

儿童胶质瘤诊断与治疗要点及进展

杨学军

【摘要】 儿童胶质瘤异质性突出,具有独特的分子病理学特征,并非成人胶质瘤的“缩小版”。本文强调儿童胶质瘤手术治疗、放射治疗和药物化疗的基本要点,介绍其与成人胶质瘤靶向治疗的异同,阐述儿童胶质瘤涉及的重要驱动基因异常及其对应的靶向治疗策略,重点描述组蛋白 H3 突变致儿童弥漫性高级别胶质瘤的表观遗传学治疗策略,并展望儿童胶质瘤诊断与治疗的未来工作。

【关键词】 神经胶质瘤; 神经外科手术; 放射疗法; 抗肿瘤联合化疗方案; 分子靶向治疗; 表观基因组学; 儿童; 综述

Key points and progress on the diagnosis and treatment of pediatric gliomas

YANG Xue-jun

Department of Neurosurgery, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Affiliated Hospital of Tsinghua University, Beijing 102218, China (Email: yxja03728@btch.edu.cn)

【Abstract】 Pediatric gliomas are highly heterogeneous and have unique molecular characteristics. They are not smaller versions of adult gliomas. This review emphasizes the basic points of surgery, radiotherapy, and chemotherapy for pediatric gliomas, introduces the similarities and differences with targeted therapy for adult gliomas, describes the important driver gene abnormalities involved in pediatric gliomas and the corresponding targeted therapy strategies, and focuses on the epigenetic treatment strategies for pediatric diffuse high-grade gliomas caused by histone H3 mutations, and looks forward to the future work of diagnosis and treatment of pediatric gliomas.

【Key words】 Glioma; Neurosurgical procedures; Radiotherapy; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Molecular targeted therapy; Epigenomics; Child; Review

Conflicts of interest: none declared

脑肿瘤和脊髓肿瘤占儿童恶性肿瘤的 20%,发病率仅次于白血病,是儿童肿瘤的主要死因^[1]。儿童胶质瘤占儿童脑肿瘤的 40%~60%^[2]。近年基因组学和表观基因组学分析揭示,儿童胶质瘤并非成人胶质瘤的“缩小版”,而是完全不同的疾病。既往儿童脑肿瘤的诊断和分类主要依靠组织学特征和谱系相关蛋白免疫组化染色,越来越多的证据表明,组织学相似的儿童脑肿瘤具有不同的分子病理学特征,治疗反应和预后也各异。儿童胶质瘤异质性突出,研究相对不足;儿童胶质瘤分类方案复杂;许多脑肿瘤患儿仍预后不良,可能遗留长期后遗症。本文拟对儿童胶质瘤的诊断与治疗要点进行提示并概述其进展。

一、“儿童型胶质瘤”与“儿童胶质瘤”术语的使用

在 2021 年世界卫生组织(WHO)发布的第五版中枢神经系统肿瘤分类中,胶质瘤、胶质神经元肿瘤和神经元肿瘤分为六类,即成人型弥漫性胶质瘤、儿童型弥漫性低级别胶质瘤、儿童型弥漫性高级别胶质瘤、局限性星形细胞胶质瘤、胶质神经元和神经元肿瘤、室管膜肿瘤^[3-4]。第五版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类的重要变化即是将弥漫性胶质瘤分为成人型和儿童型,以强调不同年龄段弥漫性胶质瘤生物学特征、预后和治疗方法的不同。成人型弥漫性胶质瘤包括星形细胞瘤, IDH 突变型、少突胶质细胞瘤, IDH 突变和 1p/19q 共缺失型、胶质母细胞瘤, IDH 野生型^[3-4]。上述弥漫性胶质瘤的特定组织学特征和基因变异在成人患者中更典型,但儿童患者也可发生成人型弥漫性胶质瘤。儿童型弥漫性胶质瘤的生物学和分子病理学特征则在儿童患

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.09.001

作者单位: 102218 清华大学附属北京清华长庚医院神经外科,
Email: yxja03728@btch.edu.cn

者中更典型,治疗反应也与成人型弥漫性胶质瘤不同。儿童型弥漫性胶质瘤发生于青少年或青年,但仍归属于儿童型弥漫性胶质瘤,其中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 变异型、血管中心型胶质瘤、青年人多形性低级别神经上皮肿瘤、弥漫性低级别胶质瘤,MAPK 通路变异型;儿童型弥漫性高级别胶质瘤包括弥漫性中线胶质瘤,H3 K27 变异型、弥漫性半球胶质瘤,H3 G34 突变型、弥漫性儿童型高级别胶质瘤,H3 野生和 IDH 野生型、婴儿型半球胶质瘤^[3-4]。那么,临床中是否仍可使用“儿童胶质瘤”这一术语?答案是肯定的。儿童胶质瘤是一个广义术语,泛指儿童发生的胶质瘤,从生长缓慢的低级别胶质瘤到侵袭性强的高级别胶质瘤,包括发生于儿童的成人型弥漫性胶质瘤、局限性胶质瘤和混合性胶质瘤^[4]。“儿童型胶质瘤”与“儿童胶质瘤”虽有时可互换使用,但体会上下文,二者强调的含义还是有所不同的。

二、儿童胶质瘤的常规治疗要点

无论成人还是儿童,以手术为主的综合治疗是胶质瘤治疗的总原则。但是鉴于儿童胶质瘤较高的异质性,诊断与治疗应更强调个体化和精准化。儿童胶质瘤新型治疗研究和临床试验将提供更多的未来选择。

1. 手术治疗 手术治疗以切除病灶、明确组织病理学和分子病理学特征、缓解症状为目的。对于大多数儿童胶质瘤特别是低级别胶质瘤,术中尽可能多地切除肿瘤以减轻症状、延长生存期、减少复发风险^[5-6]。在手术标本组织病理学检测的基础上获得分子病理学信息,对儿童胶质瘤的整合诊断十分重要,同时关乎新型治疗的选择和预后的评估。对于位置较浅或边界较清晰的低级别胶质瘤,手术通常可以全切除肿瘤,患儿预后良好;对于高风险区域如脑干、丘脑等重要功能区胶质瘤,手术应平衡肿瘤切除程度与脑功能保留的关系^[7]。即使儿童低级别胶质瘤获得手术全切除,也应监测患儿神经功能和并随访影像学;对于无法切除或切除不完全的儿童胶质瘤,不仅要密切观察以监测肿瘤进展或复发,还要评估药物化疗、放射治疗和靶向治疗的必要性和时机。

2. 药物化疗 虽然外科手术是儿童低级别胶质瘤的主要治疗方法,但对于符合非手术干预标准或手术干预后肿瘤进展的患儿,药物化疗是一种有效辅助治疗方法,可以抑制肿瘤生长、延缓进展。特

别是对于<3岁患儿,放射治疗对大脑发育产生长期不良影响,此时药物化疗用于延迟放射治疗^[7-8]。卡铂和长春新碱是儿童低级别胶质瘤的经典化疗方案。值得一提的是,确诊为儿童低级别胶质瘤并接受卡铂和长春新碱治疗的患儿中,1型神经纤维瘤病(NF1)患儿无事件生存率(EFS)明显高于非NF1患儿^[9]。对于卡铂和长春新碱治疗后出现肿瘤生长或复发的患儿,若一线治疗明显有效,可再次接受相同化疗方案;若对卡铂有超敏反应(不良事件等级 ≥ 2 级),二线治疗可应用顺铂+环磷酰胺+长春新碱。此外,长春碱在难治性儿童低级别胶质瘤中显示出良好前景,毒性较低,对于肿瘤进展、复发、一线治疗不耐受或向更高级别肿瘤转化的患儿,可选择长春碱单药治疗。儿童高级别胶质瘤包括儿童型弥漫性高级别胶质瘤和发生于儿童的成人型高级别弥漫性胶质瘤,生长迅速、侵袭性强,确诊时已较为严重。药物化疗对儿童高级别胶质瘤十分重要,这是由于单纯手术切除或放射治疗无法完全清除肿瘤,药物化疗则可杀灭残留的肿瘤细胞,延缓肿瘤复发并尽可能延长患儿生存期。对于发生于儿童的成人型弥漫性高级别胶质瘤,通常推荐成人化疗方案或参加临床试验^[7]。替莫唑胺也是儿童胶质母细胞瘤的推荐化疗药物,与单纯替莫唑胺化疗相比,同步放化疗阶段予替莫唑胺+洛莫司汀可提高患儿无进展生存率,尤其是过表达O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(MGMT)的患儿。少突胶质细胞瘤,IDH突变和1p/19q共缺失型(WHO 3级)在儿童中很罕见,业已证实放射治疗对少突胶质细胞瘤有效,较单纯药物化疗更延长患儿无进展生存期(PFS),但放射治疗与药物化疗的总体生存率无显著差异^[10]。儿童高级别少突胶质细胞瘤的化疗方案包括PCV方案(丙卡巴肼+洛莫司汀+长春新碱)和替莫唑胺,有研究显示,新辅助PCV方案可以显著提高少突胶质细胞瘤患儿的生存率,提示放射治疗前应用PCV方案可能有益^[7]。顺铂+依托泊苷的联合化疗方案在儿童高级别胶质瘤中显示出一定疗效,常用于替莫唑胺不敏感患儿。长春新碱和环磷酰胺也可用于儿童高级别胶质瘤手术和放射治疗后的辅助治疗,以减少肿瘤复发风险。化疗药物不良反应方面,近期不良反应包括骨髓抑制、恶心呕吐、肾脏和神经系统毒性、脱发和疲劳;从长期角度看,可影响患儿生长发育、认知功能和未来生殖能力。因此,儿童胶质瘤药物化疗后的神经功

能、学习能力和生活质量需持续评估和康复支持。

3. 放射治疗 放射治疗在儿童胶质瘤的治疗中占据重要地位,通过高能射线杀灭肿瘤细胞,在多种类型儿童胶质瘤中显示出显著疗效。然而由于儿童的大脑仍在发育,治疗过程中应谨慎,尽量减少对正常脑组织的损害。放射治疗主要用于无法手术全切除的肿瘤、高级别胶质瘤及进展或复发的肿瘤。多项国际儿童低级别胶质瘤临床试验探究术后早期与延迟药物化疗或放射治疗的预后差异,结果显示,术后早期予以放射治疗的患儿肿瘤进展时间长于延迟放射治疗患儿,但二者生存率无显著差异^[10-12]。放射治疗依肿瘤类型、大小、部位以及患儿具体情况而定,通常采用适形技术进行标准放射治疗,包括三维适形放射治疗(3D-CRT)和调强放射治疗(IMRT);肿瘤复发则选择立体定向放射外科(SRS)等技术对较小肿瘤进行再照射,质子治疗有助于保护被照射过的脑组织^[10-12]。除标准放射治疗外,高级别弥漫性星形细胞瘤和胶质母细胞瘤还推荐同步药物化疗,辅以替莫唑胺或 PCV 方案患儿生存期无明显差异,但是替莫唑胺显示出更强的耐受性^[13]。尽管放射治疗是儿童胶质瘤的重要治疗方法,仍应重视其近期和长期不良反应,儿童的近期不良反应包括疲劳、皮肤反应、头痛和恶心,长期不良反应包括认知功能障碍、内分泌功能紊乱、继发肿瘤风险。随着技术的进步,放射治疗在儿童胶质瘤治疗中的精准度和安全性不断提高。调强放射治疗、质子治疗等的应用将治疗能量更好地集中于肿瘤,减少对正常脑组织的损害,减轻长期不良反应。个体化放射治疗方案、联合免疫治疗及更精准的放射靶向技术有可能进一步提高疗效并改善患儿生活质量。

三、儿童胶质瘤的新型治疗

1. 细胞信号转导通路靶向治疗 儿童胶质瘤发生、演变过程中可发生肿瘤信号转导通路的激活。大多数成人胶质母细胞瘤发生 P53 通路[除 TP53 外还包括细胞周期蛋白依赖性激酶 2A(CDK2A)、鼠双微体 2(MDM2)]改变。与成人高级别胶质瘤类似,TP53 基因变异亦常见于儿童高级别胶质瘤,通常与组蛋白突变体共存。EGFR 基因扩增在成人胶质母细胞瘤中发生率高达 60%,在儿童型高级别胶质瘤中较低^[14]。PTEN 基因变异发生于大多数成人高级别胶质瘤,在儿童型高级别胶质瘤中则少见^[15]。针对胶质瘤信号转导通路异常,目前已尝试多种分

子靶向治疗,主要包括靶向受体酪氨酸激酶(RTK)、肿瘤生长因子通路、血管生成通路和细胞内信号通路^[16]。表皮生长因子受体(EGFR)和血小板源性生长因子受体(PDGFR)激酶结构域及其下游信号转导通路被酪氨酸激酶(TK)抑制剂选择性抑制,然而,针对 EGFR 抑制剂吉非替尼和厄洛替尼以及 PDGFR 抑制剂伊马替尼的临床试验提示其获益有限^[16]。高级别胶质瘤是高度血管化肿瘤,常见的抗血管生成药物包括贝伐单抗、培西达替尼、舒尼替尼和瓦他拉尼,其中仅贝伐单抗在复发性胶质母细胞瘤的治疗中有效,且儿童高级别胶质瘤对贝伐单抗的反应低于成人患者^[17]。联合应用伊立替康和贝伐单抗亦无法改善儿童胶质瘤患者之预后^[18]。有研究评估抑制细胞内信号转导通路[如磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)通路和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路]作为靶向治疗在高级别胶质瘤中的疗效,依维莫司等药物在耐受剂量下对肿瘤的抑制十分有限^[19]。信号转导通路的冗余性、药物毒性和血脑屏障是需要克服的障碍,未来临床试验尚待研发 PI3K 或 PI3K/mTOR 双重抑制剂^[20]。

2. 针对胶质瘤驱动性突变的治疗 (1)IDH 突变型成人型弥漫性胶质瘤:沃拉西尼是一种新型口服小分子异柠檬酸脱氢酶 1/2(IDH1/2)抑制剂,其治疗 IDH 突变型低级别胶质瘤的疗效和安全性已经在 INDIGO 关键性 III 期临床试验中得到验证^[21]。2024 年 8 月 6 日,美国食品与药品管理局(FDA)批准沃拉西尼作为 IDH1/2 双重靶向抑制剂用于患有易感 IDH1 或 IDH2 突变的星形细胞瘤或少突胶质细胞瘤患者(WHO 2 级)的术后治疗(手术包括组织活检术、次全切除术或全切除术),适用人群为 ≥12 岁儿童和成人^[22]。2024 年第 2 版美国国立综合癌症网(NCCN)指南根据沃拉西尼的适应证进行更新推荐^[23]。2024 年 8 月 31 日,沃拉西尼的临床桥接试验在北京启动,将在中国开展多中心 III 期随机对照研究。(2)BRAF V600E 突变的脑肿瘤:有 5%~15%的低级别胶质瘤存在 BRAF 基因变异,包括毛细胞型星形细胞瘤、神经节细胞胶质瘤、毛细胞黏液型星形细胞瘤和多形性黄色瘤型星形细胞瘤^[24]。目前已获得美国食品与药品管理局批准的 BRAF 抑制剂包括维莫非尼和达拉非尼,丝裂原激活蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MEK)抑制剂包括司美替尼和曲美替尼。系列病例报道显示,第 1 代 BRAF 抑制剂单药治疗复发性儿童低级别胶质瘤(如毛细胞型

星形细胞瘤、下丘脑胶质瘤、神经节细胞胶质瘤及其他低级别脑肿瘤)效果良好^[24]。亦有临床试验证实达拉非尼对 *BRAF V600E* 突变的难治性儿童低级别胶质瘤的安全性,患儿耐受性良好,总体反应率为 44%,1 年无进展生存率为 85%^[25]。针对此类患儿,一线治疗推荐 *BRAF* 抑制剂联合 *MEK* 抑制剂,而非 *BRAF* 抑制剂单药治疗。针对成人患者的独立研究显示,*BRAF* 抑制剂联合 *MEK* 抑制剂可使无进展生存期延长且耐受性良好^[26-27]。一项针对儿童胶质瘤的多中心 II 期临床试验旨在探究达拉非尼+曲美替尼对 *BRAF V600E* 突变的青少年低级别胶质瘤患者的疗效,与标准药物化疗(卡铂+长春新碱)相比,达拉非尼+曲美替尼的疗效更佳、无进展生存期更长、安全性更高^[25]。(3) 针对组蛋白 H3 变异的表观遗传学治疗:弥漫性中线胶质瘤是首先认识的被表观遗传学调控异常驱动的儿童型弥漫性胶质瘤,2016 年即已纳入 WHO 中枢神经系统肿瘤分类中。组蛋白突变体 H3 [包括 *HIST1H3B/C* (H3.1) 或 *H3F3A* (H3.3)] 第 27 位残基的赖氨酸侧链被蛋氨酸取代,这一突变体重塑表观修饰状态、基因表达模式、修复机制和遗传稳定性,从而驱动弥漫性中线胶质瘤的发生。除 *H3* 基因体细胞突变外,弥漫性中线胶质瘤的其他驱动因素还包括 *Zeste* 同源蛋白 2 增强子 (*EZH2*) 过表达,通过干扰多梳抑制复合物 2 (*PRC2*) 活性,阻碍 H3 K27me3 甲基化,部分肿瘤还存在 *EGFR* 基因变异及 H3 K27I 突变和 H3.2 K27M 突变。为涵盖这一系列基因变异形式,第五版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类将此肿瘤实体由弥漫性中线胶质瘤, H3 K27M 突变型更新命名为弥漫性中线胶质瘤, H3 K27 变异型^[3-4]。弥漫性中线胶质瘤, H3 K27 变异型导致组蛋白甲基化异常,进而影响基因表达。上述表观遗传学改变影响肿瘤细胞生长、分化和侵袭,为表观遗传学靶向治疗提供潜在靶点,目前这些研究还在临床前和临床试验阶段,具体策略介绍如下^[28-30]。① 组蛋白去乙酰化酶 (*HDAC*) 抑制剂,如帕比司他、伏立诺他等可通过抑制组蛋白去乙酰化酶活性,增强组蛋白乙酰化水平,促进抑癌基因的表达,从而抑制肿瘤细胞增殖与分化。② DNA 甲基化抑制剂,如地西他滨、阿扎胞苷通过抑制 DNA 甲基转移酶活性,恢复正常基因的表达,从而抑制肿瘤细胞增殖。③ *EZH2* 抑制剂, *EZH2* 是组蛋白甲基化酶复合物 *PRC2* 的一部分,在 H3 K27 甲基化过程中发挥关键作用。H3 K27M 突

变可抑制 *PRC2* 功能,因此, *EZH2* 抑制剂被认为可以影响 H3 K27 甲基化状态,从而调控基因表达。④ *BET* 结构域蛋白抑制剂,如 *JQ1* 可以通过干扰 *BET* 结构域蛋白与乙酰化组蛋白的结合,从而抑制肿瘤细胞增殖。*H3F3A* 基因的另一种变异形式是 H3.3 G34R/V 突变,即第 34 位甘氨酸被精氨酸或缬氨酸取代,是儿童弥漫性半球胶质瘤的关键突变,于 2012 年被首次报道,至 2021 年被正式纳入第五版 WHO 中枢神经系统肿瘤分类。H3.3 G34R/V 突变和 H3 K27M 突变在高级别胶质瘤中相互排斥^[31],支持两种疾病为不同细胞来源的假设。尽管有病例报道 H3 G34R 突变和 H3 K27M 突变可同时发生,然而值得注意的是, G34R 突变均发生于 H3.1,与 H3.3 不同, H3.1 并非组成性表达的组蛋白突变体。H3.3 G34R/V 突变导致 DNA 低甲基化,常伴 *TP53* 和 *ATR* 基因变异。*PDGFRA* 基因常在 H3.3 G34R/V 突变型胶质瘤中发生突变或过表达^[31]。针对 H3 G34 突变的表观遗传学靶向治疗目前尚处于早期研究阶段,但是由于该突变可影响组蛋白修饰和染色质结构,因此,靶向表观遗传学调控机制成为目前研究重点,针对 H3 G34 突变的潜在靶向治疗策略如下^[32-33]。① DNA 损伤反应抑制剂, H3 G34 突变可干扰 DNA 损伤修复通路,特别是非同源末端连接和同源重组修复,使携带该突变的肿瘤对 DNA 损伤反应更敏感。目前聚 ADP 核糖聚合酶 (*PARP*) 抑制剂 (如奥拉帕尼) 靶向治疗的研究正在进行中^[34]。*PARP* 抑制剂可阻断 DNA 单链断裂修复,诱导携带 H3 G34 突变的肿瘤细胞发生不可修复的 DNA 损伤,导致细胞死亡,并在临床前研究中显示出对存在 H3 G34 突变的胶质瘤模型的抗肿瘤活性,目前正在推进临床试验。② 组蛋白去甲基化酶 (*HDM*) 抑制剂, H3 G34 突变可影响组蛋白 H3 的 K36 位赖氨酸甲基化状态,干扰染色质结构和基因表达调控。K36 甲基化改变与肿瘤恶性行为密切相关,针对调控 H3 K36 甲基化的 *HDM* 是潜在治疗靶点,如抑制 *HDM4* 和 *HDM5* 去甲基化酶可使组蛋白甲基化恢复正常,进而抑制肿瘤细胞增殖。目前相关研究尚处于早期阶段, *HDM* 靶向药物在存在 H3 G34 突变的胶质瘤模型中的有效性正在评估中。③ *BET* 结构域蛋白抑制剂, H3 G34 突变可导致染色质结构改变和基因表达异常,特别是肿瘤生长相关基因。*BET* 结构域蛋白抑制剂 (如 *JQ1*) 在存在 H3 G34 突变的胶质瘤模型中的有效性得到验证,目前正在进

行早期临床试验。④DNA 甲基转移酶(DNMT)抑制剂,H3 G34 突变亦与 DNA 甲基化异常相关,导致肿瘤细胞的基因表达发生显著改变。抑制 DNA 甲基化可使抑癌基因表达恢复正常,进而抑制肿瘤细胞增殖。DNMT 抑制剂(如地西他滨)可以减轻 DNA 甲基化,恢复被沉默的抑癌基因功能,进而延缓肿瘤生长。上述药物已应用于部分实体肿瘤,并正在胶质瘤的临床前研究中进行测试,以评估其对存在 H3 G34 突变的胶质瘤模型的疗效。组蛋白 H3 突变虽主要影响表观遗传学,但其突变产物(如突变型 H3 蛋白)可能作为新抗原识别,为免疫治疗提供潜在靶点。肿瘤疫苗和嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法靶向这些突变型蛋白的研究正在进行中^[35]。工程化免疫细胞或肿瘤疫苗可特异性识别携带 H3 突变的肿瘤细胞并加以杀灭^[36]。虽此类治疗目前尚处于概念验证阶段,但针对特定突变的免疫治疗已在其他类型肿瘤中取得进展,未来有望应用于组蛋白 H3 突变的胶质瘤。表观遗传学靶向治疗为组蛋白 H3 突变的儿童弥漫性高级别胶质瘤提供了新的希望。单一表观遗传学靶向药物疗效通常有限,仍可能导致肿瘤细胞产生耐药性,不同表观遗传药物的组合或表观遗传学靶向治疗与传统治疗(如放射治疗、药物化疗)的结合正在成为研究热点。

四、儿童胶质瘤诊断与治疗展望

尽管儿童胶质瘤诊断与治疗困难,个体化和精准化策略仍是方向。针对儿童胶质瘤分子病理学特征制定个体化治疗方案,不仅有望提高疗效,还可减少不必要的治疗相关不良反应。越来越多的临床试验正在测试针对特定分子靶点的新药物和组合疗法。儿童胶质瘤研究也在利用成人研究成果,快速推进药物从成人至儿童的适应证的扩展。精准建立儿童胶质瘤体外和体内模型也可以促进临床前研究。理想的儿童脑肿瘤模型应可以真实地重现肿瘤组织病理学和分子病理学特征,展现肿瘤时空特征,展示肿瘤微环境(TME),预测治疗反应,有可能提高目前抗肿瘤药物临床试验的低成功率,为儿童脑肿瘤患者提供更多的治疗选择^[37]。脑肿瘤芯片模型将 3D 培养中的多种组织类型整合到微生理系统中,同时提供对细胞微环境的精确控制和对细胞行为和反应的实时监测,有望促进儿童胶质瘤治疗的临床前开发和研究。应加强儿童胶质瘤预后和治疗反应的新的生物学标志物(包括特定基因突变、甲基化谱和蛋白质表达模式等)的研发。

液体活检技术的发展为中枢神经系统肿瘤的诊断与监测提供一种侵入性较小的方法,尤其对儿童胶质瘤患者意义重大。新的放射治疗技术如质子治疗因其更精确的剂量分布,可以有效减少患儿长期不良反应,应加强在儿童胶质瘤中的研究。随着治疗的改善以及越来越多的儿童在中枢神经系统肿瘤中幸存下来,儿童脑肿瘤治疗的长期影响应获得进一步重视。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(suppl_4):iv 1-iv 86.
- [2] Cohen AR. Brain tumors in children[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386:1922-1931.
- [3] Jamshidi P, Brat DJ. The 2021 WHO classification of central nervous system tumors: what neurologists need to know[J]. *Curr Opin Neurol*, 2022, 35:764-771.
- [4] Yang XJ, Jiang T, Chen ZP, Yu SZ. The evolution of WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System from 1979 to 2021[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:710-724.[杨学军, 江涛, 陈忠平, 于士柱. 世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类的演变:1979-2021年[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:710-724.]
- [5] Mitchell D, Shireman JM, Dey M. Surgical neuro-oncology: management of glioma[J]. *Neurol Clin*, 2022, 40:437-453.
- [6] Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, Spoto R, Burger PC, Yates AJ, Holmes EJ, Kun LE. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group[J]. *Neurosurgery*, 2011, 68:1548-1555.
- [7] Mohamed AA, Alshaihi R, Faragalla S, Mohamed Y, Lucke-Wold B. Updates on management of gliomas in the molecular age[J]. *World J Clin Oncol*, 2024, 15:178-194.
- [8] Sait SF, Giantini-Larsen AM, Tringale KR, Souweidane MM, Karajannis MA. Treatment of pediatric low-grade gliomas[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23:185-199.
- [9] Ater JL, Xia C, Mazewski CM, Booth TN, Freyer DR, Packer RJ, Spoto R, Vezina G, Pollack IF. Nonrandomized comparison of neurofibromatosis type 1 and non-neurofibromatosis type 1 children who received carboplatin and vincristine for progressive low-grade glioma: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Cancer*, 2016, 122:1928-1936.
- [10] Murphy ES, Chao ST, Angelov L, Vogelbaum MA, Barnett G, Jung E, Recinos VR, Mohammadi A, Suh JH. Radiosurgery for pediatric brain tumors[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63:398-405.
- [11] Oda Y, Gutierrez AN, Kotecha R. Erratum to: stereotactic targeted radiation therapy (STaRT) trials for brain neoplasms: a comprehensive review[J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25:423.
- [12] Indelicato DJ, Rotondo RL, Uezono H, Sandler ES, Aldana PR, Ranalli NJ, Beier AD, Morris CG, Bradley JA. Outcomes following proton therapy for pediatric low-grade glioma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104:149-156.
- [13] Mair MJ, Leibetseder A, Heller G, Pühr R, Tomasich E, Goldberger S, Hatzioannou T, Wöhrer A, Widhalm G, Dieckmann K, Aichholzer M, Weis S, von Oertzen T, Furtner J,

- Pichler J, Preusser M, Berghoff AS. Early postoperative treatment versus initial observation in CNS WHO grade 2 and 3 oligodendroglioma: clinical outcomes and DNA methylation patterns[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28:4565-4573.
- [14] Evans L, Walker R, MacDiarmid J, Brahmabhatt H, Anazodo A, McCowage G, Gifford AJ, Kavallaris M, Trahair T, Ziegler DS. A phase 1 study of intravenous EGFR - ErbituxEDVsMIT in children with solid or CNS tumours expressing epidermal growth factor receptor[J]. *Target Oncol*, 2024, 19:333-342.
- [15] Suri V, Das P, Pathak P, Jain A, Sharma MC, Borkar SA, Suri A, Gupta D, Sarkar C. Pediatric glioblastomas: a histopathological and molecular genetic study[J]. *Neuro Oncol*, 2009, 11:274-280.
- [16] Wilson TA, Karajannis MA, Harter DH. Glioblastoma multiforme: state of the art and future therapeutics [J]. *Surg Neurol Int*, 2014, 5:64.
- [17] Ghaedian T, Alipour A, Rakhsha A, Nasrollahi H, Saffarian A. Early impact of bevacizumab on the ^{99m}Tc - HYNIC - PSMA - 11 uptake in a case of recurrent glioblastoma multiforme [J]. *Clin Nucl Med*, 2024, 49:e528-e529.
- [18] Narayana A, Kunnakkat S, Chacko - Mathew J, Gardner S, Karajannis M, Raza S, Wisoff J, Weiner H, Harter D, Allen J. Bevacizumab in recurrent high - grade pediatric gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12:985-990.
- [19] Shimia M, Amini M, Ravari AO, Tabnak P, Valizadeh A, Ghaehri M, Yousefi B. Thymoquinone reversed doxorubicin resistance in U87 glioblastoma cells via targeting PI3K/Akt/mTOR signaling[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 104:e14587.
- [20] Aggarwal P, Luo W, Pehlivan KC, Hoang H, Rajappa P, Cripe TP, Cassady KA, Lee DA, Cairo MS. Pediatric versus adult high grade glioma: immunotherapeutic and genomic considerations [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1038096.
- [21] Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, Mendez J, Yust-Katz S, Welsh L, Mason WP, Ducray F, Umehara Y, Nabors B, Holdhoff M, Hottinger AF, Arakawa Y, Sepulveda JM, Wick W, Soffietti R, Perry JR, Giglio P, de la Fuente M, Maher EA, Schoenfeld S, Zhao D, Pandya SS, Steelman L, Hassan I, Wen PY, Cloughesy TF; INDIGO Trial Investigators. Vorasidenib in IDH1 - or IDH2 - mutant low-grade glioma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389:589-601.
- [22] FDA approves first IDH - targeted glioma drug [J]. *Nat Biotechnol*, 2024, 42:1325.
- [23] Lazarev S, Sindhu KK. Vorasidenib: a new hope or a false promise for patients with low-grade glioma[J]? *Nat Rev Clin Oncol*, 2024.[Epub ahead of print]
- [24] Di Nunno V, Gatto L, Tosoni A, Bartolini S, Franceschi E. Implications of BRAF V600E mutation in gliomas: molecular considerations, prognostic value and treatment evolution [J]. *Front Oncol*, 2023, 12:1067252.
- [25] Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, Hara J, Plant-Fox A, Aerts I, Locatelli F, van der Lugt J, Papusha L, Sahm F, Tabori U, Cohen KJ, Packer RJ, Witt O, Sandalic L, Bento Pereira da Silva A, Russo M, Hargrave DR. Dabrafenib plus trametinib in pediatric glioma with BRAF V600 mutations[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389:1108-1120.
- [26] Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, Giannone V, D'Amelio AM Jr, Zhang P, Mookerjee B, Johnson BE. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF^{V600E}-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open - label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18:1307-1316.
- [27] Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probstachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Casey M, Ouellet D, Martin AM, Le N, Patel K, Flaherty K. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371:1877-1888.
- [28] Lu VM, Daniels DJ. Epigenetic-targeted treatments for H3K27M-mutant midline gliomas[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1283:73-84.
- [29] Nonnenbroich LF, Bouchal SM, Millesi E, Rechberger JS, Khatua S, Daniels DJ. H3K27-altered diffuse midline glioma of the brainstem: from molecular mechanisms to targeted interventions[J]. *Cells*, 2024, 13:1122.
- [30] Kukreja L, Li CJ, Ezhilan S, Iyer VR, Kuo JS. Emerging epigenetic therapies for brain tumors[J]. *Neuromolecular Med*, 2022, 24:41-49.
- [31] Nguyen AV, Soto JM, Gonzalez SM, Murillo J, Trumble ER, Shan FY, Huang JH. H3G34 - mutant gliomas: a review of molecular pathogenesis and therapeutic options [J]. *Biomedicines*, 2023, 11:2002.
- [32] Bonada M, Pittarello M, De Fazio E, Gans A, Alimonti P, Slika H, Legnani F, Di Meco F, Tyler B. Pediatric hemispheric high-grade gliomas and H3.3-G34 mutation: a review of the literature on biological features and new therapeutic strategies[J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15:1038.
- [33] Lucas CG, Mueller S, Reddy A, Taylor JW, Oberheim Bush NA, Clarke JL, Chang SM, Gupta N, Berger MS, Perry A, Phillips JJ, Solomon DA. Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant: genomic landscape of a new tumor entity and prospects for targeted therapy[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:1974-1976.
- [34] Kim DS, Camacho CV, Kraus WL. Alternate therapeutic pathways for PARP inhibitors and potential mechanisms of resistance[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53:42-51.
- [35] Prinzing B, Zebley CC, Petersen CT, Fan Y, Anido AA, Yi Z, Nguyen P, Houke H, Bell M, Haydar D, Brown C, Boi SK, Alli S, Crawford JC, Riberdy JM, Park JJ, Zhou S, Velasquez MP, DeRenzo C, Lazzarotto CR, Tsai SQ, Vogel P, Pruett-Miller SM, Langfitt DM, Gottschalk S, Youngblood B, Krenciute G. Deleting DNMT3A in CAR T cells prevents exhaustion and enhances antitumor activity [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13:eabh0272.
- [36] Jucht A, Dumont S, Pooley C, Gonzalez Castro LN. Cancer vaccine strategies for the treatment of diffusely infiltrating gliomas [J]. *Ther Adv Vaccines Immunother*, 2023, 11:25151355231206163.
- [37] Li Z, Langhans SA. *In vivo and ex vivo* pediatric brain tumor models: an overview[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:620831.

(收稿日期:2024-09-16)

(本文编辑:彭一帆)

下期内容预告 本刊 2024 年第 10 期报道专题为小儿神经外科,重点内容包括:中国小儿神经外科 20 年发展;儿童颅内生殖细胞肿瘤治疗:天坛经验;基于危险分层的髓母细胞瘤综合诊断与治疗;儿童脊柱脊髓肿瘤的诊断与治疗;儿童难治性癫痫外科治疗现状;五岁以下儿童髓母细胞瘤生存预后影响因素分析;儿童复杂性脊髓脂肪瘤的外科治疗;儿童急性重症颅脑创伤的诊断与治疗;儿童颅骨缺损的修补;新生儿颅骨凹陷性骨折的外科治疗