

# 儿童脑胶质瘤诊疗规范

(2021 年版)

## 一、概述

胶质瘤 (Glioma) 是儿童和青少年最常见的中枢神经系统肿瘤, 占有儿童颅内肿瘤 40%~60%。胶质瘤起源于大脑和脊髓中的胶质前体细胞。根据世界卫生组织 (WHO) 对脑肿瘤的分类, 胶质瘤又分为低级别 (I 级和 II 级) 和高级别 (III 级和 IV 级) 肿瘤。其临床表现非常广泛, 大多数儿童胶质瘤表现为良性、生长缓慢的病变, WHO 分类为 I 级或 II 级。这些儿童低级别胶质瘤 (Low grade Glioma, LGG) 与成人 LGG 有着根本的区别, 较少发生恶性转化, 整体生存率良好。然而, 相当一部分胶质瘤在短时间内发展迅速, WHO III 级或 IV 级高级胶质瘤 (High grade Glioma, HGG), 基本上无法治愈, 甚至在几个月内就会致命。

在过去的十年里, 儿童胶质瘤的分子生物学方面取得了前所未有的进展。全球范围内大规模合作研究已经对不同年龄、不同级别和不同组织学的胶质瘤基因组和表观遗传学改变进行了分类。这些研究揭示了具有不同分子、病理和临床特征的生物亚群, 与胶质瘤患者的管理有着明显相关性。虽然儿童脑肿瘤的病理分类是一门新兴的发展很快的特殊学科, 但脑胶质瘤的分类目前仍参考 2016 年 WHO 中枢神经系统

肿瘤分类。本规范主要涉及儿童常见LGG、HGG的诊治（儿童室管膜肿瘤有独立的规范）。

儿童脑胶质瘤治疗需要神经外科、影像科、病理科、放疗科、肿瘤内科和神经康复科等多学科合作，遵循循证医学原则，目的是改善儿童胶质瘤患者的日常管理，并对患者进行长期随访观察，以提高生活质量和预防LGG的长期后遗症。为HGG患者努力寻找有效的治疗手段，采取规范化、个体化综合治疗措施，以期达到最好的治疗效果，尽可能延长患儿的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。

## 二、适用范围

根据病史、查体、影像学检查、病理形态学、免疫组化、基因检测、分子生物学等检查确诊的儿童脑胶质瘤。其具体分类见《2016版WHO中枢神经系统肿瘤分类标准》（见附表1）。

## 三、诊断

### （一）临床表现

儿童脑胶质瘤的临床表现主要包括颅内压增高、癫痫发作和神经功能损伤三大类。

1. 颅内压增高表现：肿瘤占位效应或因占位堵塞脑室引起脑积水均会引起颅内压增高表现，包括视盘水肿、恶心、呕吐、头痛等，小于两岁的患儿因其颅缝未完全闭合，可以表现出头围异常增大、易激惹、嗜睡、颅神经症状及呕吐等。

2. 癫痫发作：胶质瘤位于幕上时常引起癫痫症状，表现

为发作性意识障碍、伴或不伴肢体抽搐等。

3. 神经功能损伤：肿瘤生长部位不同，可引起各种神经功能损伤症状。如生长在下丘脑-视觉通路部位的视路胶质瘤可引起视力下降、视野缺损、激素及电解质代谢紊乱等；位于功能区的胶质瘤可引起一侧肢体偏瘫；位于脑干的胶质瘤可引起呃逆、注视麻痹、面部感觉障碍、听力减退等颅神经损害症状，侵犯小脑时则可表现出走路不稳、眼球震颤、共济失调和肌力减退等。

4. 其他表现：在婴儿和幼儿中，下丘脑胶质瘤可能会导致或合并其他表现。

(1) 间脑综合征：表现为瘦弱、生长缓慢等。这类儿童可能有头大、间歇性嗜睡和视觉障碍等。另外，如出现眼视觉困难或行为异常、斜颈、尿崩症、生长发育落后、脊柱侧凸和长期背痛、头痛持续时间长等需要警惕中枢神经系统肿瘤，尤其是 LGG 的诊断。

(2) 神经纤维瘤病 1 型 (neurofibromatosis type 1, NF1)：表现为多样性、系统性广泛损害，可发生于身体任何部位，以多发神经纤维瘤，皮肤色素沉着为特征，多分布于躯干及四肢皮下，常出生时即有，随年龄增长而增大，主要沿神经通路呈葡萄状、丛状、串珠状分布。存在以下两项症状即可诊断为 NF1：①6 个牛奶咖啡斑（青春期后直径  $\geq 1.5$  cm，青春期前直径  $\geq 0.5$  cm）；②任何类型的神经纤维瘤  $\geq 2$  个或丛状神经纤维瘤  $\geq 1$  个；腋窝或腹股沟雀斑状色

素沉着； $\geq 2$  个 Lisch 结节（虹膜错构瘤）；蝶骨翼发育不良、缺如或长骨皮质薄、发育不良。患有 NF1 儿童发展为 WHO I 级和 II 级星形细胞瘤的几率增加；在所有 NF1 患者中，多达 20% 患者会发展为视路胶质瘤（optic pathway glioma, OPG）。

（3）结节性硬化症：易发生 LGG，尤其是室管膜下巨细胞星形细胞瘤。TSC1 或 TSC2 的突变会引起哺乳动物雷帕霉素（mTOR）途径靶点的通路改变，导致增殖增加。室管膜下巨细胞星形细胞瘤通过抑制 mTOR 通路对靶向治疗非常敏感。

## （二）辅助检查

1. 影像学检查：影像学诊断要点见附表 2。

（1）头颅 CT 和/或头颅 MRI（平扫、增强）：是目前最主要检查方法。这两种成像方法可以相对清晰精确地显示脑解剖结构特征及脑肿瘤病变形态学特征，如部位、大小、周边水肿状态、病变区域内组织均匀性、占位效应、血脑屏障破坏程度及病变造成的其他合并征象等。观察：①病灶的生长部位；②病灶是否为实性、囊性或囊实性；③病灶是单发或多发；④病灶是否存在钙化、出血及血供情况；⑤是否合并其他疾病或畸形。

临床拟诊 OPG 的患儿首选头颅 MRI，典型的病变为视神经、视交叉、视束或下丘脑部位的病灶，T1 加权成像（T1WI）低信号，T2 加权成像（T2WI）呈高信号，均明显强化。病变多呈多叶状，偶可见囊变。MRI 弥散加权成像可以鉴别 OPG

与下丘脑错构瘤、髓鞘空泡化，尤其是合并 NF1 患儿。

(2) 头颅 MRS 分析颅内病灶的良恶性；头颅 DTI 分析颅内病灶与传导束之间的联系；DSA 脑血管造影明确颅内病灶的供血动脉、引流静脉和周边血管的情况；

(3) 应用神经外科导航系统把患儿术前的影像学资料与患儿的具体位置通过高性能计算机紧密地联接起来，准确显示出患儿颅内病灶的三维空间位置及其邻近重要神经血管结构；

(4) 临床诊断怀疑脑胶质瘤拟行活检时，可用 PET-CT 确定病变代谢活性最高的区域。

## 2. 实验室检查

(1) 一般常规检查：血常规、凝血常规、肝肾功能、尿常规、心电图、正位胸片、血清电解质  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ ；

(2) 内分泌指标检测：TT3、TT4、FT3、FT4、ACTH、FSH、LH、皮质醇、睾酮、hGH，如果内分泌指标异常需排除肾上腺疾病；

(3) 脑脊液检查：在无禁忌情况下，腰穿送检脑脊液，脑脊液常规、生化、癌细胞检查，明确是否存在脑脊液播散转移；

(4) 眼科检查：完善视力、视敏度、视野、眼底检查、瞳孔测试、眼球运动等眼科检查，评估视觉功能受损情况；

(5) 肿瘤标记物 AFP、CEA、 $\beta$ -HCG；脑脊液肿瘤脱落细胞检测；

(6) 筛查患儿肿瘤相关性分子标记物（根据当地医院具体情况可选择）。

### 3. 术前神经功能评估

根据肿瘤累及的脑功能区及患儿的配合程度尽量完善，包括：韦氏儿童智力测验、西部失语症检查（WAB）中文版、ABC 失语症检查、蒙特利尔认知评估量表（MoCA）、抑郁自评量表（SDS）、焦虑自评量表（SAS）、症状自评量表（SDL90）。视力损伤者还应完善视力、视野、眼底检查及视觉诱发电位等。术前合并癫痫发作者应至少完善 24 h 视频脑电监测。

### 4. 病理及分子病理学

标准的脑胶质瘤病理报告内容应包括：患者基本临床信息；肿瘤部位；免疫组织化学与分子病理学检测结果；组织学类型、分级及分子病理学诊断和分级；特殊情况备注等。

根据 2016 年世界卫生组织的《2016 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准》，各胶质瘤具有不同的组织学特征和分子表型特点。但儿童胶质瘤的分子特征有别于成人，尤其是儿童 LGG 的分子异常与成年胶质瘤不同。例如，毛细胞和弥漫性星形细胞瘤为代表的 LGG 涉及 BRAF 激活和 ERK/MAPK 通路的基因组改变在毛细胞性星形细胞瘤的散发病例中非常常见。成人 LGG 表现出频繁的 TP53 突变。5%~10% 的儿童 LGG 发生恶性转化。

(1) 儿童低级别胶质瘤 (pediatric low-grade gliomas, PLGG)

PLGG是儿童最常见的脑肿瘤类型,约占儿童各种颅内肿瘤的25%。最常见类型包括:毛细胞型星形细胞瘤(WHO I级)、多形性黄色细胞型星形细胞瘤(WHO II级)、弥漫性星形细胞瘤(WHO II级)、节细胞胶质瘤(WHO I级)、胚胎细胞发育不良型神经上皮肿瘤(WHO I级)、血管中心型胶质瘤(WHO I级)及室管膜下巨细胞星形细胞瘤(WHO I级)等。PLGG特征性的基因改变,多累及MAPK信号通路,包括:BRAF基因融合突变或V600E点突变、FGFR1点突变、NF1突变、CDKN2A以及NTRK2突变等。而成人胶质瘤常出现的分子病理改变(如IDH、1p19q缺失,TP53、Tert表达异常等)也鲜见于PLGG。PLGG还有一个不同于成人的显著临床特点,即很少向高级别胶质瘤转化。

①毛细胞型星形细胞瘤:一种界限清楚,生长缓慢的星形细胞瘤,多见于儿童和年轻人,常呈囊性。分子病理学:BRAF V600E基因突变、KIAA1549-BRAF融合基因。

毛黏液样型星形细胞瘤:一种毛细胞样肿瘤,与毛细胞型星形细胞瘤密切相关,具有明显的黏液样基质和以血管为中心的形态单一的双极性肿瘤细胞。分子病理学:KIAA1549-BRAF融合基因。

②多形性黄色星形细胞瘤和间变性多形性黄色星形细胞瘤:一种预后相对较好的星形细胞肿瘤,常发生于儿童和年轻人,好发于大脑半球的浅表部位,常侵及脑膜。典型的

组织学特征包括表达GFAP的多形性细胞和脂质化细胞，这些细胞常被网状纤维和嗜酸性颗粒小体包绕。根据核分裂像，可将肿瘤分为多形性黄色星形细胞瘤（WHO II级， $<5/10$  HPF）和间变性多形性黄色星形细胞瘤（WHO III级， $\geq 5/10$  HPF）。其中，间变性肿瘤可伴坏死。分子病理学：BRAF V600E基因突变。

③弥漫星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤：弥漫星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤在儿童相对少见，特别是成人绝大多数具有的IDH突变，在儿童鲜见。

④室管膜下巨细胞型星形细胞瘤：一种良性、生长缓慢的肿瘤，典型部位是侧脑室壁，由大的节细胞样星形细胞构成，与结节硬化症密切相关。分子病理学：TSC1、TSC2基因突变。

⑤血管中心型脑胶质瘤：常见症状是癫痫发作，是一种生长缓慢的脑胶质瘤，儿童和青年人多见。组织学特点为血管中心性生长，单形性双极瘤细胞和室管膜分化。分子病理学：MYB-QKI融合基因。

⑥胚胎发育不良型神经上皮肿瘤：DNET是一种不常见的良性皮质内病变，常表现为边界清楚、楔形囊泡状皮质内肿块。大多位于幕上，最好发于颞叶，其次为顶枕叶。组织学特点是肿瘤主要由少突胶质细胞样细胞、神经元和星形细胞3种细胞成分混合组成。免疫组化特征为突触囊泡蛋白、神



经纤维细丝蛋白和S-100蛋白染色可见，标记阳性的神经元散在分布于大量少突神经胶质样细胞间。

⑦节细胞胶质瘤：是一种含有神经胶质成分和神经元的混合性肿瘤，可能是一种错构瘤，可发生于颅内的任何部位，但以颞叶最为多见，是颅内肿瘤中最常见的导致癫痫的原因。肿瘤常为小结节，边界清楚但无包膜，质较硬，常有囊变和钙化。大多数为良性肿瘤，极少数恶性，病死率低，预后相对良好。好发于儿童。

## （2）儿童高级别胶质瘤（pediatric high-grade gliomas, PHGG）

①先天性和婴儿高级别胶质瘤：在儿童高级别胶质瘤中，先天性和婴儿期胶质母细胞瘤有时在生物学行为与儿童期和成年期不同，它们往往有更好的预后。先天性高级别胶质瘤通常在产前超声检查中发现，常表现为位于大脑半球的占位，可产生中线移位和脑积水。先天性和婴儿高级别胶质瘤中常见 MET/ALK/ROS1/NTRK 改变。也可以携带 PTEN 缺失和 TP53 的突变，但 EGFR 扩增、IDH 和组蛋白突变少见。这可能是这一类肿瘤有较好预后的原因。

②伴 H3K27M 突变的弥漫中线胶质瘤：2016 版 WHO 中枢神经系统肿瘤新分类将分子病理诊断与组织病理诊断相结合，将具有组蛋白 H3 突变的弥漫性胶质瘤单独作为一个新的类型。此类肿瘤多位于中线部位（丘脑、脑干及脊髓），

好发于儿童和青少年，也可见于成人，其临床症状及影像学检查无明显特异性，组织病理学分级为 WHO II 级，但肿瘤进展迅速，中位生存期 9~12 个月，故其临床分级为 WHO IV 级。

③弥漫性桥脑胶质瘤（DIPG）：好发于 5~9 岁儿童，没有明显性别差异。因发病部位及浸润性生长的特点，治疗困难，预后极差。H3K27M 基因突变是小儿弥漫内生性桥脑胶质瘤最常见的基因改变（约占 80%），预示患者预后更差。

## 四、治疗

### （一）手术治疗

1. 手术的一般原则及目的：脑胶质瘤手术的基本原则是最大范围安全切除肿瘤。手术目的包括：明确病理性质及分子诊断；解除占位效应或打通脑脊液循环通路以解除脑积水，缓解颅高压症状；解除或缓解因胶质瘤引发的症状，如癫痫、眼震、面肌痉挛等；缩小肿瘤体积，减少肿瘤负荷，为后续放疗、化疗及其他辅助治疗提供条件。

2. 手术的适应证和禁忌证：

（1）适应证：影像学检查提示颅内占位；存在明显的颅内高压征象；存在由于肿瘤占位而引起的神经功能障碍；有明确癫痫发作史；患儿及家属自愿接受手术。

（2）禁忌证：严重心、肺、肝、肾功能障碍，一般状况差不能耐受手术者；其他不适合接受神经外科开颅手术的禁忌证。

（3）当存在以下情况之一时，可选择病理活检术：①

肿瘤位于优势半球功能区或；②肿瘤广泛浸润性生长或侵及双侧半球；③肿瘤位于视神经、视交叉、下丘脑、功能区皮质、白质深部或脑干等部位，且无法满意切除；④难以明确是否为肿瘤，需要鉴别病变性质。活检方式可以为立体定向或导航下活检或开颅显微镜下活检。

### 3. 术前脑积水的处理原则

如果患儿入院时已合并严重的脑积水症状，如频繁的头痛、呕吐、甚至昏迷等脑疝症状，头颅 CT 或 MRI 提示严重的梗阻性脑积水，应在肿瘤切除术前处理脑积水。

手术方式包括脑室穿刺外引流术、脑室-腹腔内分流术（V-P 分流术）、Ommaya 囊置入手术及脑室镜下三脑室底造口术。制定手术计划时应考虑患儿终身带管的风险，如术前考虑偏向于低级别肿瘤，应慎重选择脑室腹腔分流术。

### 4. 术前准备及手术计划的制定

（1）术前准备：若术前出现明显的颅内高压症状，应及时给予脱水药物缓解颅内高压，甘露醇剂量通常为静脉注射 0.5~2 g/kg，需在 15 min 内迅速滴完。儿童患者体质量小，血容量低，术前应充分预估术中出血量，提前配血。应鼓励家长指导患儿练习病床上排尿便，减少术后尿潴留及便秘几率。

（2）手术计划的制定：术前应完善头颅 CT、增强 MRI 等检查，有条件者推荐完善术前导航定位及弥散张量成像（DTI）检查，设计手术入路、判断胶质瘤与相关神经纤维

的解剖关系。囊性肿瘤应判断囊壁与肿瘤的关系，个性化制定手术方案。

#### 5. 手术切除程度的判定

强烈推荐脑胶质瘤术后 24~72 h 内复查 MRI，高级别脑胶质瘤以 MRI 增强、低级别脑胶质瘤以 T2/FLAIR 的容积定量分析为标准，并以此影像作为判断后续治疗疗效或肿瘤进展的基线。以此将切除程度按切除肿瘤体积分为 4 个等级：即全切除、次全切除、部分切除、活检，目前具体标准尚不统一。如难以完成 MRI 检查，也应尽量在 24 h 内复查头颅 CT，初步判断肿瘤的切除程度。

#### 6. 术后处理及并发症的防治

(1) 术后处理：术后应尽量转入儿童神经重症监护病房进行监护；需根据颅内压情况选择是否使用脱水药物进行降颅压治疗，并适当使用激素稳定患者神经功能状态；若术后出现发热，需及时进行腰椎穿刺采集脑脊液进行化验，积极防治颅内感染；术后应常规监测电解质，积极纠正电解质紊乱；对幕上脑胶质瘤患者，术后应常规应用抗癫痫药物预防癫痫发作。

#### (2) 手术并发症：

① 术后血肿：术后血肿是术后短期内最危险的并发症之一。其发生原因包括止血不仔细导致的术区出血和因颅内压迅速下降导致的远端出血，后者多以硬膜外出血为主。随着手术技术的不断提高及止血材料的不断升级，术后血肿的发

生率已不足 1%。为避免术后血肿的发生，应在显微镜下采取双极电凝精确止血，止血纱布或海绵压迫渗血的瘤床区域，止血完毕后，应请麻醉医生为患儿憋气 30~40 s 同时增加气道压力，以提高颅内静脉压，观察有无新的渗血。手术结束后的 6~8 h 内，应及时复查头 CT，若出现血肿应及时处理。

②颅内感染：颅内感染多表现为术后高热、头痛、脑脊液白细胞明显升高、糖减少、蛋白升高，外周血白细胞升高及核左移。颅内感染的治疗除使用可透过血脑屏障的抗生素外，还应增加腰穿频率，尽量多的释放炎性脑脊液，同时行培养及药敏试验，必要时行腰大池外引流术。

③术后脑积水和硬膜下积液：位于导水管位置的肿瘤，若手术后导水管重新粘连，脑室内肿瘤术后炎症物质或术后出现颅内血肿及感染导致蛛网膜颗粒堵塞，脑脊液吸收障碍，均会造成术后脑积水。出现脑积水时应首先判断是否存在颅内感染，非感染患者应及时接受脑室腹腔分流术，若存在颅内感染，应先行脑室穿刺外引流释放炎性脑脊液，控制感染后，再行 V-P 分流术。

巨大肿瘤切除后及部分脑室内肿瘤切除后常出现硬膜下积液，低龄儿童患者尤为常见。此时应首先判断硬膜下积液是否对脑组织形成压迫，若患儿一般状态良好，无颅高压表现，影像学检查见脑组织钩回明显，可继续动态观察。若硬膜下积液对脑组织形成压迫，影像学检查见中线移位或患

儿有颅高压表现，应行硬膜下积液钻孔引流术。应注意部分患儿出现硬膜下积液的原因是术后炎症物质或术后出血及感染导致蛛网膜颗粒堵塞，脑脊液吸收障碍，即“真积水，假积液”，此时应在控制感染的前提下，行脑室腹腔分流术，推荐使用可调压分流泵。

除此之外，术后急性期还可能出现脑水肿、颅内积气、无菌性脑膜炎等；累及丘脑、下丘脑的胶质瘤术后常会出现明显的电解质及激素紊乱，尿崩等；脑干占位者术后可能出现颅神经麻痹、后组神经症状；后颅窝肿瘤患者术后可能出现小脑缄默综合征等。

## 7. OPG 的手术治疗

OPG 的手术指征目前尚未统一。对于单侧视神经损害致严重突眼和/或单侧视力丧失，进展较快的外生性或含囊性成分的 OPG 可行手术或活检。若散发 OPGs 患儿有肿瘤播散或出现间脑综合征，仅观察意义不大，应考虑手术治疗。手术一般可作为疾病晚期的治疗方式，特别是有颅内压增高、伴有脑积水的患儿，需要手术切除部分肿瘤，打通脑脊液循环通路，缓解脑积水。手术切除范围与肿瘤再进展时间无相关性，故肿瘤根治术弊大于利。近年来，随着术中导航及弥散张量成像等技术的发展，术前行 DTI 重建视觉纤维，明确肿瘤与视觉通路的关系，术中辅以实时导航，指导手术实施，可最大限度的减轻手术对视觉纤维、下丘脑等重要结构的损伤，从而减少并发症的发生。

## （二）放射治疗

1. 一般原则：进行放射治疗前需要放射肿瘤学专家对患者进行完整的评估，包括病史和体检，特别是神经系统的症状和体征，并结合外科手术、病理报告和影像学诊断等内容。这些都决定了辐射技术和剂量的选择。特别是病理诊断的明确至关重要，在一般情况下，至少需要通过活检以最小的创伤获得组织病理的诊断，从而使误诊的风险最小化。

2. 放疗的并发症：在治疗的早期主要为急性（放疗后 6 周以内）和亚急性损伤（放疗后 6 周至 6 个月），射线影响血管的通透性导致肿瘤周围水肿，从而导致头疼、恶心呕吐等颅高压症状，因此在放疗期间往往需要类固醇治疗来降低辐射引起的水肿。除此之外，个别患者也会出现疲劳、脱发、辐射性皮炎等症状。这些症状通常在放疗后的 4~6 周内消退。在放射治疗结束后的 12~16 周，部分少突胶质细胞可出现短暂的脱髓鞘改变，为了和肿瘤复发鉴别，可以在放射治疗后的 4~6 周给与少量的类固醇药物，并且行代谢影像检查（SPTCT、PET、MSR）对治疗效果进行评价。

放疗的远期（放疗后 6 个月以上）并发症包括中枢神经系统实质坏死、弥漫性脑白质病、认知功能障碍、发育障碍、生育问题等。中枢神经系统实质坏死是从组织水肿到破坏再到局灶性缺损的症状，其发生率高达 5%~10%，其确切的发生机制仍不清楚，可能是血管、神经胶质、神经炎性反应之间相互作用的结果。只能通过类固醇、高压氧和外科减压进

行对症治疗，另外应用贝伐单抗也是一个可行的选择。

由于儿童对放疗的耐受更差，特别是高剂量的放疗对患儿的生长发育造成严重的影响。24 Gy 以上照射可使智商下降，3 岁以下小儿放疗后的智能损伤会影响未来生存质量；丘脑下部-垂体总剂量 25~50 Gy，即可发生发育障碍，乳汁异常分泌等垂体功能不全，一般在放疗后 2~9 年发病。对生长发育期儿童椎体照射量达 20 Gy 以上时，可出现明显的椎体发育障碍，由此而造成受照射椎体的形状、大小的异常。如患儿接受全脊柱照射，日后即可出现上身短下身长的体型及由此而发生的胸廓畸形，甚至引起身高低于正常标准。同理如作一侧脊柱照射，可造成脊柱侧弯畸形，尤其放疗颈部时，更易造成歪颈。在作脊柱照射及胸腹部肿瘤放疗包括脊柱时，脊髓通常不同程度地受到照射，如超剂量照射可能出现一过性放射性脊髓病，其典型临床表现为低头时向足跟部放射的麻木感。该症状可自愈，也可能继之出现肢体麻木无力、运动障碍，即为慢性放射性脊髓病的临床表现。因此，儿童放疗时注意限制总剂量，增加分割次数，尽量不合并化疗或尽量限制化疗药物的剂量，尽可能减少放疗的损伤。

3. 高级别胶质瘤的放疗：高级别胶质瘤生存时间与放疗开始时间密切相关，术后早期放疗能有效延长高级别胶质瘤患者的生存期，强烈推荐术后尽早（手术后 2~6 周）开始放疗。常规认为可以开始放疗的年龄为 3 岁，但对于高级别胶质瘤患儿，应适当放宽年龄限制。推荐采用三维适形



(3D-CRT) 或适形调强技术 (IMRT)，常规分次，适形放疗技术可提高靶区剂量的覆盖率、适形度及对正常组织保护，缩小不必要的照射体积，降低晚期并发症发生率，放疗前图像验证 (CBCT 或 EPID) 是放疗质控不可缺少的环节。推荐放射治疗照射总剂量为 54~60 Gy，1.8~2.0 Gy/次，分割 30~33 次，1 次/d，肿瘤体积较大和 (或) 位于重要功能区及 WHO III 级间变性胶质瘤，可适当降低照射总剂量。尽管 3D-CRT 或 IMRT 具有提高靶区适形度、减少正常组织受量，最大限度地缩小照射体积，能够给予靶区更高的放疗剂量，但提高剂量后的疗效尚未得到证实，盲目提高照射总剂量或提高分次量，应十分慎重。对于胶质母细胞瘤，推荐放疗联合替莫唑胺 (TMZ) 联合应用。

4. 低级别胶质瘤的放疗：过去认为肿瘤切除手术之后应尽早放疗，但近期研究表明较早的放疗对患者的总生存率无明显影响，而接受放疗时间越早，对患儿认知、生长发育及生育能力的影响越大。有研究表明接受放疗后的患者较未接受放疗的患者，其注意力、执行能力和获取信息的能力明显变差。因此目前对于低级别胶质瘤患者来说，放疗主要是应用于不能手术切除 (或不能二次手术切除) 肿瘤及化疗后肿瘤快速进展的患者。推荐低级别胶质瘤放疗的总剂量为 45~54 Gy，但这个剂量是否适合 IDH 野生型低级别胶质瘤患者还未知，推荐分次剂量 1.8~2.0 Gy，分次剂量超过 2 Gy 会增加发生远期认知障碍的风险。放疗联合 PCV 化疗的收益要

明显高于单纯放疗。

OPG 对放疗较敏感，一般剂量为 45~55 Gy，每日剂量为 1.8 Gy。但儿童放疗副作用大，可引起神经发育迟缓，垂体功能受损及迟发的血管效应等。故目前一般原则为尽量延缓放疗的应用，并尽量应用精确的放疗技术如立体定向多分割放疗，质子治疗等等。但对于肿瘤进展或视力恶化的 OPG 患儿来说，放疗是最有效的治疗方式，年龄较大的 OPG 患儿，疗效及预后较幼儿好。

### （三）药物治疗

目前国内没有儿童脑胶质瘤的诊疗建议。本规范重点参考国际较大儿童肿瘤研究组，例如 COG 方案，提供的以下治疗方案各医院根据各自情况选择应用，部分病人可结合所在医院实际情况适当改良。

1. 基本原则：外科手术仍然是治疗 PLGG 的主要方法。切除术是延长无进展和总生存期的重要因素。因此，PLGG 根据手术切除程度可分为三大类：（1）肿瘤已完全切除；（2）肿瘤次全切除；（3）仅行活检或无手术途径。后者值得特别注意，通常累及幕上深中线区、视路/下丘脑和脑干肿瘤。

肿瘤切除程度影响化疗效果。推荐化疗应在最大范围安全切除肿瘤的基础上进行。术后应尽早开始化疗。在保证安全的基础上，采用最大耐受剂量的化疗以及合理的化疗疗程，应注意药物毒性。根据组织病理和分子病理结果，选择合适的化疗方案。某些抗肿瘤药物和抗癫痫药物会产生相互影响，

同时使用时应酌情选择或调整化疗药物或抗癫痫药物。另外，根据分子病理学检查结果，患者可积极参与有效可行的药物临床试验。

## 2. PLGG 的化疗

目前对于 LGG 的化疗还存在一定争议，主要包括：化疗的时机、化疗方案的选择、化疗与放疗次序的安排等。

考虑患者的年龄因素以及放射治疗的长期副作用，推荐术后化疗。化疗可致肿瘤缩小。化疗也是儿童 OPG 延迟或避免放射治疗的一种选择。另外，化疗可缩小患儿下丘脑胶质瘤和间脑综合征，对治疗有反应的患者体质量增加。因此，尤其对于小于 3 岁的儿童，化疗几乎成为 OPG 患儿的一线治疗方案。PLGG 化疗方案可以选择：

(1) 单用卡铂方案：依据美国霍普金斯儿童中心-低级别胶质瘤方案，给予卡铂  $560 \text{ mg/m}^2$ ，总治疗时间为 1 年。

(2) 长春新碱+卡铂 (VC 方案)：长春新碱  $1.5 \text{ mg/m}^2$ ，卡铂  $560 \text{ mg/m}^2$ 。依据美国儿童肿瘤研究组-低级别胶质瘤 (COG-A9952) 治疗，总疗程建议 1 年；依据欧洲 SIOP 方案，总疗程建议 18 个月。

### (3) 化疗中注意事项

①每一疗程化疗前血常规和血生化，卡铂前后听力检查。每疗程要求：中性粒细胞  $>1 \times 10^9/\text{L}$ ，血小板  $>100 \times 10^9/\text{L}$ 。不够上药标准，可延迟 1 周。

②体质量  $>10 \text{ kg}$ ，用体表面积计算， $\leq 10 \text{ kg}$  用体质量

计算。婴儿体质量 $<5\text{ kg}$ ，给与 50%总量。

③建议化疗期间和化疗后 2 个月内口服复方新诺明以预防卡氏肺囊虫肺炎，剂量  $25\text{ mg/kg}$ ，分两次口服，每周 3 天。

④败血症、肺炎或其他严重感染，体温正常、生命体征平稳 7 天恢复化疗。有感染存在（4 级），可减少骨髓抑制明显的药物 20%。

⑤延迟化疗超过 2 周的患者，或伴有中性粒细胞减少症，或血小板计数低于  $20\times 10^9/\text{L}$  的患者，下一次卡铂剂量减少 50%。出现长春新碱相关神经毒性者，应中止用药直至症状改善，且下一次长春新碱剂量减少 50%。肾脏毒性需要复查 GFR，可考虑卡铂减量。

### 3. 高级别胶质瘤

主要包括多形性胶质母细胞瘤（WHO IV 级）和间变性星形细胞瘤（WHO III 级）。在儿科，弥漫内生型桥脑胶质瘤（DIPG）也包括其中。

最大限度的安全手术切除是儿童高级别胶质瘤治疗的基石。辅助细胞毒化疗联合放射治疗高级别胶质瘤的疗效尚不清楚。儿童高级别胶质瘤的化疗目前没有标准方案。积极参与有效可行的药物临床试验。可以尝试的化疗方案：（1）替莫唑胺+洛莫司汀方案：在放射治疗期间，替莫唑胺  $90\text{ mg/m}^2$ ，口服，共 42 天。放疗结束 4 周后开始维持治疗：洛莫司汀  $90\text{ mg/m}^2$ ，第 1 天，替莫唑胺  $160\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})\times 5\text{ d}$ ，每 42 天 1 个疗程，共 6 个周期。（2）PEV+PEI 方案：放疗

同步化疗:PEV:顺铂 20 mg/m<sup>2</sup>,第 1~5 天,依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup>,第 1~3 天,长春新碱 1.5 mg/m<sup>2</sup>,第 5 天。放疗最后一周 PEI:顺铂、依托泊苷(同上),异环磷酰胺 1.5 g/m<sup>2</sup>,第 1~5 天。治疗第 10 周起,PEI 维持 6 疗程,间隔 4 周。(3) PCV 方案:甲基苄胍(PCB) 60 mg/(m<sup>2</sup>·d),第 8~21 天,洛莫司汀(CCNU) 110 mg/(m<sup>2</sup>·d),第 1 天,长春新碱(VCR) 1.5 mg/m<sup>2</sup>,第 8、29 天,8 周为一周期。

#### 4. DIPG 的治疗原则

尽管现在对脑干结构的解剖认识不断加深,以及神经导航和术中监测技术的不断进步,但手术切除该类肿瘤仍存在高风险,且由于肿瘤的弥漫、浸润性生长导致做不到完整切除,因此手术切除肿瘤不做常规推荐。推荐肿瘤组织活检手术,活检的目的是明确病理诊断,依据分子病理指导综合治疗。

目前尚无成熟的放疗和化疗方案。联合放疗能够使部分肿瘤的客观反应率提高,可以参考高级别胶质瘤的放疗方案,可根据患者具体情况适当调整放疗剂量。化疗可以选择使用 TMZ,或推荐合适的患者参加临床试验。

儿童 HGG 和 DIPG 的不同亚组已经根据基因突变的模式和表观遗传学特征进行了区分,这些生物学改变和临床特征有关,也为进一步靶向药物的选择提供依据。

#### (五) 康复治疗

康复治疗虽然不是儿童脑胶质瘤的核心治疗,但科学的

康复治疗可有效改善患儿的生活质量，促进患儿恢复，更好地接受其他治疗，故康复治疗应尽早进行，并采用个体化的综合治疗方案。

1. 物理治疗：术后早期即可由护理人员或家长进行，以运动疗法为主，包括正确体位的摆放、加强翻身、关节活动度练习、肌肉按摩和刺激、肌力训练、耐力训练、神经肌肉促进技术训练、平衡及协调性训练、步态训练和呼吸训练等。

2. 作业治疗：主要指通过训练与日常生活、学习、工作有关的各种作业活动，最终以提高患儿在生活自理、工作及休闲活动上的独立能力为目的的治疗方法。对于儿童患者，主要包括：积极参与各项游戏、鼓励参与社交、早期回归校园等。

3. 言语及吞咽治疗：言语障碍包括失语症及构音障碍，需要根据患儿言语康复评定的结果分别采用促进言语功能恢复的训练和非言语交流方式的使用训练，前者包括语音训练、听理解训练、口语表达训练等，后者包括手势语、画图、交流板、交流手册及电脑交流装置使用训练。吞咽障碍治疗主要包括早期胃管的置入、促进吞咽功能恢复的康复训练、逐步恢复饮食性状、调整进食体位等。

4. 认知和行为治疗：认知障碍主要表现为注意力、记忆力、执行功能、定向力、结构和视空间功能障碍等。认知康复主要包括增强对认知缺损认识和理解的教育、减少认知缺损所造成影响的适应性治疗及针对认知缺损的修复性治疗，

其中适应性和修复性治疗时应以患者特定生活方式和工作需要为导向。规范的认知康复有助于认知功能的改善。

5. 心理治疗：心理疏导应贯穿于儿童脑胶质瘤治疗的全部过程。良好的心理治疗有助于消除患儿的恐惧、焦虑及抑郁。同时也应兼顾对患者儿的家属、护工的心理支持和教育。

6. 祖国传统医学治疗：祖国传统医疗的针灸、推拿、药浴和拳操也可选择用于脑胶质瘤患儿的康复，有助于提高患儿免疫力、促进患儿功能恢复、减轻疼痛及放疗、化疗的不适反应。

## 五、疗效评估标准

### （一）治疗中检查和随访

包括局部和受侵犯部位影像学检查、眼科检查、体格检查、内分泌和免疫功能。内分泌监测：合并内分泌疾病者，内分泌专业随访，定期监测激素水平、生长发育。神经心理专业定期随访，监测神经认知功能、智力等放疗后遗症。治疗期间间隔3月评估1次。

### （二）随访时间

LGG患者：5年内每3~6个月复查头颅MRI平扫及增强；>5年每12个月复查头颅MRI平扫及增强。

有症状的NF1相关OPG患儿：眼科评估第一年每3个月1次、第二年起每6个月1次直至8岁，之后每2年1次直至18岁。无症状的NF1相关OPG患儿：眼科评估每年1次直至8岁，之后每2年1次，直至18岁。

HGG 患者：末次放疗 2~6 周后复查头颅及全脊髓 MRI 平扫及增强；3 年内：每 2~4 个月复查头颅 MRI 平扫及增强；大于 3 年：每 6 个月复查头颅 MRI 平扫及增强。

### （三）影像学评价标准

1. 完全缓解（CR）：CT 或 MRI 显示病灶消失；
2. 部分缓解（PR）：病灶范围减小 $\geq 50\%$ ，无新病灶；
3. 轻微反应（MR）：病灶范围减小 $< 50\%$ ，但 $\geq 25\%$ ；无新病灶；
4. 稳定（SD）：病灶范围增加或缩小 $< 25\%$ ；无新病灶；
5. 进展（PD）：有以下任意一条：病灶范围增加 $\geq 25\%$ ；出现新病灶；进行性视觉丧失；视乳头水肿；视神经直径增加 $\geq 2$  mm；肿瘤累及视神经的分布增加。

脑胶质瘤术后 24~72 h 内需复查 MRI（平扫+增强），评估肿瘤切除程度，并以此作为脑胶质瘤术后基线影像学资料，用于后续比对。胶质瘤治疗效果的影像学评价也可参见 RANO 标准（附表 3）。

## 六、转诊条件及原则

（一）当地医院没有规范的病理诊断水平，没有放疗、化疗及其合并症诊疗条件的、没有治疗经验的、高危、重症以及难治复发的建议转诊至有诊疗条件及治疗基础的小儿神经外科进一步诊治。

（二）经上级医院治疗后稳定、达到完全缓解的患者可转诊至有治疗条件的下一级医院继续治疗，例如康复治疗的



患者。期间建议定期回上级医院进行复查。如康复期间发生严重合并症，如脑积水、感染、肿瘤复发，转回上级医院进行抢救。

附：表 1. 2016 版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准

表 2. 脑胶质瘤影像学诊断要点

表 3. 脑胶质瘤治疗效果评估 RANO 标准

表1 2016版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类标准

肿瘤分类	WHO 分级	ICD-O 编码
<b>弥漫性星形细胞和少突胶质细胞肿瘤</b>		
弥漫性星形细胞瘤, IDH 突变型	II	9400/3
肥胖细胞型星形细胞瘤, IDH 突变型		9411/3
弥漫性星形细胞瘤, IDH 野生型	II	9400/3
弥漫性星形细胞瘤, NOS	II	9400/3
间变性星形细胞瘤, IDH 突变型	III	9401/3
间变性星形细胞瘤, IDH 野生型	III	9401/3
间变性星形细胞瘤, NOS	III	9401/3
胶质母细胞瘤, IDH 野生型	IV	9440/3
巨细胞型胶质母细胞瘤		9441/3
胶质肉瘤		9442/3
上皮样胶质母细胞瘤		9440/3
胶质母细胞瘤, IDH 突变型	IV	9445/3
胶质母细胞瘤, NOS	IV	9440/3
弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型	IV	9385/3
少突胶质细胞瘤, IDH 突变和 1p/19q 联合缺失型	II	9450/3
少突胶质细胞瘤, NOS	II	9450/3
间变性少突胶质细胞瘤, IDH 突变和 1p/19q 联合缺失型	III	9451/3
间变性少突胶质细胞瘤, NOS	III	9451/3
少突星形细胞瘤, NOS	II	9382/3
间变性少突星形细胞瘤, NOS	III	9382/3
<b>其他星形细胞肿瘤</b>		
毛细细胞型星形细胞瘤	I	9421/1
毛黏液样型星形细胞瘤		9425/3
室管膜下巨细胞型星形细胞瘤	I	9384/1
多形性黄色星形细胞瘤	II	9424/3
间变性多形性黄色星形细胞瘤	III	9424/3
<b>室管膜肿瘤</b>		
室管膜下瘤	I	9383/1
黏液乳头型室管膜瘤	I	9394/1
室管膜瘤	II	9391/3
乳头型室管膜瘤		9393/3
透明细胞型室管膜瘤		9391/3

伸长细胞型室管膜瘤		9391/3
室管膜瘤, RELA 融合基因阳性	II/III	9396/3
间变性室管膜瘤	III	9392/3
<b>其他脑胶质瘤</b>		
第三脑室脊索样型脑胶质瘤	II	9444/1
血管中心型脑胶质瘤	I	9431/1
星形母细胞瘤		9430/3

表2 脑胶质瘤影像学诊断要点

肿瘤类型	影像学特征性表现	
低级别脑胶质瘤	<p>主要指弥漫性星形胶质细胞瘤、少突胶质细胞瘤、少突星形胶质细胞瘤3种。特殊类型还包括：多形性黄色星形细胞瘤（PXA）、第三脑室脊索瘤样脑胶质瘤和毛细胞型星形细胞瘤等</p>	<p>弥漫性星形胶质细胞瘤 MRI 信号相对均匀，长 T1，长 T2 和 FLAIR 高信号，多无强化；少突胶质细胞瘤表现同弥漫性星形脑胶质瘤，常伴钙化。PXA 多见于颞叶，位置表浅，有囊变及壁结节。增强扫描，壁结节及邻近脑膜有强化。第三脑室脊索瘤样脑胶质瘤位于第三脑室内。毛细胞型星形细胞瘤以实性为主，常见于鞍上和小脑半球。</p>
间变性脑胶质瘤（III级）	<p>主要包括间变性星形细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤。</p>	<p>当 MRI/CT 表现似星形细胞瘤或少突胶质细胞瘤伴强化时，提示间变脑胶质瘤可能性大。</p>
IV级脑胶质瘤	<p>胶质母细胞瘤；弥漫性中线胶质瘤</p>	<p>胶质母细胞瘤特征为不规则形周边强化和中央大量坏死，强化外可见水肿。弥漫中线胶质瘤常发生于丘脑、脑干等中线结构，MRI 表现为长 T1 长 T2 信号，增强扫描可有不同程度的强化。</p>
室管膜肿瘤	<p>主要指 II 级和 III 级室管膜肿瘤。特殊类型：黏液乳头型室管膜瘤为 I 级。</p>	<p>室管膜肿瘤边界清楚，多位于脑室内，信号混杂，出血、坏死、囊变和钙化可并存，瘤体强化常明显。黏液乳头型室管膜瘤好发于脊髓圆锥和马尾。</p>

**表3 脑胶质瘤治疗效果评估 RANO 标准**

	完全缓解 (CR)	部分缓解 (PR)	疾病稳定 (SD)	疾病进展 (PD)
T1 增强	无	缩小 $\geq$ 50%	变化-50%~25%间	增加 $\geq$ 25%
T2/FLAIR	稳定或减小	稳定或减小	稳定或减小	增加
新发病变	无	无	无	有
激素使用	无	稳定或减少	稳定或减少	不适用*
临床症状	稳定或改善	稳定或改善	稳定或改善	恶化
需要满足条件	以上全部	以上全部	以上全部	任意一项

\*在出现持续的临床症状恶化时，即为疾病进展，但不能单纯的将激素用量增加作为疾病进展的依据。

# 儿童脑胶质瘤诊疗规范（2021年版）

## 编写审定专家组

（按姓氏笔画排序）

组长：倪 鑫

成员：马晓莉 王 刚 王 佳 田永吉 孙骇浪

李 昊 邱晓光 陈 乾 金 眉 段 超

宫 杰 葛 明 冀园琦