

附件 4

儿童室管膜肿瘤诊疗规范

(2021 年版)

一、概述

室管膜肿瘤 (Ependymal Tumours) 来源于脑室和脊髓中央管内衬的室管膜细胞, 可发生于神经系统的任何部位, 占颅内胶质瘤的 5%~6%, 约 69%发生于儿童, 占儿童脑肿瘤的 9%。室管膜肿瘤具有通过脑脊液在神经系统内(包括脊髓)播散的潜能, 肿瘤的级别越高, 转移的发生率也越高, 全身性转移罕见。儿童颅内室管膜肿瘤发病高峰年龄为 4~6 岁, 最常见于后颅窝, 脊髓内亦可见。

二、适用范围

经肿瘤组织病理学确诊的 0~18 岁室管膜肿瘤初诊患儿。

三、诊断

(一) 临床表现

由于室管膜肿瘤生长部位不同, 临床表现差别很大, 颅高压在幕上及幕下占位都是最常见的临床表现, 最常见体征则为视盘水肿。室管膜肿瘤根据其发病部位临床表现如下:

1. 幕下(后颅窝)室管膜肿瘤: 儿童 65%~75%的室管膜肿瘤发生于后颅窝, 肿瘤侵犯第四脑室引起梗阻性脑积水。幕下室管膜肿瘤较其他肿瘤更易延伸至颈部蛛网膜下腔, 患儿更易表现出颈部僵硬、颈痛、斜颈和斜头; 肿瘤侵犯脑干

时，可出现呃逆、注视麻痹、面部感觉障碍、听力减退等颅神经损害症状；侵犯小脑可表现走路不稳、眼球震颤、共济失调和肌力减退。

2. 幕上室管膜肿瘤：幕上室管膜肿瘤可导致头痛、癫痫或与发病部位相关的局灶性神经功能缺损。

3. 脊髓室管膜肿瘤：脊髓室管膜肿瘤通常是黏液乳头状瘤，常表现为背部疼痛、下肢无力、肠道和膀胱功能障碍。

（二）脑脊液检查

肿瘤细胞学检查阳性脑脊液可伴随着非特异性的蛋白升高及细胞数增多。但是脑脊液检查阴性并不意味着不存在肿瘤播散。可以采取术中切除肿瘤前，穿刺抽取脑脊液进行肿瘤细胞学检查。若在术后行腰穿检查，应该在术后 2 周后，以避免由于手术操作后造成的假阳性结果。

（三）影像学检查

1. 头部 CT 检查：评价后颅窝肿瘤作用有限。肿瘤实质呈稍高密度或等密度。出血和钙化多见，瘤周水肿明显，强化时多呈显著不均质强化。

2. MR 检查：常用的检查方法，行全脑全脊髓平扫和增强扫描有助于发现可能的转移性病灶。通常表现为第四脑室底部的占位病变，常伴梗阻性脑积水。影像学上可能与髓母细胞瘤难以鉴别。鉴别要点：室管膜瘤 MR 常见第四脑室占位，粘连紧密，强化不均匀，形态不规则，常向上堵塞导水管下口，向下延伸至延颈交界，且向周围侵袭性生长。髓内室管

膜瘤上下边界常有“鼠尾征”表现。

（四）病理分型

室管膜肿瘤典型的组织学表现为单一形态的圆形或椭圆形、布满染色质的核，室管膜形成的真性菊形团和血管周的假性菊形团。2016年WHO将室管膜肿瘤病理分为以下类型（表1）。

1. 黏液乳头状室管膜瘤（WHO I级）：几乎只发生于脊髓的圆锥髓、马尾和尾丝，肿瘤细胞以乳头状排列于带血管蒂的黏液样基质核周围。

2. 室管膜下瘤（WHO I级）：肿瘤恶性程度低，生长相对缓慢，多累及室壁，它由嵌在纤维基质中的胶质肿瘤细胞簇组成，该亚型约占室管膜瘤5%。

3. 室管膜瘤（WHO II级）：起源于脑室壁或椎管，包括乳头状室管膜瘤、透明细胞型室管膜瘤、伸长细胞型室管膜瘤。

4. 室管膜瘤（RELA融合基因阳性）（WHO II或III级）：该型包括C11-RELA融合基因阳性或f95-RELA融合基因阳性两类。

5. 间变性室管膜瘤（WHO III级）：是一种发生在室管膜区分化的恶性胶质瘤，与II级室管膜瘤相比，细胞增多，有丝分裂活性增强，常伴有瘤体内血管增生和坏死。

（五）分子分型

目前基于二代测序，结合解剖部位和肿瘤DNA甲基化谱

系特征，对室管膜肿瘤进行分子分型。目前室管膜肿瘤包括 9 种分子亚型，其中 6 种分子亚型在儿童中较为常见。除外室管膜下室管膜瘤，结合肿瘤发生部位将幕上室管膜肿瘤分为 RELA 融合基因及 YAP1 融合基因两种分子亚组；后颅窝室管膜肿瘤分为 A、B 两组；脊髓室管膜肿瘤为含 NF2 基因突变的室管膜肿瘤和黏液性乳头型室管膜瘤 2 个亚型，其中幕上 RELA 融合基因阳性室管膜瘤及幕下室管膜瘤 A 型预后最差。

1. 幕下室管膜肿瘤：发生率 50%~60%。

(1)幕下室管膜瘤 A 型(无 H3 K27 三甲基化,PF-EPN-A)：是最常见类型，发病年龄低，中位年龄 3 岁，1q 获得发生率高（约 25%），与不良预后相关基因如 tenascin C、EGFR 表达率高，预后差。肿瘤完全切除且行术后放疗的 1q 获得患儿 5 年 EFS 仅为 35.7%，而 1q 正常患儿为 81.5%。

(2)幕下室管膜瘤 B 型（保留 H3K27 三甲基化，PF-EPN-B）：占幕下室管膜瘤的 15%~20%，发病年龄偏大，中位年龄 30 岁，常伴有染色体异常，5 年 EFS 为 73%，OS 为 90%。1q 获得不是该组患儿的预后预测因子，而 13q 丢失患儿预后差。

(3)幕下室管膜下室管膜瘤（PF-SE）。

2. 幕上室管膜肿瘤：发生率 20%~30%。

(1)幕上室管膜瘤伴 RELA 融合基因（C11orf95-RELA 融合基因阳性，ST-EPN-RELA）：占幕上室管膜瘤的 70%，中

位年龄 8 岁，1q 获得发生率约 25%，对预后影响存在争议。本组患儿预后差，但是行肿瘤完全切除联合术后放疗的患儿 5 年 OS 可达 80%；

(2) 幕上室管膜瘤伴 YAP1 融合基因 (ST-EPN-YAP1)：中位年龄 1.4 岁，该组患儿预后好，5 年 OS 接近 100%。

(3) 幕上室管膜下室管膜瘤 (ST-SE)。

3. 脊髓室管膜瘤：发生率约 20%，包括含 NF2 基因突变的室管膜肿瘤 (SP-EPN)、黏液性乳头型室管膜瘤 (SP-MPE)、室管膜下室管膜瘤 (SP-SE) 3 个分子亚型。

(六) 诊断标准

术前影像学结合术后病理诊断可以确诊室管膜肿瘤。

(七) 鉴别诊断

1. 后颅窝室管膜肿瘤：需要与髓母细胞瘤、星形细胞瘤鉴别。

2. 侧脑室室管膜肿瘤：需要与脉络丛乳头状肿瘤、室管膜下巨细胞型星形细胞瘤鉴别。

3. 幕上脑实质内室管膜肿瘤：需要与低级别星形细胞瘤、胶质母细胞瘤鉴别。

四、治疗

本规范重点参考美国 COG、欧洲神经肿瘤学会 (EANO) 诊疗指南、诊疗方案，提供的以下治疗策略各医院根据自身情况选择应用。治疗总体策略建议如下 (表 2)。

(一) 手术治疗

1. 肿瘤切除：手术治疗的目的是在不引起神经功能缺损的情况下，最大限度地切除肿瘤（因为手术切除程度是一项重要的预后因子）。手术入路多采用后正中入路或者旁正中入路。术后2周进行腰椎穿刺寻找“脱落转移灶”。取10 mL脑脊液进行细胞学检查，如果存在恶性细胞，可以对其进行定量计数（可以用于随后治疗）。如果腰椎穿刺结果阳性，可以确定“脱落转移灶”。如果腰椎穿刺结果阴性，则对于临床意义不大（敏感性不高）。脑室外引流获得的脑脊液标本敏感性低于腰椎穿刺获得的脑脊液。

2. 脑室腹腔分流手术：不建议术前行脑室腹腔分流手术。如果患儿术后或者在放化疗过程中出现了脑室扩大，颅高压表现，且不能缓解，可行脑室腹腔分流术，重建脑脊液循环平衡。

（二）放射治疗

室管膜瘤的放射敏感性仅次于髓母细胞瘤，列第二位。手术切除肿瘤后辅以放疗（术后放疗可以改善生存率：50%接受放疗的患者的生存期较未接受放疗的患者长2年，未接受放疗的患者5年生存率为20%~40%，接受放疗的患者该数据上升至40%~80%）。年龄>3岁患者的放疗见下文。

1. 颅脑放疗

（1）传统治疗：瘤床45~48 Gy（复发者另加15~20 Gy）

（2）最近推荐治疗方案：三维适形放疗，剂量略高（瘤床及周边1 cm 59.4 Gy）。

(3) 调强放疗可以获得相似的局部控制，但可能会对正常组织影响较小。

2. 脊髓放疗

大多数只在具有“脱落转移灶”或脑脊液细胞学检查阳性的情况下使用（然而，对于是否进行预防性脊髓放疗尚有争议）。

(1) 低剂量全脊髓放疗（一个疗程平均剂量 30 Gy）。

(2) 增加“脱落转移灶”部位的放射剂量。

3. 由于存在副作用，故 3 岁以下婴幼儿不推荐放疗。当治疗失败时采用放疗，约 30% 的年龄 < 3 岁的婴幼儿可以避免放疗并获得类似的生存率。这种选择性放疗的概念可能也适用于年长一些的儿童。

(三) 化学治疗

可作为手术和放疗的辅助手段，对于术后有明确残留灶而未再次手术，或者是肿瘤播散的患儿，应进行化疗。婴幼儿患儿化疗目的是推迟放疗或在放疗前患儿处于无肿瘤残留状态。

对于年龄 < 18 个月，WHO II 或 III 级患儿，可选择 Baby UK 方案化疗（长春新碱+卡铂+甲氨蝶呤+环磷酰胺+顺铂）。

对于年龄 > 18 个月，WHO II 或 III 级，术后有残留，可给予 VEC（长春新碱+依托泊苷+环磷酰胺）± DDP（顺铂）方案化疗。

对于术后残留较多的患儿（残留病灶 > 5 mm），可于二

次手术前行 Cycle A 方案（长春新碱+卡铂+环磷酰胺）及 Cycle B 方案（长春新碱+卡铂+依托泊苷）化疗，之后行二次手术切除残留病灶。

五、并发症及辅助治疗

（一）放疗并发症

内分泌功能障碍、神经认知功能以及感觉功能障碍常见于全脑全脊髓放疗后。其严重程度与患儿放疗时年龄和放疗的剂量相关。迟发性中风、血管狭窄闭塞性疾病、血管畸形、中风样偏头痛等脑血管疾病亦见于颅脑放疗后。另外放疗会增加再次出现恶性肿瘤可能性。

（二）化疗毒副反应

Baby UK 方案常见 3、4 级血液毒性、胃肠道反应和神经毒性，3、4 级听力受损及肾毒性少见。VEC±DDP 方案常见 3、4 级血液毒性、神经毒性和听力受损。

长春新碱被公认具有多种神经毒性，长期使用可造成自主神经功能障碍、颅神经受累、远端感觉异常以及腱反射消失等。化疗后可出现 3、4 级血液学毒性。贫血严重需要输注红细胞，血小板计数 $<20\times 10^9/L$ 时可输注血小板，伴有明显出血症状或感染表现时输注指征可适当放宽。化疗后出现粒细胞缺乏者可以化疗后 24 h 开始给予粒细胞集落刺激因子注射，粒细胞缺乏合并感染时，在取送各种培养后，须立即给予初始经验性治疗，待病原体明确后，再进行针对性治疗。顺铂有神经毒性和耳毒性，用药前及用药过程中应常

规检测听力。铂类药物会引起肾脏损害，用前需要计算肾小球滤过率 GFR，若明显降低，铂类药物需适当减量。环磷酰胺可引起出血性膀胱炎，应用时需要常规应用美司钠预防出血性膀胱炎，并给予充分水化碱化液静点。

（三）卡氏肺囊虫感染

建议长期服用复方磺胺甲噁唑 25 mg/(m²·d)，服 3 天停 4 天，预防卡氏肺囊虫感染，直至化疗结束后 3 个月。

六、随访

术后随访包括头部及脊髓增强核磁、体格检查。

1. 术后第 1 年，每 3 个月复查 1 次；
2. 术后 2~3 年，每 6 个月复查 1 次；
3. 术后 4~5 年，每 1 年复查 1 次。

七、转诊条件

（一）适用对象

1. 存在可疑室管膜肿瘤症状的初诊患儿；
2. 病理确诊的室管膜肿瘤。

（二）转诊标准

1. I 级转诊：症状及影像学怀疑室管膜肿瘤，如具有以下条件之一，则建议由县级医院转至上级医院。

- （1）医院不具备进行 MRI、CT 等影像检查条件者；
- （2）初步检查高度怀疑此类诊断，但医院不具备进行肿物手术活检、切除条件者；
- （3）医院不具备病理诊断条件者；

(4) 医院无儿童肿瘤治疗经验者。

2. II级转诊：符合以下条件之一者建议转诊至具有儿童肿瘤专科的省或有条件的地市级医院。

(1) 经就诊医院完成影像检查、活检等进一步检查仍无法明确诊断者（如当地多家医院病理会诊不一致或当地病理科无法确定诊断）；

(2) 当地医院无法完成肿瘤切除复杂手术者；

(3) 出现肿瘤或治疗相关严重并发症，而当地医院无相关治疗经验者；

3. 如具有以下条件之一，则建议由省、市级医院转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的当地医院。

(1) 已在省市级医院明确诊断、分期、分组，及制定出治疗方案患者，但是，因无儿童患者化疗或手术或放疗条件，不能实施后续治疗，可转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的当地医院继续完成后续治疗、评估、随访。

(2) 已在省市级医院完成复杂肿瘤切除手术、放疗、严重并发症得到控制，可转诊至具有儿童肿瘤诊疗条件的当地医院继续完成后续治疗、评估、随访。

(三) 不纳入转诊标准

1. 已明确诊断，且符合转诊标准，但已参加室管膜瘤相关临床研究者；

2. 患儿符合转诊标准，但已因肿瘤进展、复发、肿瘤和/或治疗相关并发症等原因出现生命体征不稳定，长途转运

存在生命危险者；

3. 就诊的医院不具备影像检查、病理诊断、手术、化疗等技术条件，但同级其它医院可进行者；

4. 经转诊的双方医院评估，无法接受转诊患儿进一步诊疗者。

附：表 1. 中枢神经系统室管膜肿瘤 WHO 病理学分类
(2016 年版)

表 2. 中枢神经系统室管膜肿瘤治疗策略

表1 中枢神经系统室管膜肿瘤WHO病理学分类（2016年版）

室管膜肿瘤 (ependymal tumours)	WHO分级
室管膜下瘤 (subependymoma)	I
黏液乳头状室管膜瘤 (myxopapillary ependymoma)	I
室管膜瘤 (ependymoma)	II
乳头状室管膜瘤 (papillary ependymoma)	
透明细胞型室管膜瘤 (clear cell ependymoma)	
伸长细胞型室管膜瘤 (tancytic ependymoma)	
室管膜瘤 (RELA融合-阳性) (ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive)	II 或 III
间变性室管膜瘤 (anaplastic ependymoma)	III

表2 中枢神经系统室管膜肿瘤治疗策略

室管膜瘤类型	治疗策略
1. 新诊断黏液乳头型室管膜瘤、室管膜下瘤（WHO I级）	手术±术后辅助放疗
2. 新诊断室管膜瘤（WHO II级）、RELA融合基因阳性室管膜瘤、间变性室管膜瘤（WHO III级）	手术
(1) 术后无残留，无播散	辅助治疗 放疗
(2) 术后残留，无播散	二次手术 放疗 放疗前化疗
(3) 中枢神经系统播散转移	放疗 化疗
(4) <1岁儿童	化疗（化疗目的：延期放疗） 延期放疗
3. 复发患儿	手术 放疗和/或化疗 根据瘤灶测序结果匹配靶向药物，尝试靶向治疗

儿童室管膜肿瘤诊疗规范（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 王希思 田永吉 孙骇浪

李 昊 邱晓光 陈 乾 赵凤毛 官 杰

葛 明 冀园琦