

中国儿童高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@xinhua.med.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@gdph.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.cn112050-20240423-00145

胶质瘤是最常见的儿童中枢神经系统(CNS)肿瘤,其中高级别胶质瘤相对较少,但却是儿童最常见的肿瘤相关死因。儿童高级别胶质瘤(pediatric high-grade glioma, PHGG)约占儿童所有颅内肿瘤的6%~15%^[1],尽管采用手术、放疗和全身系统性治疗,5年生存率也仅为20%^[1]。脊髓PHGG罕见,约占儿童脊髓肿瘤的7.5%,而儿童脊髓肿瘤仅占儿童CNS肿瘤的5%^[2-3]。2021年世界卫生组织(WHO)CNS肿瘤分类中,PHGG不再区分3、4级肿瘤级别,统称为“儿童高级别”^[1]。为了规范化指引PHGG的诊断和治疗,本指南将从PHGG的影像学检查和评估、病理学检查和诊断、外科手术、放疗以及系统性治疗原则几方面进行阐述和推荐,供从事儿童神经肿瘤诊疗的医务工作者参考。本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、临床实际应用和专家观点,提出推荐意见。推荐意见由23名多学科专家予以审阅审定,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。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、覆盖广度和深度;成立《中国儿童高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。

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

专家组通过电子数据库NCBI PubMed、中国知网、万方数据库检索文献,检索时间范围为1990年1月至2024年6月,主要中文检索词包括“儿童”“胶质瘤”“高级别胶质瘤”“影像”“手术”“分子病理”“弥漫内生性脑桥胶质瘤”“化疗”“靶向治疗”“化学治疗”“放疗”“免疫治疗”“治疗”,英文检索词包括“Pediatric”“High grade Glioma”“Chemotherapy”“CT”“Diffuse intrinsic pontine glioma”“DIPG”“Imaging”“Molecular Pathology”“Response assessment”“Immunotherapy”“Surgery”“Management”“MRI”“PET-CT”“PHGG”“Radiotherapy”“Targeted therapy”“Treatment”。

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

颅内PHGG患儿的临床表现与肿瘤部位和年

龄相关,最常见的症状包括颅内压升高表现、癫痫发作、肢体运动和感觉障碍、脑神经麻痹、共济失调、言语障碍、失语和记忆障碍等。婴儿可出现头围增加,学龄儿童可出现学习成绩差、疲劳和人格改变等^[4-5]。包括 1 型神经纤维瘤病、LiFraumeni 综合征、Turcot 综合征、Lynch 综合征和结构性错配修复缺陷综合征在内的某些遗传性癌症易感综合征与 PHGG 的发生相关^[4-5]。与成人高级别胶质瘤不同,PHGG 很少继发于低级别胶质瘤(<10%),绝大多数为原发性高级别胶质瘤^[6]。

颅内 PHGG 的治疗取决于肿瘤的类型、部位、大小和播散程度,以及患儿的年龄和一般情况等诸多因素。主要治疗包括手术、术后放疗和系统性治疗^[4-5]。手术治疗的目标是在安全的前提下尽可能地切除肿瘤、减少肿瘤的占位效应,并获得足够的组织用于病理学诊断^[7]。肿瘤的部位、大小和患儿的一般情况是手术效果的重要决定因素^[4-5,8-11]。

脊髓 PHGG 少见,好发于 6~18 岁,6 岁以下极为罕见,整体预后差,中位生存时间约为 7~12 个月^[2-3]。由于现有循证医学证据较少,尚不能明确手术和(或)放、化疗对患儿整体预后的影响,现有研究样本量有限且结论差异较大^[2-3]。

本指南除了特指脊髓 PHGG,均为颅内 PHGG 的循证医学证据和诊疗建议。

三、影像学检查和评估

1. 影像学检查原则:影像学检查适用于 PHGG 的诊断、分期、疗效评估及随访等诊疗过程^[12]。其主要目的包含以下四点^[13]:(1)评估肿瘤的大小、部位、数目、范围、血供、与邻近重要解剖结构的关系,以及可能的病理学类型,明确是否有软脑膜或脊膜播散和远隔转移病灶。(2)对拟行肿瘤切除术的患儿进行手术风险的评估,通过多模态影像融合技术制定手术计划。(3)评估治疗效果,为进一步治疗方案的调整提供依据。(4)对经治患儿进行随访^[14-15]。

2. 头颅和(或)脊髓 MRI:神经系统 MRI 是评价 PHGG 的首选影像学方法,可观察肿瘤的生长模式、大小、边界、占位效应、出血、灌注和不同程度的对比强化,PHGG 常强化并表现出弥散受限^[16-19]。

应按照治疗方案规定的时间间隔进行头颅和脊髓的影像学随访。若出现与肿瘤复发或残留有关的临床恶化或影像学进展,需更频繁地进行影像学检查,头颅 MRI 检查时辅以 MR 灌注和(或)MR 波谱

分析,以评估治疗反应或评价真性进展、假性进展或放射性坏死。评价软脑膜、脊膜肿瘤播散的术后脊髓 MRI 应延迟 2~3 周进行,以避免手术出血及相关产物的干扰^[20]。

推荐意见 1:基础 MRI 序列应包括 T1 加权成像(T1WI)、增强 T1WI、T2 加权成像(T2WI)、液体衰减反转恢复序列(FLAIR)、弥散加权成像(DWI)和灌注加权成像(PWI)。用于术前诊断评估和术后即刻复查(术后 72 h 内最佳)^[20](证据等级:高;推荐强度:强)。

3. CT:虽然 MRI 比 CT 更常用于脑部和脊髓成像,但在一些特殊情况下,CT 比 MRI 更具优势。CT 对肿瘤钙化具有更高的敏感性,还可提供邻近骨结构改变的信息。CT 的采集时间也更短^[21]。

推荐意见 2:CT 是快速评估术后即刻情况以及评价急性颅内出血、脑室扩大和分流相关问题的理想方法。CT 也适用于存在植入物或异物等 MRI 禁忌证的患者^[21](证据等级:高;推荐强度:强)。

4. 脑正电子发射断层显像(PET)检查:脑 PET 检查通常使用葡萄糖代谢示踪剂 ¹⁸F-脱氧葡萄糖或氨基酸代谢示踪剂 ¹¹C 蛋氨酸等放射性药物评估脑组织的代谢^[22-23]。

推荐意见 3:PET 通常与解剖成像相结合,可用于区分肿瘤和放射性坏死、肿瘤分级或识别需要进行活组织检查的侵袭性病灶,多作为补充检查。PET 更有助于识别高级别肿瘤^[22-23](证据等级:中;推荐强度:强)。

5. 疗效的影像学评估标准(表 2):2020 年儿童神经肿瘤学应答评估(Response Assessment in Pediatric Neuro-oncology, RAPNO)工作组针对 PHGG 制定了肿瘤治疗反应的评估标准, MRI 是 PHGG 治疗反应评估的主要检查手段。(1)完全缓解(complete response, CR):需同时满足以下条件,①影像上可测量病灶、微小不可测量病灶以及转移灶完全消失;②无新发病灶;③临床症状稳定或改善;④以上指标至少持续 8 周。(2)部分缓解(partial response, PR):需同时满足以下条件,①影像上可测量病灶减小 $\geq 50\%$;②微小不可测量病灶无进展;③无新发病灶;④临床症状稳定或改善。(3)轻微缓解(minor response, MR):需同时满足以下条件,①靶病灶减小 25%~49%;②微小不可测量病灶无进展;③无新发病灶;④临床症状稳定或改善。(4)病变进展(progressive disease, PD):具备以下任意条件,①影像上可测量病灶增大 $\geq 25\%$;②出现新

发病灶;③微小不可测量病灶及转移灶明显进展;④排除其他原因引起的临床症状显著恶化。(5) 病变稳定(stable disease, SD):无法分类为 CR、PR、MR 及 PD,微小不可测量病灶无进展,临床症状稳定^[8,24-26]。

推荐意见 4:疗效评估应将影像学表现与临床症状结合^[8,24-26](证据等级:中;推荐强度:强)。

四、病理学检查和诊断原则

1. PHGG 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将弥漫性胶质瘤分为“成人型”及“儿童型”两组,儿童型弥漫性高级别胶质瘤包括:弥漫性中线胶质瘤 H3K27 变异;弥漫性大脑半球胶质瘤 H3G34 突变;弥漫性儿童型高级别胶质瘤 H3/异柠檬酸脱氢酶(IDH)野生型;婴儿型大脑半球胶质瘤^[27]。儿童亦可发生成人型高级别弥漫性胶质瘤,如发生于儿童的 IDH 突变型弥漫性胶质瘤^[28]和上皮样胶质母细胞瘤等。此外,局限性胶质瘤(高级别多形性黄色星形细胞瘤、星形母细胞瘤)^[29]、室管膜瘤好发于儿童或青年人^[30-31],也是 PHGG 的重要组成部分。

2. 病理学检查原则:需综合组织学和分子遗传学特征进行整合诊断,以组织学诊断为基础,以分子遗传学特征为补充。分子遗传学特征可提供额外的诊断和预后信息,提高诊断的准确性,进而辅助治疗

和临床试验的选择^[27]。儿童型弥漫性高级别胶质瘤与胚胎性肿瘤、高级别室管膜瘤的形态学表现有较广泛的重叠,组织学特征难以鉴别,故未对分子遗传学特征做充分评估时,仅诊断为“高级别神经上皮肿瘤, NOS(not otherwise specified, 非特指)”,并建议进一步检测。

PHGG 的组织学特征异质性大,只有对肿瘤进行充分的分子遗传学评估,才可正确诊断一些组织形态学异质性较明显的肿瘤,并获得预后和治疗的重要信息^[28,32-33]。

DNA 甲基化聚类分析已成为辅助 CNS 肿瘤分类的有效方法之一^[34]。对于通过其他检测方法无法进行精确诊断的少数 PHGG,或需明确肿瘤分子亚型以指导治疗的肿瘤类型,或 WHO CNS 肿瘤分类中将其作为必要诊断标准的肿瘤类型,推荐进一步行甲基化聚类分析检测^[35-36]。

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检测,尽可能基于组织学特征初步区分高级别弥漫性胶质瘤、高级别局限性胶质瘤、(部位)室管膜瘤、胚胎性肿瘤,并加注“NOS”。对于形态学特征不突出、又未获得关键的生物学标志物信息而难以鉴别诊断者,可诊断为高级别神经上皮肿瘤, NOS/NEC(not elsewhere classified, 未确定分类)(证据等级:高;推荐强度:强)。

表 2 儿童高级别脑干胶质瘤治疗效果的影像学评估标准

疗效	头颅 MRI 表现	脊髓 MRI 表现	临床表现	抗血管生成类药物或激素的使用情况
CR	无增强或非增强病灶,持续 8 周,无新发病灶	同头颅 MRI	稳定或改善	停用激素或仅用生理替代剂量;停用抗血管生成药物
PR				
脑桥	T2 或 FLAIR 上病变最大横截面的面积(2D)减小 $\geq 25\%$,持续 8 周	不适用	稳定或改善	激素用量稳定或减少;停用抗血管生成药物
非脑桥	T2 或 FLAIR 上病变最大横截面的面积(2D)减小 $\geq 50\%$,持续 8 周	同头颅 MRI	稳定或改善	激素用量稳定或减少;停用抗血管生成药物
SD	不符合 CR 和 PR 标准	同头颅 MRI	稳定或改善	激素用量稳定或减少;停用抗血管生成药物
PD				
脑桥	T2 或 FLAIR 上病变最大横截面的面积(2D)增加 $\geq 25\%$	不适用	临床情况恶化(除外其他因素)	不适用
非脑桥	T2 或 FLAIR 上病变最大横截面的面积(2D)增加 $\geq 25\%$,或出现新发病灶	同头颅 MRI	不适用	不适用

注:CR 为完全缓解,PR 为部分缓解,SD 为疾病稳定,PD 为疾病进展,FLAIR 为液体衰减反转恢复序列

推荐意见 6:除组织学观察,尽可能对 PHGG 进行充分的分子遗传学评估,完成整合诊断。在分子病理学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:PHGG 的组织学和分子遗传学特征有广泛重叠,尤其对于活组织检查获得的病理组织标本,有时即使通过充分的组织学观察和分子病理学检测仍难以精准诊断,此时需要 DNA 甲基化聚类分析协助诊断或发现新的肿瘤类型^[32](证据等级:高;推荐强度:弱)。

推荐意见 8:部分类型 PHGG 诊断的必要条件中包含部位和(或)生物学标志物信息,病理学诊

断需特别关注发病部位和生物学标志物。若肿瘤为多中心或多发时,临床医生需提供清晰且完整的肿瘤累及部位信息(证据等级:高;推荐强度:强)。

不同病理学类型 PHGG 的特征及推荐的检测方法见表 3。

3. 病理学诊断的规范术语:PHGG 应进行标准、规范的病理学诊断,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^[27]:(1)整合诊断。(2)组织病理学诊断。(3)CNS WHO 分级。(4)分子遗传学信息。应明确肿瘤的部位、标本类型、检测方法和变异类型等关键信息。

表 3 不同病理学类型儿童高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)	主要的分子遗传学特征	推荐的检测方法	诊断要点
弥漫性中线胶质瘤, H3K27 变异	4	H3K27 突变或 EGFR 突变/扩增或 EZHIP 过表达,PDGFRA 扩增,ACVR1 突变,TP53 突变	IHC、qPCR、Sanger 测序、NGS、DNAMC	位于中线部位,弥漫性生长,肿瘤细胞 H3K27me3 表达广泛缺失
弥漫性大脑半球胶质瘤, H3 G34 突变	4	IDH 野生型,H3.3 G34R/V 突变	IHC、qPCR、Sanger 测序、NGS、DNAMC	位于大脑半球,瘤细胞常为 Olig2、ATRX、MGMT 表达缺失,P53 高表达
弥漫性儿童型高级别 胶质瘤,H3 野生 和 IDH 野生型	4	IDH 野生型,H3 野生型,PDGFRA 变异,EGFR 变异,MYCN 扩增	FISH、qPCR、Sanger 测序、NGS、DNAMC	常见儿童、青少年或青年人;在未行 DNAMC 分析时,诊断该类型应具有特征性分子变异且排除其他高级别胶质瘤
婴儿型大脑半球胶质瘤	-	IDH 野生型,NTRK 家族,ROSI 融合,MET1 融合或 ALK 融合等	FISH、qPCR、Sanger 测序、NGS、DNAMC	常见于婴幼儿,位于大脑半球
星形细胞瘤,IDH 突变	2 ^a ,3,4	IDH 突变,不伴有 1p/19q 联合缺失	IHC、FISH、qPCR、Sanger 测序、NGS、DNAMC	儿童星形细胞瘤 IDH 突变型,应特别关注检查微卫星不稳定性 and 是否为胚系突变,以除外遗传相关综合征
少突胶质细胞瘤,IDH 突变并 1p/19q 共缺失	2 ^a ,3	IDH 突变并 1p/19q 联合缺失	IHC、FISH、qPCR、Sanger 测序、NGS、DNAMC	儿童少突胶质细胞瘤 IDH 突变并 1p/19q 共缺失型,应特别关注检查微卫星不稳定性 and 是否为胚系突变,以除外结构性错配修复蛋白缺失综合征
多形性黄色星形细胞瘤	2 ^a ,3	IDH 野生型,BRAF 突变,CDKN2A 纯合缺失	IHC、FISH、qPCR、Sanger 测序、NGS、DNAMC	多形性黄色星形细胞瘤的形态学变异较大,偏低级别者与神经节细胞瘤有重叠,高级别者与上皮样胶质母细胞瘤有重叠,应综合多学科会诊意见和多种检测结果诊断
上皮样胶质细胞瘤,IDH 野生型	4	IDH 野生型,BRAF 突变,CDKN2A 纯合缺失,PDGFRA 扩增	IHC、FISH、qPCR、Sanger 测序、NGS、DNAMC	该类型可根据 DNAMC 分为 3 个亚组:①PXA 样组;②IDH 野生型胶质母细胞样组;③RTK1 组。其中亚组①最常见于儿童及青年人

注:IDH 为异柠檬酸脱氢酶,WHO 为世界卫生组织,IHC 为免疫组织化学染色,NGS 为二代基因测序,DNAMC 为 DNA 甲基化聚类分析,FISH 为荧光原位杂交检测,MGMT 为 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶;“-”为 WHO 分级中未定义;^a肿瘤类型内分级包括中枢神经系统 WHO 2 级的低级别部分

推荐意见 9:实践中应充分解读 PHGG 的形态学特征、关键免疫组织化学标志物及分子变异事件。证据充分的情况下,应尽可能完成精确诊断分型和分级。需要注意的是,整合诊断不必一律进行大 Panel 基因测序(证据等级:高;推荐强度:强)。

推荐意见 10: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)。

4. 注意事项:病理学诊断过程中应对所有肿瘤进行组织学及免疫组织化学检测。标本较少时,可省略免疫组织化学标志物检测(如 IDH1 R132H、BRAF V600E、ATRX 和 H3K27M 等),而直接进行分子病理学检测。检测前需进行严格的病理学质控。

对于 PHGG 可能涉及的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,还可通过高通量基因检测发现可遗传的致病性基因变异^[37]。

进行 DNA 甲基化聚类分析时需注意的是,手术中获得充分的脑肿瘤样本仍然是取得准确 DNA 甲基化特征的前提条件。此外,由于 PHGG 的肿瘤内部存在异质性,送检样本的肿瘤细胞纯度、数量、活性等差异程度均可影响聚类分析的结果^[38-39]。

五、PHGG 外科手术原则

手术切除在大多数的儿童弥漫性高级别胶质瘤中起重要作用,手术切除程度与患儿总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)存在关联。肿瘤的部位、组织病理学类型及手术切除程度均为影响患儿预后的重要因素^[4,8-10,40]。PHGG 手术治疗的目标是最大限度地安全切除肿瘤,缓解颅内压升高、减轻肿瘤占位效应引起的症状,延长患儿的生存时间,并获得足够的组织用于病理学和分子诊断^[4,8-10,40-42]。

对于大脑半球或小脑的 PHGG,肿瘤全切除可以显著延长患儿的 OS^[4,8-10,40,43]。对于脑干和丘脑的 PHGG,若有明确强化的病灶或存在局限的影像学边界、占位效应明显,且突破或邻近脑室或脑池表面,可以考虑手术切除;手术切除可以缓解肿瘤对脑干的压迫,增强患儿对放、化疗的耐受程度;但目前手术切除的利弊尚缺乏高级别的临床证据支持。

4 岁以下婴幼儿 PHGG 少见,好发于半球和邻近侧脑室的脑实质,约占 PHGG 的 10%~20%。部分婴幼儿 PHGG 预后非常好,与低级别胶质瘤的临床表现相似,手术全切除后,即使无法进行放疗或化疗,仍可维持多年不复发^[44-45]。因此,对婴幼儿 PHGG 予以积极的最大程度安全切除,具有重要意

义。术后组织病理学检测中增殖指数的参考意义有限,分子病理学检测或可发现有效的治疗靶点^[44](详见病理学检查和诊断原则;表 3)。

几乎所有的 PHGG 均会复发。再次手术切除复发的 PHGG 仍可改善患儿预后,但相关临床证据的差异较大;而较为明确的是,肿瘤位于特定的脑功能区区和患儿的一般情况均与再次手术的效果相关^[4,8-10,40]。复发 PHGG 的预后差,术后无论是调整化疗方案、进行靶向治疗或再程放疗,患儿的中位 PFS 仍不超过 4 个月,中位 OS 不超过 6 个月^[46]。

脊髓 PHGG 罕见,尚不能明确手术和(或)放、化疗对患儿整体预后的影响。部分队列研究认为,手术全切除可以改善脊髓 PHGG 患儿的 OS,但病例数均有限且结论差异较大^[2-3]。对于肿瘤占位效应导致的脊髓压迫症状,手术切除肿瘤和椎管减压或可缓解症状,但术前需要充分地权衡手术风险与可能的获益^[2-3,47]。

推荐意见 11:术前需对 PHGG 患儿进行充分的评估,包括患儿一般情况的评估、实验室检查、影像学检查和多学科讨论(证据等级:高;推荐强度:强)。

推荐意见 12:对于中线部位(脑干和丘脑)弥漫性生长的 PHGG,通过立体定向活组织检查可以获得肿瘤组织和进一步的分子病理学信息;对明确分子分型、指导预后或靶向治疗具有明确意义(证据等级:高;推荐强度:强)^[48-49]。

六、放疗原则

1. 放疗适应证:放疗在 PHGG 的治疗中具有重要作用,可控制肿瘤进展、改善症状、显著延长患儿的生存期^[50]。考虑到对发育期大脑的远期影响,年龄 <3 岁的 PHGG[弥漫内生型脑桥胶质瘤(diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG)除外]患儿通常先给予化疗控制病情,可不进行放疗或将放疗延至 3 岁后^[51],或将其作为复发或转移 PHGG 的挽救性治疗手段^[52-54]。对于复发 PHGG[包括 DIPG],目前无标准治疗方案,放疗作为可选方案能够在一定程度上控制肿瘤的进展^[55]。虽有研究表明再程放疗可延长复发 PHGG 患儿 PFS、而 OS 获益有限^[46];但是一项纳入 20 年研究的综述及 meta 分析结果显示,在复发 PHGG 的治疗中,再程放疗患儿的 OS 优于传统化疗、靶向治疗及免疫治疗^[46]。

推荐意见 13:放疗作为年龄 >3 岁 PHGG 患儿的标准治疗方案,推荐术后 4~8 周内尽早开始放疗(证据等级:中;推荐强度:强)。

推荐意见 14: DIPG 目前缺乏有效的全身治疗方案,放疗仍是标准治疗方法^[56](证据等级:中;推荐强度:强)。

推荐意见 15:对于复发性 PHGG 及 DIPG,再程放疗可一定程度上缓解患儿的神经功能缺损症状、控制肿瘤的生长,是可选的治疗方案^[57](证据等级:低;推荐强度:弱)。

2. 放疗技术:为更好地保护正常脑组织、减少晚期放疗相关的不良反应,首选调强放疗技术^[58];对于一些预后较好的亚型[如 IDH(+),1p/19q 共缺失]以及年龄较小的患儿,为了更好地减轻放疗远期反应,推荐有条件的情况下采用质子放疗^[59]。体位固定装置方面,各单位可根据自身条件而定,由碳纤维支架、弹性头托和头部定位膜组成的头部固定系统可提高头部塑形服帖度和固定精度^[60-61]。模拟定位扫描中,有条件的单位可采用 MRI 模拟定位^[62]。由于儿童容易对放疗产生焦虑与恐惧心理,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,有效地帮助患儿配合放疗^[60-61]。

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(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,可以使用水合氯醛等镇静催眠类药物或在麻醉医生的配合下行静脉麻醉(证据等级:中;推荐强度:强)。

3. 放疗靶区:在放疗靶区勾画方面,强烈推荐进行 CT/MR 图像融合^[63-64],PHGG 勾画肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)时建议参考 MRI T1 增强和 T2/FLAIR;由于 DIPG 通常很少强化或不强化,因此勾画 GTV 时建议参考 MRI T2/FLAIR^[65]。若具备 PET 影像资料,可增加 PET 图像的融合,以帮助更好地确定 GTV 的范围^[66-67]。当有残留病灶时,建议将术前、术后经影像学确认的瘤床区域及术区命名为 GTV1,残留肿瘤区域命名为 GTV2, GTV1 外放 10~20 mm 的范围为临床靶区(clinical target volume, CTV)1, GTV2 外放 5~10 mm 范围为 CTV2。

推荐意见 19:放疗靶区范围的确定需要参考术前和术后 MRI 影像。CTV 通常为 GTV 外放 10~20 mm,并根据解剖位置进行调整(证据等级:中;推荐强度:强)。

4. 放疗剂量:PHGG 的放疗总剂量通常达 54~60 Gy,尤其是存在残留病灶时,残留病灶位置的剂量应达 59.4~60.0 Gy/30~33 分次(fraction, F)^[68-69],亚临床病灶位置的剂量应达 54 Gy/30 F。放疗可以基于调强放疗技术采用同步追量模式进行照射^[70]。DIPG 通常采用常规分割模式进行照射;但也有研究表明,低分割模式的疗效不亚于常规分割模式,且不良反应可控^[71]。低分割模式如 39 Gy/10 F、45 Gy/15 F,疗效均不劣于 54 Gy/30 F,且可缩短治疗时间,提高治疗完成度及患儿依从性;但需要注意的是,不推荐 2~5 岁患儿使用 45 Gy/15 F 的剂量分割模式,因为可能与较差的 OS 有关^[72]。研究显示,超分割和(或)添加放射增敏剂,相较于标准常规分割放疗方案均无法提高患儿的生存获益^[69,73]。

肿瘤复发后再程放疗也是可选治疗方式之一,PHGG 再程放疗的剂量没有固定模式,可行单次立体定向放疗(中位剂量为 16 Gy/F),也可行分次立体定向放疗(30~35 Gy/5~10 F);若复发距离初次放疗的时间间隔较长,可以再次行常规分割放疗(54~60 Gy/30 F)。DIPG 再程放疗剂量尚无统一标准,研究剂量为 18~45 Gy,单次剂量多采用 1.8~2.0 Gy/F^[72,74]。

推荐意见 20:PHGG 放疗总剂量需达到 54~60 Gy,分割剂量为 1.8~2.0 Gy/次,放疗同期可予同步化疗提升疗效(证据等级:中;推荐强度:强)。

推荐意见 21:DIPG 放疗的总剂量为 54 Gy,单次剂量为 1.8 Gy/F(证据等级:中;推荐强度:强)。

七、系统性治疗原则

由于对 PHGG 有效的药物较少,循证医学证据有限,强烈建议患儿参加药物临床试验。现有可选系统性治疗药物及具体推荐意见如下。

1. 化学治疗:对于年龄 ≥ 3 岁的儿童,放疗联合替莫唑胺和洛莫司汀辅助治疗可改善患儿的 3 年无事件生存率(event free survival, EFS)和总生存率^[68]。但是,患儿的总生存率仍较低^[68]。因此,使用不含洛莫司汀的方案也是辅助治疗的一种选择。

对于年龄 < 3 岁的婴幼儿,PHGG 预后好,对化疗敏感,化疗有效率高,PR 率可达 60%,5 年无进展生存率为 43%^[75]。而且,由于年龄 < 3 岁患儿的脑组织发育不成熟,容易发生放射性脑损伤,因此,不建议进行放疗^[4];放疗宜推迟至 3 岁后进行。

推荐意见 22:术后 48 周内开始放疗联合同步替莫唑胺治疗,及辅助替莫唑胺(单药或联合洛莫

司汀)全身治疗(证据等级:高;推荐强度:强)。

推荐意见 23:对于年龄 <3 岁的婴幼儿,推荐仅行化疗,待患儿 3 岁后再行放疗。化疗可采用环磷酰胺、长春新碱、顺铂和依托泊苷,或长春新碱、卡铂和替莫唑胺组成的方案(证据等级:高;推荐强度:强)。

2. 靶向治疗:分子病理检测技术的发展促进了分子靶点的发现,分子靶向治疗为 PHGG 患儿提供了新的治疗选择。靶向治疗应根据肿瘤的分子病理检测结果选择药物。(1) BRAF V600E 突变型肿瘤的治疗:在复发/难治性 BRAF V600E 突变型 PHGG 中,达拉非尼联合曲美替尼的客观缓解率(objective response rate, ORR)达 52.8%~65.9%,并与持久缓解和良好的生存预后相关^[76-78]。(2) TRK 融合阳性肿瘤的治疗:口服药拉罗替尼是高选择性 TRK 抑制剂,已在全球 40 多个国家/地区获批用于治疗儿童 NTRK 基因融合阳性肿瘤。PHGG 患儿经拉罗替尼治疗的 ORR 为 38%,24 周的疾病控制率高达 69%^[79]。恩曲替尼可用于携带 NTRK、ROS1 或 ALK 变异的原发性 CNS 肿瘤的儿童和青年患者,ORR 为 58%,中位治疗持续时间为 11 个月^[80]。需要注意的是,经恩曲替尼治疗的患儿骨折不良事件的发生率约为 20%^[80]。(3) 超突变肿瘤的治疗:结构性错配修复缺陷综合征等遗传性癌症易感综合征可导致儿童弥漫性高级别胶质瘤的发生,其特征为突变负荷高于偶发脑肿瘤或其他实体瘤中的典型突变负荷^[81],发生超突变的肿瘤可能适合应用免疫检查点抑制剂^[82]。免疫检查点抑制剂纳武利尤单抗、帕博利珠单抗在儿童中耐受性较好,但尚需临床试验进一步研究^[83]。需要注意的是,应用免疫检查点抑制剂前需完善相应的基线检查,并根据药物禁忌证及相关风险排除不适宜应用的情况。用药期间需密切关注免疫相关严重不良反应,如免疫性心肌炎、肺炎或肝炎等风险^[84]。

推荐意见 24:BRAF V600E 突变型肿瘤患儿可选用达拉非尼、曲美替尼、维莫非尼等 BRAF 突变抑制剂和(或)MEK 抑制剂治疗(证据等级:中;推荐强度:弱)。

推荐意见 25:TRK 融合阳性患儿可考虑选用拉罗替尼或恩曲替尼(证据等级:高;推荐强度:强)。

推荐意见 26:超突变肿瘤患儿可应用纳武利尤单抗、帕博利珠单抗等免疫检查点抑制剂(证据等级:低;推荐强度:弱)。

3. 复发及进展性肿瘤的治疗:PHGG 最终会复

发或进展。一旦复发或进展,患儿的预后很差,中位生存时间 <6 个月。目前,复发或进展 PHGG 患儿尚无标准的药物治疗方案^[83,85]。应依据患儿既往的治疗情况、一般情况、肿瘤负荷及基因检测结果等制定个体化治疗策略^[86]。对于一般情况较好的患儿,基于肿瘤分子病理学检测结果,可选用相应的靶向药物治疗(BRAF/MAPK 抑制剂、TRK 抑制剂、免疫检查点抑制剂);一般情况较差或缺乏靶向药物治疗靶点的患儿,可选用口服依托泊苷、贝伐珠单抗(或类似药物)、或亚硝基胍类(洛莫司汀或卡莫司汀等)姑息性化疗^[68,83,87-88]。虽然贝伐珠单抗在新诊断的 PHGG 治疗中未能增加获益,但由于复发 PHGG 缺乏有效的治疗药物,仍可尝试将贝伐珠单抗作为姑息治疗的选择之一^[89-91]。

推荐意见 27:根据肿瘤分子病理检测结果选择药物,进行靶向治疗,治疗过程中需密切监测并及时处理相关不良反应(证据等级:高;推荐强度:强)。

推荐意见 28:对于一般情况较差或缺乏治疗靶点的患儿,可进行姑息性化疗,以缓解症状、改善生命质量,需将患儿预后提前告知监护人(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制订,有助于临床决策,但无法替代具体情况下的个体化治疗,更不能作为法律依据。

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)、毛承亮(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)、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)、郑建涛(南方医科大学附属广东省人民医院)、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)、熊佳(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

- Varlet P, Le Teuff G, Le Deley MC, et al. WHO grade has no prognostic value in the pediatric high-grade glioma included in the HERBY trial[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(1):116-127. DOI: 10.1093/neuonc/noz142.
- Nunna RS, Khalid S, Behbahani M, et al. Pediatric primary high-grade spinal glioma: a National Cancer Database analysis of current patterns in treatment and outcomes[J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(1):185-193. DOI: 10.1007/s00381-020-04722-3.
- Lam S, Lin Y, Melkonian S. Analysis of risk factors and survival in pediatric high-grade spinal cord astrocytoma: a population-based study[J]. *Pediatr Neurosurg*, 2012, 48(5):299-305. DOI: 10.1159/000353135.
- Gajjar A, Mahajan A, Abdelbaki M, et al. Pediatric central nervous system cancers, version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(12):1339-1362. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0062.
- Horbinski C, Berger T, Packer RJ, et al. Clinical implications of the 2021 edition of the WHO classification of central nervous system tumours[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(9):515-529. DOI: 10.1038/s41582-022-00679-w.
- Boudouara O, Charfi S, Bahri M, et al. Pediatric high grade gliomas: clinico-pathological profile, therapeutic approaches and factors affecting overall survival[J]. *Neurochirurgie*, 2019, 65(2-3):63-68. DOI: 10.1016/j.neuchi.2019.03.001.
- Braunstein S, Raleigh D, Bindra R, et al. Pediatric high-grade glioma: current molecular landscape and therapeutic approaches[J]. *J Neurooncol*, 2017, 134(3):541-549. DOI: 10.1007/s11060-017-2393-0.
- Erker C, Tamrazi B, Poussaint TY, et al. Response assessment in paediatric high-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) Working Group[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6):e317-e329. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30173-X.
- Cooney TM, Cohen KJ, Guimaraes CV, et al. Response assessment in diffuse intrinsic pontine glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) Working Group[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6):e330-e336. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30166-2.
- Hu SQ, Guo ZY, Wan LJ, et al. Blood loss in operation is independently predictive of postoperative ventriculoperitoneal shunt in pediatric patients with posterior fossa tumors[J]. *Pediatr Neurol*, 2023, 144:119-125. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.04.023.
- Chatwin HV, Cruz Cruz J, Green AL. Pediatric high-grade glioma: moving toward subtype-specific multimodal therapy[J]. *FEBS J*, 2021, 288(21):6127-6141. DOI: 10.1111/febs.15739.
- Valvi S, Manoharan N, Mateos MK, et al. Management of patients with diffuse intrinsic pontine glioma in Australia and New Zealand: Australian and New Zealand Children's Haematology/Oncology Group position statement[J]. *Med J Aust*, 2024, 220(10):533-538. DOI: 10.5694/mja2.52295.
- McNamara C, Mankad K, Thust S, et al. 2021 WHO classification of tumours of the central nervous system; a review for the neuroradiologist[J]. *Neuroradiology*, 2022, 64(10):1919-1950. DOI: 10.1007/s00234-022-03008-6.
- Lazow MA, Fuller C, DeWire M, et al. Accuracy of central neuro-imaging review of DIPG compared with histopathology in the International DIPG Registry[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(5):821-833. DOI: 10.1093/neuonc/noab245.
- Auffret L, Ajlil Y, Tauziède-Espariat A, et al. A new subtype of diffuse midline glioma, H3 K27 and BRAF/FGFR1 co-altered: a clinico-radiological and histomolecular characterisation[J]. *Acta Neuropathol*, 2023, 147(1):2. DOI: 10.1007/s00401-023-02651-4.
- Hua T, Zhuo Z, Duan Y, et al. Prediction of H3 K27M-mutant in midline gliomas by magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuroradiology*, 2022, 64(7):1311-1319. DOI: 10.1007/s00234-022-02947-4.
- Park YW, Vollmuth P, Foltyn-Dumitru M, et al. The 2021 WHO classification for gliomas and implications on imaging diagnosis: part 2-summary of imaging findings on pediatric-type diffuse high-grade gliomas, pediatric-type diffuse low-grade gliomas, and circumscribed astrocytic gliomas[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 58(3):690-708. DOI: 10.1002/jmri.28740.

- [18] Johnson DR, Giannini C, Vaubel RA, et al. A radiologist's guide to the 2021 WHO central nervous system tumor classification; part I - key concepts and the spectrum of diffuse gliomas [J]. *Radiology*, 2022, 304 (3):494-508. DOI: 10.1148/radiol.213063.
- [19] Bader A, Heran M, Dunham C, et al. Radiological features of infantile glioblastoma and desmoplastic infantile tumors; British Columbia's Children's Hospital experience [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2015, 16 (2):119-125. DOI: 10.3171/2014.10.PEDS13634.
- [20] Warren KE, Vezina G, Poussaint TY, et al. Response assessment in medulloblastoma and leptomeningeal seeding tumors: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology Committee [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(1):13-23. DOI: 10.1093/neuonc/nox087.
- [21] Nikam RM, Yue X, Kaur G, et al. Advanced neuroimaging approaches to pediatric brain tumors [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(14):3401. DOI: 10.3390/cancers14143401.
- [22] Uslu L, Donig J, Link M, et al. Value of 18F-FDG PET and PET/CT for evaluation of pediatric malignancies [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56 (2):274-286. DOI: 10.2967/jnumed.114.146290.
- [23] Piccardo A, Albert NL, Borgwardt L, et al. Joint EANM/SIOPE/RAPNO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of paediatric gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [(18)F]FDG; version 1.0 [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(11):3852-3869. DOI: 10.1007/s00259-022-05817-6.
- [24] Fangusaro J, Witt O, Hernúiz 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.
- [25] Yu X, Li S, Mai W, et al. Pediatric diffuse intrinsic pontine glioma radiotherapy response prediction; MRI morphology and T2 intensity-based quantitative analyses [J]. *Eur Radiol*, 2024 (2024-06-21) [2024-07-09]. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10855-9>. [published online ahead of print].
- [26] 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]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(4):718-724. DOI: 10.3174/ajnr.A6499.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Mhatre R, Sugur HS, Nandeesh BN, et al. MN1 rearrangement in astroblastoma; study of eight cases and review of literature [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2019, 36(3):112-120. DOI: 10.1007/s10014-019-00346-x.
- [30] Ng CH, Obrecht D, Wells O, et al. A multi-institutional retrospective pooled outcome analysis of molecularly annotated pediatric supratentorial ZFTA-fused ependymoma [J]. *Neurooncol Adv*, 2023, 5(1):vdad057. DOI: 10.1093/oaajnl/vdad057.
- [31] Pajtlér KW, Witt H, Sill M, et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(5):728-743. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.04.002.
- [32] 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.
- [33] Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, et al. Alterations in ALK/ROSI/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4343. DOI: 10.1038/s41467-019-12187-5.
- [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 (2024-01-12) [2024-07-09]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bpa.13234>. [published online ahead of print].
- [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] 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.
- [38] Priesterbach-Ackley LP, Boldt HB, Petersen JK, et al. Brain tumor 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] Thomas DL. 2021 updates to the World Health Organization classification of adult-type and pediatric-type diffuse gliomas; a clinical practice review [J]. *Chin Clin Oncol*, 2023, 12(1):7. DOI: 10.21037/cco-22-120.
- [42] Coleman C, Stoller S, Grotzer M, et al. Pediatric hemispheric high-grade glioma; targeting the future [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(1):245-260. DOI: 10.1007/s10555-020-09850-5.
- [43] Gianni F, Giovannoni I, Cafferata B, et al. Paediatric-type diffuse high-grade gliomas in the 5th CNS WHO classification [J]. *Pathologica*, 2022, 114(6):422-435. DOI: 10.32074/1591-951X-830.
- [44] Sturm D, Capper D, Andreiulio F, et al. Multiomic neuropathology improves diagnostic accuracy in pediatric neuro-oncology [J]. *Nat Med*, 2023, 29(4):917-926. DOI: 10.1038/s41591-023-02255-1.
- [45] Clarke M, Mackay A, Ismer B, et al. Infant high-grade gliomas comprise multiple subgroups characterized by novel targetable gene fusions and favorable outcomes [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(7):942-963. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-1030.
- [46] Kline C, Felton E, Allen IE, et al. Survival outcomes in pediatric recurrent high-grade glioma; results of a 20-year systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurooncol*, 2018, 137(1):103-110. DOI: 10.1007/s11060-017-2701-8.
- [47] 高春天, 张会芳, 刘东康, 等. 315 例脊髓胶质瘤的临床特点分析 [J]. *临床神经外科杂志*, 2023, 20(1):24-27. DOI:

- 10.3969/j.issn.1672-7770.2023.01.006.
- [48] 王登元, 白茫茫, 张剑宁, 等. 立体定向活技术在儿童弥漫内生型脑桥胶质瘤诊断中的应用[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018, 17(3):207-211.
- [49] 李金华, 王立峰, 王佳. 儿童弥漫性中线胶质瘤伴 H3K27 变异型 102 例临床病理特征[J]. 临床与实验病理学杂志, 2024, (7):696-700. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2024.07.006.
- [50] Hauch H, Sajedi M, Wolff JE. Treatment arms summarizing analysis of 220 high-grade glioma studies[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(5):3585-3590.
- [51] Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(24):1725-1731. DOI: 10.1056/NEJM199306173282401.
- [52] Geyer JR, Spoto R, Jennings M, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors; a report from the Children's Cancer Group[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(30):7621-7631. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.095.
- [53] Janssens GO, Gandola L, Bolle S, et al. Survival benefit for patients with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) undergoing re-irradiation at first progression; a matched-cohort analysis on behalf of the SIOP-E-HGG/DIPG working group[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 73:38-47. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.007.
- [54] Perwein T, Giese B, Nussbaumer G, et al. How I treat recurrent pediatric high-grade glioma (pHGG): a Europe-wide survey study[J]. *J Neurooncol*, 2023, 161(3):525-538. DOI: 10.1007/s11060-023-04241-6.
- [55] Zamora PL, Miller SR, Kovoor JJ. Single institution experience in re-irradiation of biopsy-proven diffuse intrinsic pontine gliomas[J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(8):2539-2543. DOI: 10.1007/s00381-021-05195-8.
- [56] Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children; critical review of clinical trials[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(3):241-248. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70615-5.
- [57] Tsang DS, Oliveira C, Bouffet E, et al. Repeat irradiation for children with supratentorial high-grade glioma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(9):e27881. DOI: 10.1002/pbc.27881.
- [58] Alvarez Moret J, Obermeier T, Pohl F, et al. Second cancer risk after radiation therapy of ependymoma using the flattening filter free irradiation mode of a linear accelerator[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2018, 19(5):632-639. DOI: 10.1002/acm2.12438.
- [59] Tran S, Lim PS, Bojaxhiu B, et al. Clinical outcomes and quality of life in children and adolescents with primary brain tumors treated with pencil beam scanning proton therapy[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(12):e28465. DOI: 10.1002/pbc.28465.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] Ludmir EB, Grosshans DR, Woodhouse KD. Radiotherapy advances in pediatric neuro-oncology[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2018, 5(4):97. DOI: 10.3390/bioengineering5040097.
- [63] Tseng CL, Stewart J, Whitfield G, et al. Glioma consensus contouring recommendations from a MR-Linac International Consortium Research Group and evaluation of a CT-MRI and MRI-only workflow[J]. *J Neurooncol*, 2020, 149(2):305-314. DOI: 10.1007/s11060-020-03605-6.
- [64] Karschnia P, Young JS, Dono A, et al. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: a report of the RANO resect group[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(5):940-954. DOI: 10.1093/neuonc/noac193.
- [65] Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, et al. Consensus recommendations for a standardized brain tumor imaging protocol in clinical trials[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(9):1188-1198. DOI: 10.1093/neuonc/nov095.
- [66] Niyazi M, Geisler J, Siefert A, et al. FET-PET for malignant glioma treatment planning[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 99(1):44-48. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.03.001.
- [67] 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]. *Radiother Oncol*, 2013, 109(3):487-492. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.06.043.
- [68] Jakacki RI, Cohen KJ, Buxton A, et al. Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(10):1442-1450. DOI: 10.1093/neuonc/nov038.
- [69] Hu X, Fang Y, Hui X, et al. Radiotherapy for diffuse brainstem glioma in children and young adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(6):CD010439. DOI: 10.1002/14651858.CD010439.pub2.
- [70] Kang HJ, Kim M, Kwak YK, et al. Reduced volume intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for patients with high-grade glioma: a retrospective observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(28):e33955. DOI: 10.1097/MD.00000000000033955.
- [71] Hayashi A, Ito E, Omura M, et al. Hypofractionated radiotherapy in children with diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Pediatr Int*, 2020, 62(1):47-51. DOI: 10.1111/ped.14070.
- [72] Zaghoul MS, Nasr A, Tolba M, et al. Hypofractionated radiation therapy for diffuse intrinsic pontine glioma: a noninferiority randomized study including 253 children[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 113(2):360-368. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.01.054.
- [73] Packer RJ, Boyett JM, Zimmerman RA, et al. Outcome of children with brain stem gliomas after treatment with 7800 cGy of hyperfractionated radiotherapy. A childrens cancer group phase I/II trial[J]. *Cancer*, 1994, 74(6):1827-1834. DOI: 10.1002/1097-0142(19940915)74:6<1827::aid-encr2820740-628>3.0.co;2-q.
- [74] Krishnatry R, Manjali JJ, Chinnaswamy G, et al. Clinical approach to re-irradiation for recurrent diffuse intrinsic pontine glioma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51(5):762-768. DOI: 10.1093/jjco/hyab006.
- [75] Duffner PK, Krischer JP, Burger PC, et al. Treatment of infants with malignant gliomas: the Pediatric Oncology Group experience[J]. *J Neurooncol*, 1996, 28(2-3):245-256. DOI: 10.1007/BF00250203.
- [76] Hargrave DR, Terashima K, Hara J, et al. Phase II trial of Dabrafenib plus Trametinib in relapsed/refractory BRAF V600-mutant pediatric high-grade glioma[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(33):5174-5183. DOI: 10.1200/JCO.23.00558.
- [77] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(5):1103-1112. DOI: 10.1038/s41591-023-02321-8.
- [78] Nicolaides T, Nazemi KJ, Crawford J, et al. Phase I study of vemurafenib in children with recurrent or progressive BRAF (V600E) mutant brain tumors; Pacific Pediatric Neuro-Oncology

- Consortium study (PNOC-002) [J]. *Oncotarget*, 2020, 11 (21):1942-1952. DOI: 10.18632/oncotarget.27600.
- [79] Doz F, van Tilburg CM, Georger B, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24 (6):997-1007. DOI: 10.1093/neuonc/noab274.
- [80] Desai AV, Robinson GW, Gauvain K, et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK aberrations (STARTRK-NG) [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24 (10):1776-1789. DOI: 10.1093/neuonc/noac087.
- [81] Campbell BB, Light N, Fabrizio D, et al. Comprehensive analysis of hypermutation in human cancer [J]. *Cell*, 2017, 171 (5):1042-1056. e10. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.048.
- [82] Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, et al. Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (19):2206-2211. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.6552.
- [83] Cacciotti C, Choi J, Alexandrescu S, et al. Immune checkpoint inhibition for pediatric patients with recurrent/refractory CNS tumors: a single institution experience [J]. *J Neurooncol*, 2020, 149 (1):113-122. DOI: 10.1007/s11060-020-03578-6.
- [84] 王巧红, 吴霞. 免疫检查点抑制剂治疗中免疫相关不良反应的临床表现及处理 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33 (4):615-620. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.04.029.
- [85] Sturm D, Pfister SM, Jones D. Pediatric gliomas: current concepts on diagnosis, biology, and clinical management [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (21):2370-2377. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.0242.
- [86] Wu G, Diaz AK, Paugh BS, et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma [J]. *Nat Genet*, 2014, 46 (5):444-450. DOI: 10.1038/ng.2938.
- [87] Grill J, Massimino M, Bouffet E, et al. Phase II, Open-label, randomized, multicenter trial (HERBY) of Bevacizumab in pediatric patients with newly diagnosed high-grade glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (10):951-958. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0611.
- [88] Needle MN, Molloy PT, Geyer JR, et al. Phase II study of daily oral etoposide in children with recurrent brain tumors and other solid tumors [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 29 (1):28-32. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(199707)29:1<&2-;:aid-mpo5>3.0.co;2-u.
- [89] Cohen MH, Shen YL, Keegan P, et al. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme [J]. *Oncologist*, 2009, 14 (11):1131-1138. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0121.
- [90] Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (28):4733-4740. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8721.
- [91] Gururangan S, Chi SN, Young Poussaint T, et al. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (18):3069-3075. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.8789.

(收稿:2024 - 04 - 23 修回:2024 - 07 - 09)
(本文编辑:李鑫)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和 Email 地址注册账号,这些账号的投稿 IP 地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离,涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端,我们将排查到的稿件信息通报各编辑部,杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理,相关稿件一律做退稿处理。为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,请广大读者和作者务必提高认识,规范行为,以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

中华医学会杂志社