi HR, et al. Childhood cerebellar astrocytomas: is there a role for postoperative irradiation? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 18(4):815-818. DOI: 10.1016/0360-3016(90)90402-6.
- [50] Kortmann RD, Timmermann B, Taylor RE, et al. Current and future strategies in radiotherapy of childhood low-grade glioma of the brain. Part II: treatment-related late toxicity [J]. *Strahlenther Onkol*, 2003, 179(9):585-597. DOI: 10.1007/s00066-003-8104-0.
- [51] Fisher BJ, Leighton CC, Vujovic O, et al. Results of a policy of surveillance alone after surgical management of pediatric low grade gliomas[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(3):704-710. DOI: 10.1016/s0360-3016(01)01705-9.
- [52] Pollack IF, Claassen D, al-Shboul Q, et al. Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases [J]. *J Neurosurg*, 1995, 82(4):536-547. DOI: 10.3171/jns.1995.82.4.0536.
- [53] Aloï 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. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.09.034.
- [54] Grill J, Couanet D, Cappelli C, et al. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma[J]. *Ann Neurol*, 1999, 45(3):393-396. DOI: 10.1002/1531-8249(199903)45:3<393::aid-ana17>3.0.co;2-b.
- [55] Merchant TE, Kun LE, Wu S, et al. Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22):3598-3604. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.9494.
- [56] Sharif S, Ferner R, Birch JM, et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(16):2570-2575. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.8349.
- [57] Yock TI, Bhat S, Szymonifka J, et al. Quality of life outcomes in proton and photon treated pediatric brain tumor survivors[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 113(1):89-94. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.08.017.
- [58] Mishra KK, Puri DR, Missett BT, et al. The role of up-front radiation therapy for incompletely resected pediatric WHO grade II low-grade gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2006, 8(2):166-174. DOI: 10.1215/15228517-2005-011.
- [59] Fisher PG, Tihan T, Goldthwaite PT, et al. Outcome analysis of childhood low-grade astrocytomas [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51(2):245-250. DOI: 10.1002/pbc.21563.
- [60] Kestle JR, Hoffman HJ, Mock AR. Moyamoya phenomenon after radiation for optic glioma[J]. *J Neurosurg*, 1993, 79(1):32-35. DOI: 10.3171/jns.1993.79.1.0032.
- [61] Tsang DS, Murphy ES, Merchant TE. Radiation therapy for optic pathway and hypothalamic low-grade gliomas in children[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(3):642-651. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.023.
- [62] Acharya S, Liu JF, Tatevossian RG, et al. Risk stratification in pediatric low-grade glioma and glioneuronal tumor treated with radiation therapy: an integrated clinicopathologic and molecular analysis[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(8):1203-1213. DOI: 10.1093/neuonc/noaa031.
- [63] Bitterman DS, MacDonald SM, Yock TI, et al. Revisiting the role of radiation therapy for pediatric low-grade glioma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(35):3335-3339. DOI: 10.1200/JCO.19.01270.
- [64] Massimi L, Tufo T, Di Rocco C. Management of optic-

- hypothalamic gliomas in children; still a challenging problem [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2007, 7(11):1591-1610. DOI: 10.1586/14737140.7.11.1591.
- [65] Jahraus CD, Tarbell NJ. Optic pathway gliomas [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 46(5):586-596. DOI: 10.1002/pbc.20655.
- [66] Paulino AC, Mazloom A, Terashima K, et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in pediatric low-grade glioma [J]. *Cancer*, 2013, 119(14):2654-2659. DOI: 10.1002/encr.28118.
- [67] 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.01.078.
- [68] Villablanca N, Valls N, González R. Techniques and complications of anesthesia in pediatric radiotherapy: a retrospective cohort study [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2023, 45(7):377-382. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002706.
- [69] Ångström-Brännström C, Lindh V, Mullaney T, et al. Parents' experiences and responses to an intervention for psychological preparation of children and families during the child's radiotherapy [J]. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2018, 35(2):132-148. DOI: 10.1177/1043454217741876.
- [70] Engvall G, Lindh V, Mullaney T, et al. Children's experiences and responses towards an intervention for psychological preparation for radiotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1):9. DOI: 10.1186/s13014-017-0942-5.
- [71] Ding H, Huang Y, Li Z, et al. Prediction of IDH status through MRI features and enlightened reflection on the delineation of target volume in low-grade gliomas [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18:1533033819877167. DOI: 10.1177/1533033819877167.
- [72] Rieken S, Habermehl D, Giesel FL, et al. Analysis of FET-PET imaging for target volume definition in patients with gliomas treated with conformal radiotherapy [J]. *Radiat Oncol*, 2013, 109(3):487-492. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.06.043.
- [73] Cherlow JM, Shaw D, 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.004.
- [74] Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21):2641-2647. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.6054.
- [75] 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 (≤ 16 years) low grade glioma- a final report [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81:206-225. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.019.
- [76] 盖菁菁, 李程, 郜志孟, 等. 卡铂联合长春新碱改良方案治疗儿童脑干低级别胶质瘤 [J]. *中华神经外科杂志*, 2017, 33(5):451-455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2017.05.005.
- [77] 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.1585.
- [78] Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, et al. Dabrafenib plus Trametinib in pediatric glioma with BRAF V600 mutations [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(12):1108-1120. DOI: 10.1056/NEJMoa2303815.
- [79] Barbato MI, Nashed J, Bradford D, et al. FDA approval summary: Dabrafenib in combination with Trametinib for BRAFV600E mutation-positive low-grade glioma [J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(2):263-268. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1503.
- [80] Leclair NK, Lambert W, Roche K, et al. Early experience with targeted therapy as a first-line adjuvant treatment for pediatric low-grade glioma [J]. *Neurosurg Focus*, 2022, 53(6):E15. DOI: 10.3171/2022.9.FOCUS22410.
- [81] Karajannis MA, Legault G, Fisher MJ, et al. Phase II study of sorafenib in children with recurrent or progressive low-grade astrocytomas [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(10):1408-1416. DOI: 10.1093/neuonc/nou059.
- [82] van Tilburg CM, Kilburn LB, Perreault S, et al. LOGGIC/FIREFLY-2: a phase 3, randomized trial of tovorafenib vs. chemotherapy in pediatric and young adult patients with newly diagnosed low-grade glioma harboring an activating RAF alteration [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):147. DOI: 10.1186/s12885-024-11820-x.
- [83] Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9861):125-132. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9.
- [84] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会, 中国研究型医院学会儿童肿瘤专业委员会, 王焕民, 等. 拉罗替尼治疗 TRK 融合儿童肿瘤中国专家共识 [J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(17):865-872. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230698.
- [85] Hargrave DR, Bouffet E, Tabori U, et al. Efficacy and safety of Dabrafenib in pediatric patients with BRAF V600 mutation-positive relapsed or refractory low-grade glioma: results from a phase I/II a study [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(24):7303-7311. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2177.
- [86] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30277-3.
- [87] Fangusaro J, Onar-Thomas A, Wu S, et al. LGG-04. A phase II re-treatment study of selumetinib for recurrent or progressive pediatric low-grade glioma (pLGG): a pediatric brain tumor consortium (PBTC) study [J]. *Neuro-Oncol*, 2020, 22(Supplement_3):iii367. DOI: 10.1093/neuonc/noaa222.389.
- [88] Gururangan S, Fisher MJ, Allen JC, et al. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2007, 9(2):161-168. DOI: 10.1215/15228517-2006-030.
- [89] Green K, Panagopoulou P, D'Arco F, et al. A nationwide evaluation of bevacizumab-based treatments in pediatric low-grade glioma in the UK: safety, efficacy, visual morbidity, and outcomes [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(4):774-785. DOI: 10.1093/neuonc/noac223.
- [90] Massimino M, Spreafico F, Riva D, et al. A lower-dose, lower-toxicity cisplatin-etoposide regimen for childhood progressive low-grade glioma [J]. *J Neurooncol*, 2010, 100(1):65-71. DOI: 10.1007/s11060-010-0136-6.
- [91] Hsu TR, Wong TT, Chang FC, et al. Responsiveness of progressive optic pathway tumors to cisplatin-based chemotherapy in children [J]. *Childs Nerv Syst*, 2008, 24(12):1457-1461. DOI: 10.1007/s00381-008-0707-4.
- [92] El-Hemaly A, Taha H, Refaat A, et al. Efficacy of different salvage regimens in progressive unresectable pediatric low-grade glioma [J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(5):407. DOI: 10.3892/ol.2022.13527.