

婴幼儿脑肿瘤临床及病理学特点:单中心 100 例分析

陈籽荣 万锋 厉亚坤 徐钰 董芳永 雷霆

【摘要】 目的 探讨婴幼儿脑肿瘤的特殊临床表现、病理类型以及分布特点。方法 选择 2011 年 1 月至 2018 年 12 月行手术治疗的儿童(<18 岁)脑肿瘤患者,分为婴幼儿组(0~3 岁)与大龄儿童组(4~18 岁),归纳分析两组患者肿瘤病理类型、好发部位、临床表现等特点。结果 垂体瘤仅发生于 4~18 岁大龄儿童($P=0.001$);而室管膜瘤($P=0.001$)、脉络丛乳头状瘤/癌($P=0.000$)、髓母细胞瘤以外的其他胚胎性肿瘤($P=0.013$)则好发于 0~3 岁婴幼儿,且大多位于幕上($P=0.023$)。715 例中共 371 例详细记录肿瘤大小,组间差异具有统计学意义($P=0.000$);肿瘤大小 < 30 mm ($\chi^2=33.939, P=0.000$)、30~60 mm ($\chi^2=12.483, P=0.000$)和 61~100 mm ($\chi^2=23.158, P=0.000$)患儿,与 > 100 mm 患儿之间差异有统计学意义,且肿瘤大小 > 100 mm 患儿中以婴幼儿所占比例最高。低级别脑肿瘤(WHO I~II 级)患儿总生存期高于高级别脑肿瘤(WHO III~IV 级)患儿($P=0.000$)。结论 婴幼儿脑肿瘤具有不同于大龄儿童群体的特殊病理类型和临床特点。婴幼儿低级别胶质瘤预后良好,呈慢病特点;恶性脑肿瘤包括少见的各种胚胎性肿瘤,恶性程度高,易复发和发生神经系统多处种植转移,患儿无法接受放射治疗,而化疗药物的选择和疗效欠佳,预后极差。提高婴幼儿脑肿瘤患儿的生活质量和预后,需要更广泛的多学科合作。

【关键词】 脑肿瘤; 婴儿; 病理学; 预后

Clinical and pathological features of infant and young children brain tumors: single center report of 100 cases

CHEN Zi-rong, WAN Feng, LI Ya-kun, XU Yu, DONG Fang-yong, LEI Ting

Department of Neurosurgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China

Corresponding author: WAN Feng (Email: wanruiyan@hotmail.com)

【Abstract】 Objective To investigate the special clinical manifestations, pathological spectrum and locations of infant and young children (0-3 years old) brain tumors that differed from those of the older children population (4-18 years old). **Methods** Children (< 18 years old) with brain tumors who underwent surgical treatment in our department from January 2011 to December 2018 were collected and were divided into 2 groups: 0-3 years old and 4-18 years old according to their age, and tumors, pathological spectrum, locations, clinical manifestations were summarized and compared between 2 groups. **Results** Among the 100 cases of infant and young children brain tumors, the most common histopathological type was low-grade glioma, especially the pilocytic astrocytoma. Significantly, the incidence of ependymoma ($P=0.001$) and choroid plexus papilloma/cancer ($P=0.000$) was much higher than the older children brain tumors population, being the second and third most common brain tumor pathologies of the infant and young children patients. Embryonal neoplasms other than medulloblastoma were higher in this population than the older one (4-18 years old) as well ($P=0.013$). The proportion of malignant tumors was higher on supratentorial location ($P=0.023$). Huge tumor growth was more often seen in infant and younger children ($P=0.000$), tumor diameter < 30 mm ($\chi^2=33.939, P=0.000$), 30-60 mm ($\chi^2=12.483, P=0.000$), and 61-100 mm ($\chi^2=23.158, P=0.000$) had statistic difference with tumors > 100 mm in diameter. The overall survival (OS) rate in low-grade (WHO I-II) tumor group was significantly higher than that in high-grade (WHO III-IV) tumor group ($P=0.000$). **Conclusions** Brain tumors in infants and young children had special pathological spectrum and clinical manifestations being different from the older

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.12.011

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81272423)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科

通讯作者:万锋,Email:wanruiyan@hotmail.com

children tumor population. The prognosis of low-grade glioma in infants and young children was good and had the characteristics of chronic disease. Malignant brain tumors, including rare embryonal tumors, were prone to relapse and multiple metastases across the central nervous system. The young children couldn't suffer radiotherapy, and at the mean time, the choice and effect of chemotherapy were quite limited. To improve the quality of life and the prognosis of infants and young children with brain tumors required more extensive multi-disciplinary cooperation.

【Key words】 Brain neoplasms; Infant; Pathology; Prognosis

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81272423).

Conflicts of interest: none declared

儿童脑肿瘤是除血液系统恶性肿瘤外的儿童最常见肿瘤,占儿童期肿瘤的 15%~20%,是儿童期最常见的实体肿瘤,同时也是 0~14 岁患儿最常见的肿瘤相关死因^[1-2]。婴幼儿(0~3 岁)作为儿童群体中最小的年龄段,因出生后神经系统的快速发育特点和背景,以及颅缝未闭、颅腔快速增大的过程,其发生脑肿瘤的病理和临床特点不同于其他大龄儿童^[3]。为更好地总结婴幼儿脑肿瘤的临床与病理学特点,我们回顾华中科技大学同济医学院附属同济医院 2011 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 715 例 0~18 岁脑肿瘤患者的临床资料,分析 0~18 岁脑肿瘤患者的临床表现及病理类型,比较 0~3 岁婴幼儿与 4~18 岁大龄儿童不同的临床表现及病理学特点,希望能对临床有所借鉴。

对象与方法

一、观察对象

1. 纳入标准与排除标准 (1) 在我院神经外科接受颅内占位性病变切除手术的患儿。(2) 年龄为 0~18 岁。(3) 术后经组织病理证实为实体肿瘤。(4) 凡存在以下情况者均非本研究观察对象:出现症状但于 18 岁后方才确诊者;术后组织病理证实为非肿瘤性病变;行立体定向活检术。(5) 本研究经华中科技大学同济医学院附属同济医院道德伦理委员会审核批准,患者及其直系家属对检查项目知情同意,并签署知情同意书。

2. 一般资料 选择 2011 年 1 月至 2018 年 12 月在我院神经外科行脑肿瘤切除术的患儿共 715 例,男性 415 例,女性 300 例;年龄为 0~18 岁。肿瘤位于幕上者 463 例,其中,位于半球者 250 例,位于中线者 213 例,良性 280 例、恶性 183 例;位于幕下者 252 例,其中位于小脑及第四脑室 214 例,位于脑干及脑干旁 38 例,良性 94 例、恶性 158 例;共 371 例患

者有肿瘤大小的详细记录,其中,直径 < 30 mm 者 118 例,30~60 mm 者 187 例,61~100 mm 者 57 例,>100 mm 者为 9 例;完全切除者 524 例,部分切除者 191 例。按照患者初诊年龄分为两组,即 0~3 岁组(婴幼儿组)和 4~18 岁组(大龄儿童组),婴幼儿组 100 例,大龄儿童组 615 例。

二、研究方法

1. 资料收集 收集所纳入病例的临床表现、性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、手术切除程度、病理检查结果等临床资料。

2. 术后随访 通过门诊及电话的方式对婴幼儿组患儿进行术后随访,随访项目包括术后放射治疗和药物化疗情况、肿瘤无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)等。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 23.0 统计软件对数据进行处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验;根据生存时间绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,采用 Log Rank 检验分析不同病理级别脑肿瘤患儿生存时间所存在的差异。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、临床资料的比较

本组 715 例病例中,肿瘤位于幕上者,婴幼儿组 59 例、大龄儿童组 404 例($\chi^2 = 5.185, P = 0.023$; 表 1)。715 例中 371 例有肿瘤大小的详细记录,其中婴幼儿组 58 例、大龄儿童组 313 例($\chi^2 = 33.179, P = 0.000$; 表 1);与肿瘤体积 > 100 mm 的患儿相比,< 30 mm 患儿中以大龄儿童居多($\chi^2 = 33.939, P = 0.000$), 30~60 mm 患儿中以婴幼儿为主($\chi^2 = 12.483, P = 0.000$), 61~100 mm 患儿中仍以大龄儿童所占比例最高($\chi^2 = 23.158, P = 0.000$),但当肿瘤体积 > 100 mm 时则婴幼儿所占比例明显增加[0.64

表 1 婴幼儿组与大龄儿童组患者临床资料的比较
Table 1. Comparison of the clinical data between the infant and young children group and older children group

项目	大龄儿童组 (N = 615)	婴幼儿组 (N = 100)	χ^2 值	P 值
性别[例(%)]			0.000	0.993
男性	357(58.05)	58(58.00)		
女性	258(41.95)	42(42.00)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	11.63 \pm 4.44	2.25 \pm 1.04	—	—
幕上[例(%)]	404	59	5.185	0.023
半球	210(51.98)	40(67.80)		
中线	194(48.02)	19(32.20)		
幕下[例(%)]	211	41	2.304	0.129
小脑及第四脑室	176(83.41)	38(92.68)		
脑干及脑干旁	35(16.59)	3(7.32)		
幕上[例(%)]	404	59	0.229	0.632
良性	246(60.89)	34(57.63)		
恶性	158(39.11)	25(42.37)		
幕下[例(%)]	211	41	2.296	0.130
良性	83(39.34)	11(26.83)		
恶性	128(60.66)	30(73.17)		
肿瘤大小[例(%)]	313	58	33.179	0.000
< 30 mm	110(35.14)	8(13.79)		
30 ~ 60 mm	148(47.28)	39(67.24)		
61 ~ 100 mm	53(16.93)	4(6.90)		
> 100 mm	2(0.64)	7(12.07)		
切除程度[例(%)]			2.311	0.577
完全切除	453(73.66)	71(71.00)		
部分切除	162(26.34)	29(29.00)		

—, not calculated, 未计算

(2/313)对 12.07(7/58)],提示婴幼儿组患儿脑肿瘤具有呈巨大生长之倾向。

二、主要临床表现及特点

本组 715 例患儿主要表现为颅内高压 360 例 (50.35%),以及视力减退、视物模糊、视野缺损、眼球活动障碍、肌力减弱、肢体活动障碍等局灶性症状 168 例 (23.50%),癫痫发作 96 例 (13.43%),激素水平异常及多饮多尿等内分泌系统相关改变 64 例 (8.95%),意识改变 18 例 (2.52%),无明显症状 49 例 (6.85%)。其中,局灶性症状以婴幼儿组患儿更为常见,与大龄儿童组相比差异具有统计学意义($P = 0.000$,表 2),其余各项组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

三、脑肿瘤病理类型及分布特点

婴幼儿组患儿(100 例)经术后组织病理证实的常见肿瘤类型共 7 种计 85 例,分别为低级别胶质瘤

26 例、高级别胶质瘤 4 例、髓母细胞瘤 9 例、颅咽管瘤 6 例、室管膜瘤 16 例、脉络丛乳头状瘤/癌 10 例、血管瘤 6 例和其他胚胎性肿瘤[主要包括原始神经外胚层肿瘤(PNET)、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤(AT/RT)、室管膜母细胞瘤、神经母细胞瘤]8 例;大龄儿童组患儿(615 例)术后经组织病理证实的常见肿瘤类型共 8 种计 479 例,主要包括低级别胶质瘤 143 例、高级别胶质瘤 45 例、髓母细胞瘤 71 例、颅咽管瘤 58 例、垂体瘤 60 例、室管膜瘤 38 例、脉络丛乳头状瘤/癌 9 例、血管瘤 39 例,以及其他胚胎性肿瘤 16 例。其中,垂体瘤仅发生于大龄儿童组($P = 0.001$);而室管膜瘤($P = 0.001$)、脉络丛乳头状瘤/癌($P = 0.000$),以及除髓母细胞瘤外的其他胚胎性肿瘤如神经母细胞瘤、室管膜母细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤($P = 0.013$)则明显好发于婴幼儿组,且组间差异具有统计学意义;两组其余各项比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 3)。

四、婴幼儿组患儿随访结果

婴幼儿组 100 例患儿随访过程中共失访 19 例,其中 16 例出院后放弃治疗或失去联系、3 例于术后 7 d 死亡。其余 81 例患儿术后共随访 1 ~ 95 个月,中位随访时间 30.00(16.50, 47.50)个月,截止 2019 年 6 月,婴幼儿组患儿共生存 57 例、死亡 24 例,生存率为 70.37%(57/81)。术后 4 例辅助药物化疗,2 例髓母细胞瘤、1 例间变性少突星形细胞瘤和 1 例脉络丛乳头状癌;术后无一例患儿接受放射治疗。根据术后组织病理检查结果,低级别(WHO I ~ II 级)脑肿瘤共 53 例,生存 48 例,总生存率 90.57%,无进展生存期 36(20, 51)个月、总生存期 37.00(23.50, 52.00)个月;高级别(WHO III ~ IV 级)脑肿瘤 28 例,生存 9 例,总生存率 32.14%,无进展生存期 14.50(1.75, 35.00)个月、总生存期 19.00(8.00, 35.75)个月。不同病理级别脑肿瘤患儿总生存期差异具有统计学意义($\chi^2 = 39.987, P = 0.000$;图 1)。

讨 论

脑肿瘤是儿童期最常见的实体肿瘤,也是 0 ~ 14 岁患儿最常见的肿瘤相关死因。0 ~ 3 岁婴幼儿因出生后神经系统的快速发育和颅腔快速增大的特点,其临床和病理学特点可显著不同于大龄儿童。笔者拟就本中心 100 例婴幼儿脑肿瘤病理类型和好发部位、临床表现、巨大生长倾向及术后综合处理等特点,讨论如下。

表 2 婴幼儿组与大龄儿童组患者症状特点的比较 [例(%)]

Table 2. Comparison of the clinical symptoms between infant and young children group and older children group [case (%)]

项目	婴幼儿组 (N=100)	大龄儿童组 (N=615)	χ^2 值	P值
颅内高压	47(47.00)	313(50.89)	0.522	0.470
局灶性症状	38(38.00)	130(21.14)	13.605	0.000
癫痫发作	15(15.00)	81(13.17)	0.248	0.619
内分泌系统改变	5(5.00)	59(9.59)	2.227	0.136
意识改变	5(5.00)	13(2.11)	1.862	0.172
无症状	7(7.00)	42(6.83)	0.004	0.950

表 3 婴幼儿组与大龄儿童组患者常见脑肿瘤病理类型的比较 [例(%)]

Table 3. Comparison of histology of brain tumor between infant and young children group and older children group [case (%)]

项目	婴幼儿组 (N=85)	大龄儿童组 (N=479)	χ^2 值	P值
低级别胶质瘤	26(30.59)	143(29.85)	0.360	0.549
高级别胶质瘤	4(4.71)	45(9.39)	1.483	0.223
髓母细胞瘤	9(10.59)	71(14.82)	0.561	0.454
颅咽管瘤	6(7.06)	58(12.11)	1.242	0.265
垂体瘤	0(0.00)	60(12.53)	10.650	0.001
室管膜瘤	16(18.82)	38(7.93)	11.883	0.001
脉络丛乳头状瘤/癌	10(11.76)	9(1.88)	21.044	0.000
血管瘤	6(7.06)	39(8.14)	0.017	0.896
其他胚胎性肿瘤*	8(9.41)	16(3.34)	6.153	0.013

*"Other embryonal tumors" didn't include medulloblastoma, while included PNET, AT/RA, ependymoblastoma and neuroblastoma. "其他胚胎性肿瘤"除外髓母细胞瘤,主要包括原始神经外胚层肿瘤、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤、室管膜母细胞瘤、神经母细胞瘤

一、病理类型及分布特点

本组 100 例婴幼儿脑肿瘤患儿良、恶性比例相近,幕上中线肿瘤以低级别(WHO I ~ II 级)胶质瘤、颅咽管瘤等良性肿瘤相对多见;幕上半球以脉络丛乳头状瘤/癌、低级别胶质瘤、室管膜瘤、原始神经外胚层肿瘤等为主,恶性者居多。而幕下肿瘤则以室管膜瘤和低级别胶质瘤更为常见,其次为髓母细胞瘤,且低级别胶质瘤以 WHO I 级者为主。婴幼儿脑肿瘤幕上多于幕下,且幕上以大脑半球好发,与 2012 年的一项 3 岁以下婴幼儿脑肿瘤的研究结果不尽相同^[4],在该研究中婴幼儿脑肿瘤幕上者以中线居多,可能与样本数量及研究中心不同有关。低级别胶质瘤是婴幼儿颅内最为常见的组织病理类型^[5],其病理类型多样,包括最常见的毛细胞型星

形细胞瘤,以及弥漫性星形细胞瘤、节细胞胶质瘤、多形性黄色星形细胞瘤、胚胎发育不良性神经上皮肿瘤、少突胶质细胞瘤等,也包括罕见的室管膜下巨细胞型星形细胞瘤等^[2],此类患儿无进展生存期长,预后良好。其中,毛细胞型星形细胞瘤更多见于婴幼儿脑肿瘤患者,本组婴幼儿组位于幕上半球的 7 例低级别胶质瘤均为毛细胞型星形细胞瘤;但位于视路(视神经、视交叉、视束)的毛细胞型星形细胞瘤相对多见,与大龄儿童组相比,婴幼儿组症状大多不典型,表现为拒食、呕吐、消瘦,甚至恶液质,视力损害不明显,往往在消化科反复就诊寻找病因,经头部 MRI 发现鞍区巨大肿瘤方确诊,本组患儿一经确诊即行手术切除,术后体重均迅速恢复,一般情况明显改善。对于低级别胶质瘤患儿,建议术后行分子病理学检测,积极施以药物化疗,避免因残留灶较快进展。除低级别胶质瘤外,室管膜瘤、脉络丛乳头状瘤/癌、髓母细胞瘤、颅咽管瘤等亦是婴幼儿最常见的脑肿瘤,其分布情况与 2011 年的一项相关研究类似^[6],其中室管膜瘤(16%)、脉络丛乳头状瘤/癌(10%)的发病比例高于大龄儿童组;且室管膜瘤(16 例)中高度恶性的间变性室管膜瘤(9 例)比例较高,达 56.25%。在脉络丛乳头状瘤中,恶性者如非典型脉络丛乳头状瘤/癌的比例低于良性脉络丛乳头状瘤,约为 30%,已有的关于婴幼儿脉络丛乳头状瘤/癌的研究中亦有类似报道^[4,7]。另外,本组高级别胶质瘤仅 4 例,除髓母细胞瘤外的胚胎性肿瘤 8 例,包括原始神经外胚层肿瘤、室管膜母细胞瘤、神经母细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤等,在 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版中均归于胚胎性肿瘤,为了明确髓母细胞瘤的发病与分布范围,本研究将髓母细胞瘤单列于胚胎性肿瘤之外,这些胚胎性肿瘤均属于临床罕见的高度恶性肿瘤病理类型,尤其是非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤极为罕见,主要发生于婴儿^[5,8]。此外,婴幼儿还可见其他罕见的高度恶性肿瘤,如松果体母细胞瘤等,但本组患儿并未见此类型。

二、临床症状特点

婴幼儿脑肿瘤临床表现主要包括颅内高压、局灶性症状、癫痫发作、神经内分泌症状、意识改变(重度颅内高压表现)等。大多以颅内高压为主,约占所有患儿的 47%(47/100),与大龄儿童组(4 ~ 18 岁)50.89%(313/615)相比,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.522, P = 0.470$),与之不同的是,婴幼儿对症状的

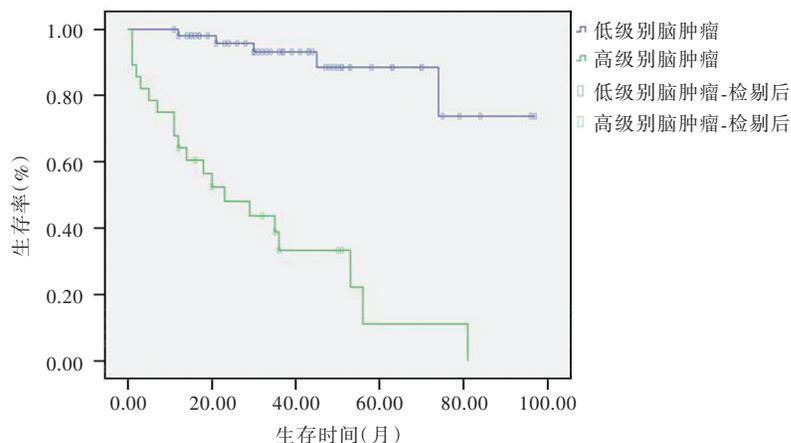


图1 不同病理级别脑肿瘤患儿生存曲线显示,低级别脑肿瘤患儿总生存率为90.57%、总生存期37.00(23.50,52.00)个月;高级别脑肿瘤患儿总生存率为32.14%、总生存期19.00(8.00,35.75)个月。不同病理级别脑肿瘤患者总生存期差异具有统计学意义(Log Rank 检验: $\chi^2=39.987, P=0.000$)

Figure 1 Survival curve of children with different pathological grade findings According to the Log Rank test, the OS rate (90.57% vs. 32.14%) and OS time [37.00 (23.50, 52.00) months vs. 19.00 (8.00, 35.75) months] between low-grade tumor group (WHO I - II) and high-grade tumor group (WHO III - IV) were significantly different ($\chi^2=39.987, P=0.000$).

主观感受及客观描述能力欠缺,患儿主诉以呕吐为主,主诉头痛者相对较少,而头痛是大龄儿童组患儿最为常见的主诉。局灶性症状包括视力下降、视物模糊、视野缺损、眼球活动障碍、肌力减弱、肢体活动障碍等^[3-4,9],婴幼儿组则以肌力下降/肢体活动障碍更为多见,较大龄儿童组明显增多。此外,婴幼儿组幕下肿瘤主要位于小脑及第四脑室,易形成梗阻性脑积水,颅内高压表现十分明显,主要表现为头围增大、头痛头晕、呕吐,以及行走不稳、肢体无力、肢体活动障碍、发热等,由于症状不典型,初诊常不能准确定位,漏诊率及误诊率相对较高^[3-4]。

三、巨大生长特点和术后综合处理

与大龄儿童相比,婴幼儿脑肿瘤更倾向于巨大生长,肿瘤直径>100 mm者(7例)均位于大脑半球,可能与婴幼儿颅缝未闭、颅腔代偿空间相对较大、症状出现较晚有关。从病理类型分析,其中间变性室管膜瘤5例、原始神经外胚层肿瘤1例和非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤1例;此7例巨大肿瘤患儿中有6例手术全切除,其中1例患儿术后1个月因脑积水而行脑室-腹腔分流术;1例原始神经外胚层肿瘤患儿术后2个月因肿瘤复发死亡。婴幼儿巨大颅内肿瘤术后出现脑积水比例较高,伤口易发生漏液、感染、迁延愈合等情况,术后需进行外引流或分流等多次手术处理,而且脑积水可能呈分隔或左右脑

室不通,需内镜辅助^[10]。婴幼儿巨大脑肿瘤以恶性为主^[11],本组7例巨大肿瘤均为高度恶性肿瘤,并可见一些少见的组织病理类型,如原始神经外胚层肿瘤、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤等,可于术后短期内复发且常于中枢神经系统多处种植转移,治疗仍以手术切除为主,甚至为唯一可行的治疗方案,化疗药物的选择和疗效甚微^[4,12]。除了Wnt、Shh等髓母细胞瘤亚型,以及生殖细胞瘤可以通过综合治疗控制肿瘤生长,大多数儿童恶性脑肿瘤均难以控制、预后极差,在治疗上仍然是巨大的挑战。

婴幼儿常见低级别胶质瘤、颅咽管瘤等虽然为低度恶性或良性肿瘤,但无论手术切除或经过

放射治疗、药物化疗等综合措施后,仍然会缓慢进展、复发,尤其是部分颅咽管瘤具有反复、快速生长的恶性行为特点,患儿病情可迁延10余年甚至更长时间,形成典型的慢性特点:一方面对患儿的生活质量提出更高要求;另一方面对肿瘤的控制凸显出多专业和多学科合作的重要性。在对此类患儿的治疗过程中,各个环节均可能导致神经系统后遗症,包括肿瘤本身、手术切除、药物化疗、放射治疗,或这些因素的共同作用^[1]。对于处于神经系统快速发育、突触和髓鞘不断成熟和完善的婴幼儿,以药物化疗替代放射治疗往往是术后的首选或唯一选择。然而,药物化疗除了全身副作用,有证据表明甲氨蝶呤的鞘内注射与患儿的智力减弱明显相关,目前各种临床试验或已在临床应用的靶向治疗,针对BRAF V600E突变的抑制剂也已显示出对儿童低级别胶质瘤的显著疗效^[13]。虽然,儿童胶质瘤的组织学形态与成人肿瘤相似,但其基因改变完全不同于成人,而且基因改变的发生频率(突变负荷)较低,特别是婴幼儿胶质瘤,在本研究所纳入的病例中即存在全外显子组测序(WES)阴性病例,婴儿胶质母细胞瘤基因突变率也较成人显著降低,而预后明显优于成人^[10]。儿童胶质瘤还有一个不同于成人的特点,即极少数(3%~10%)低级别胶质瘤患儿可向高级别胶质瘤转化^[10]。总体而言,目前对婴幼

儿脑肿瘤的分子病理学研究相对不足,近年随着基因测序技术和应用的普及,已发现一些特征性基因改变如 *BRAF* 点突变/融合突变、组蛋白 *H3* 突变等,但还需要对大宗病例的总结或大样本临床试验数据验证。

婴幼儿脑肿瘤具有不同于大龄儿童的特殊病理类型和临床表现,室管膜瘤、脉络丛乳头状瘤/癌、胚胎性肿瘤的比例显著增高。由于年龄和表达不全等原因,临床较少以头痛症状而多以肢体运动障碍就诊。婴幼儿低级别胶质瘤仍然是婴幼儿中最为常见的颅内肿瘤,无进展生存期长、预后良好^[14],具有慢性特点;婴幼儿恶性脑肿瘤,包括少见的各种胚胎性肿瘤,恶性程度高,易发生神经系统多处种植转移。患儿无法接受放射治疗,而化疗药物的选择和效果十分有限,预后极差。如何提高婴幼儿脑肿瘤患儿的生活质量和预后,需要更广泛的多学科合作。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Fountain DM, Burke GA. Multidisciplinary rehabilitation for children with brain tumors: a systematic review [J]. *Dev Neurorehabil*, 2017, 20:68-75.
- [2] Chen ZR, Wang Z, Li YK, Wan F. Molecular pathology and clinical implications of pediatric low-grade glioma [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2018, 98:393-396. [陈籽荣, 王震, 厉亚坤, 万锋. 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, 98:393-396.]
- [3] Varan A, Akalan N, Söylemezoglu F, Zorlu F, Yalçın B, Akyüz C, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Central nervous system tumors in patients under three years of age: treatment results of a single institute [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2006, 42:89-94.
- [4] Meng XT, Ma J, Jiang F, Zhao Y, Jin HM. Brain tumors in children under 3 years old: a retrospective study on clinical features [J]. *Zhonghua Xiao Er Wai Ke Za Zhi*, 2012, 33:5-8. [孟忻亭, 马杰, 江峰, 赵阳, 金惠明. 三岁以下低龄儿童原发性脑肿瘤临床回顾与分析 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2012, 33:5-8.]
- [5] Udaka YT, Packer RJ. Pediatric brain tumors [J]. *Neurol Clin*, 2018, 36:533-556.
- [6] Ma J. Clinical analysis of 98 cases of primary brain tumors in children younger than 3 years old [J]. *Zhongguo Shen Jing Zhong Liu Za Zhi*, 2011, 9:176-180. [马杰. 婴幼儿原发性脑肿瘤 98 例临床分析 [J]. *中国神经肿瘤杂志*, 2011, 9:176-180.]
- [7] Dash C, Moorthy S, Garg K, Singh PK, Kumar A, Gurjar H, Chandra PS, Kale SS. Management of Choroid plexus tumors in infants and young children up to 4 years of age: an institutional experience [J]. *World Neurosurg*, 2019, 121:E237-245.
- [8] Geller JI, Roth JJ, Biegel JA. Biology and treatment of rhabdoid tumor [J]. *Crit Rev Oncog*, 2015, 20:199-216.
- [9] Campen CJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1 [J]. *J Child Neurol*, 2018, 33:73-81.
- [10] Braunstein S, Raleigh D, Bindra R, Mueller S, Haas-Kogan D. Pediatric high-grade glioma: current molecular landscape and therapeutic approaches [J]. *J Neurooncol*, 2017, 134:541-549.
- [11] Guo A, Suresh V, Liu X, Guo F. Clinicopathological features and microsurgical outcomes for giant pediatric intracranial tumor in 60 consecutive cases [J]. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33:447-455.
- [12] Mei WZ, Lin ZX, He LS. The microscopic surgical treatment for tumor of giant intracranial tumor in children [J]. *Zhongguo Shen Jing Zhong Liu Za Zhi*, 2011, 9:26-28. [梅文忠, 林志雄, 何理盛. 小儿颅内巨大肿瘤的显微外科治疗 [J]. *中国神经肿瘤杂志*, 2011, 9:26-28.]
- [13] Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, Ramaswamy V, Honnorat M, Krishnatry R, Guerreiro Stucklin A, Zhukova N, Arnoldo A, Ryall S, Ling C, McKeown T, Loukides J, Cruz O, de Torres C, Ho CY, Packer RJ, Tatevosian R, Qaddoumi I, Harrelt JH, Dalton JD, Mulcahy-Levy J, Foreman N, Karajannis MA, Wang S, Snuderl M, Nageswara Rao A, Giannini C, Kieran M, Ligon KL, Garre ML, Nozza P, Mascelli S, Raso A, Mueller S, Nicolaides T, Silva K, Perbet R, Vasiljevic A, Faure Conter C, Frappaz D, Leary S, Crane C, Chan A, Ng HK, Shi ZF, Mao Y, Finch E, Eisenstat D, Wilson B, Carret AS, Hauser P, Sumerauer D, Krskova L, Larouche V, Fleming A, Zelcer S, Jabado N, Rutka JT, Dirks P, Taylor MD, Chen S, Bartels U, Huang A, Ellison DW, Bouffet E, Hawkins C, Tabori U. Therapeutic and prognostic implications of BRAF V600E in pediatric low-grade gliomas [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35:2934-2941.
- [14] Jones DTW, Kieran MW, Bouffet E, Alexandrescu S, Bandopadhyay P, Bornhorst M, Ellison D, Fangusaro J, Fisher MJ, Foreman N, Fouladi M, Hargrave D, Hawkins C, Jabado N, Massimino M, Mueller S, Perilongo G, Schouten van Meeteren AYN, Tabori U, Warren K, Waanders AJ, Walker D, Weiss W, Witt O, Wright K, Zhu Y, Bowers DC, Pfister SM, Packer RJ. Pediatric low-grade gliomas: next biologically driven steps [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20:160-173.

(收稿日期:2019-12-20)

下期内容预告 本刊 2020 年第 1 期报道专题为神经系统疾病免疫治疗进展,重点内容包括: B 细胞调控动脉粥样硬化性卒中研究进展;自身免疫性脑炎相关癫痫功能影像学研究进展;自身免疫性脑炎的昨天、今天和明天;重症肌无力共同数据元的编制及在临床研究中的意义;利妥昔单抗在抗 *muSK* 抗体阳性重症肌无力中的应用进展;CSF1R 脑病:从遗传性弥漫性白质脑病合并轴索球样变到原发性小胶质细胞病;NLRP3 炎症小体:阿尔茨海默病炎症反应核心机制及潜在靶点;特发性炎性肌病影像学研究进展;衰弱与炎症