

儿童室管膜瘤的临床研究进展

齐洪武, 郭洪均, 曾维俊

中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院神经外科, 河北 石家庄 050082

摘要: 室管膜瘤是一种原发于神经上皮的中枢神经系统肿瘤, 病变累及脑和脊髓, 多发于儿童。基因分型的新分类方法, 为室管膜瘤的治疗和预后评估提供了更为可靠的依据。室管膜瘤对辅助治疗的敏感性低是造成患儿预后较差的重要原因之一。该文对近年来儿童室管膜瘤的分型、诊断、治疗策略等进行综述。

关键词: 室管膜瘤; 儿童; 分子病理; 神经外科手术; 化学疗法; 放射疗法; 预后

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.06.020

Progress in clinical research on childhood ependymoma

QI Hong-Wu, GUO Hong-Jun, ZENG Wei-Jun. Department of Neurosurgery, The 980st Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force, Shijiazhuang, Hebei 050082, China

Corresponding author: QI Hong-Wu, Email: 827104781@qq.com

Abstract: Ependymomas are neuroepithelial tumors arising throughout all compartments of the central nervous system involving the intracranial and spine, and predominantly occur in children. The new genomic profile system led to a more precise evaluation for the treatment and prognosis of ependymoma. The low sensitivity of ependymoma to adjuvant therapy is one of the important reasons for the poor prognosis of children. This article reviews the classification, diagnosis, and treatment strategies of childhood ependymoma in recent years.

Key words: ependymoma; children; molecular pathogenesis; neurosurgical procedures; chemotherapy; radiotherapy; prognosis

室管膜瘤 (Ependymoma, EPN) 是一种中枢神经系统肿瘤, 起源于椎管和脑室内壁的室管膜细胞^[1]。它们可出现于神经轴的任何部位, 任何年龄组均可发生, 但儿童患者更为常见 (占有儿童中枢神经系统肿瘤的 6% ~ 10%), 男性多于女性。儿童患者 70% 的室管膜瘤出现在后颅窝, 25% 在幕上脑室, 其余在脊髓^[2]。本文对近年来儿童室管膜瘤的相关临床研究进展进行综述。

1 室管膜瘤的分型

1.1 组织病理学分型

根据 WHO 中枢神经系统肿瘤分类与分级涉及室管膜瘤部分, I 级包括室管膜下瘤 (Subependymoma, SE) 和黏液乳头型室管膜瘤 (myxopapillary ependymoma, MPE), 两者在成人中较儿童常见, 分别位于脑室和脊髓圆锥。II 级是儿童最常见的组织类

型, 亦被称为经典型室管膜瘤。其特征是血管周围假菊形团 (肿瘤细胞放射状排列), 在大约 25% 的病例中, 室管膜呈玫瑰花结节 (肿瘤细胞排列在中央管腔周围)。室管膜瘤可分为细胞型、乳头型、透明细胞型和伸长细胞型。III 级对应的间变性室管膜瘤, 是一种以高细胞核质比和高有丝分裂计数为特征的恶性肿瘤。然而由于肿瘤的异质性, 仅从组织病理学上区分 II 级和 III 级较为困难^[3]。

1.2 分子生物学基因分型

近年来, 免疫组化、转录组和甲基化谱分析的进展重新定义了室管膜瘤的生物学属性。一项大型国际研究划分了 9 种不同的室管膜瘤表观遗传亚型, 根据人口统计学、临床、遗传和预后方面存在的差异, 将后颅窝 (posterior fossa, PF)、幕上 (supratentorial, ST) 和脊髓 (Spinal, SP) 室管膜瘤分别

收稿日期: 2020-09-25; 修回日期: 2020-11-02

作者简介: 齐洪武 (1973-), 男, 副主任医师, 医学硕士, 主要从事显微神经外科及颅脑创伤疾病的研究。Email: 827104781@qq.com。

再细分为 3 种亚型^[4]。

PF 室管膜瘤包括室管膜下瘤 (PF-EPN-SE), 是一种 WHO I 级肿瘤, 在成人中多于儿童。PF-EPN-A 和 PF-EPN-B 亚型在 2 个大型独立队列的转录谱分析中有明显区别, 随后在第 3 个非重叠队列中得到证实^[5]。PF-EPN-A 亚型在幼儿中更为常见, 通常位于后颅窝侧面, 并且复发率很高, 目前尚未确定潜在的遗传驱动因素^[6]。PF-EPN-A 亚型的预后较差, 尽管随着时间的推移无进展生存率 (progression-free survival, PFS) 呈上升趋势, 10 年 PFS 仍仅为 37.1%^[7]。与此相反, 多中心回顾性分析表明, 接受全部切除 (gross total resection, GTR) 治疗的 PF-EPN-B 亚型患儿的 10 年总体生存率 (overall survival, OS) 为 85%^[8]。ST 室管膜瘤包括室管膜下瘤 (ST-EPN-SE), 以及在 11 号染色体上具有遗传驱动力的 2 个不同亚型。ST-EPN-RELA 亚型约占 ST-EPN 的 70%, 其特征是基因 C11orf95 与 RELA 融合, 由此产生的蛋白质激活了涉及免疫调节的 NF- κ B 信号传导^[9]。ST-EPN-YAP1 型肿瘤预后较好, 且由涉及癌基因 YAP1 的反复融合引起。SP 室管膜瘤在成人更为常见, 包括室管膜下瘤 (SP-EPN-SE)、黏液乳头型室管膜瘤 (SP-EPN-MPE) 和 SP-EPN, 组织学分级为 II/III 级室管膜瘤。SP-EPN 亚型与 NF2 基因的突变之间存在偶发性遗传关联, 或者是 2 型神经纤维瘤病综合征的一部分^[10]。

9 个亚组与预后的相关性比 WHO 病理分级更高, 除分子亚型外, 仅手术切除范围和染色体 1q 扩增是预后预测指标, PF-EPN-A 和 ST-EPN-RELA 是 2 个预后最差的亚组^[11]。

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和核仁素 (nucleolin) 可能作为评判室管膜瘤预后的指标。MicroRNA (miRNA) 表达与室管膜瘤的临床病理特征之间存在关联, 由差异表达的 miRNA 调控的蛋白质是其他候选生物标志物, 可能为新型治疗手段提供靶标^[12]。

2 儿童室管膜瘤的诊断

室管膜瘤的临床表现取决于肿瘤的部位。PF 室管膜瘤患儿由于肿瘤压迫脑脊液循环通路而形成梗阻性脑积水, 导致颅内压升高, 症状包括头痛、呕吐和视觉障碍。累及小脑或脑干结构引起共济失调、偏瘫和颅神经受损症状。ST 室管膜瘤常引起癫痫、局灶性无力、头痛和颅内压升高等症

状。在婴儿中, 颅内肿瘤可无特异性表现为呕吐、发育迟缓和巨颅症^[13]。SP 室管膜瘤可表现为背痛、括约肌乏力或局灶性感觉运动障碍。

约半数室管膜瘤病例在 CT 上可显示明显钙化。所有的儿童都应该接受整个颅脑的磁共振成像 (MRI) 检查, 以排除转移性疾病, 约 10% 的室管膜瘤可见病变转移^[14]。在对比增强 T1 加权序列上, 可以看到软脑膜增厚。经典型的室管膜瘤在 T1 加权序列上表现为低信号, 在 T2 加权序列上表现为高信号。它们可能表现为囊性或坏死成分 (尤其在幕上肿瘤中), 并在给予造影剂后呈典型的异常增强。弥散加权成像可以看到扩散模式的不均匀限制, 特别是间变性室管膜瘤。后颅窝室管膜瘤可通过第四脑室正中孔和枕骨大孔向下突出, 其影像学上的鉴别诊断主要是髓母细胞瘤^[15]。

3 儿童颅内室管膜瘤的手术治疗

3.1 新诊断的儿童颅内室管膜瘤的治疗原则

手术切除在初次诊断为儿童室管膜瘤的治疗中起着至关重要的作用。GTR 已多次被证明是儿童室管膜瘤最重要的预后因素^[16]。术后不超过 72 h 的 MRI 扫描可以确定手术切除范围。术后至少 14 d 进行腰椎穿刺脑脊液细胞学检查以排除假阳性结果, 这将确定转移状态并指导下一步治疗^[17]。

3.2 儿童颅内室管膜瘤的手术方案选择

手术切除是治疗儿童室管膜瘤关键的第一步。手术切除目的是获得肿瘤组织以供诊断, 打开脑脊液通路以缓解脑积水, 消除对精细神经结构的压迫, 并达到最大程度的安全切除。术前出现有症状的脑积水, 确定肿瘤手术治疗前需考虑是否采用脑脊液外引流, 采用内镜脑室造瘘术或脑室-腹腔永久性分流术^[18]。部分后颅窝肿瘤 (包括室管膜瘤) 患儿可以在确定性手术前几天使用糖皮质激素。近中线的第四脑室室管膜瘤手术采用俯卧位枕下开颅, 通过脉络膜-下髓帆入路切除肿瘤, 尽量避免切开小脑蚓部, 几乎不打开 C1 的后弓就可以切除尾端肿瘤^[19]。因为肿瘤邻近小脑脚和齿状核, 要避免吸引器损伤。手术结束后, 在高倍镜下检查肿瘤腔体, 以确保切除完整。有时在第四脑室的底部可能粘附或浸润了肿瘤, 此时应谨慎切除至第四脑室底的水平, 切除范围不能超越这个界面。

3.3 儿童桥小脑角室管膜瘤的手术治疗

儿童桥小脑角 (cerebellopontine angle, CPA) 室管膜瘤起源于 Luschka 孔的室管膜细胞, 可向侧方

生长至桥小脑角区,包裹后组颅神经、基底动脉和小脑后下动脉,然后阻塞第四脑室,引起梗阻性脑积水的症状。常发生于 3 岁以下儿童,常表现为间变性组织学,并可能有 PF-EPN-A 分子亚型^[20]。在这些幼小儿童中,由于肿瘤体积大、脑积水、脑干的病理性旋转和循环血容量不足,手术复杂性和难度极大。枕下正中开颅并向外侧扩大至乙状窦后,可以最大限度地暴露被拉伸和扭曲的颅神经^[21]。Sanford 等^[22] 报告了 45 例 CPA 室管膜瘤接受手术的儿童患者,其中 43 例达到了 GTR。平均诊断年龄为 2.9 岁,15 名儿童此前曾接受过手术,其中 5 名还接受过放疗。曾接受过手术和放疗或组织疤痕增加了安全切除肿瘤的难度。中位手术时间为 5 h。较长的手术时间与年龄较小的儿童有关,并且伴有更多的并发症。主要并发症包括颅神经麻痹 11 例,胃造瘘 9 例,气管切开 7 例。气管切开的患儿中除 1 例外,均在术后 1 年内成功脱管。无手术死亡患者。

3.4 儿童颅内室管膜瘤的术中辅助手段

神经电生理监测是神经通路的持续激活,并评估其在切除过程中的反应,是儿童后颅窝手术的有效辅助手段。它可以持续评估神经结构的完整性,为术者提供实时反馈,以改变手术策略防止神经损伤^[23]。主要监测 V 至 XII 颅神经,以及运动诱发电位 (motor evoked potentials, MEPs) 和体感诱发电位 (somatosensory evoked potentials, SSEPs),覆盖脑干,包括第四脑室底部、颅神经和脊髓。

术中 MRI (Intraoperative MRI, iMRI) 是一种越来越广泛使用的外科辅助治疗手段。iMRI 可纠正术中的脑组织移位,实现精确导航,对初次切除后确定肿瘤残余边缘特别有用,从而避免了再次手术的必要性^[24]。

3.5 儿童颅内室管膜瘤的术后并发症

既往手术常见的并发症如血肿和感染,在现代显微神经外科手术时代已较为少见。无菌性脑膜炎可能在术后 5 d 左右出现,主要是在停用糖皮质激素后,其诊断只能在脑脊液取样化验以排除细菌感染后才能确认^[25]。术后脑脊液流动相关的并发症是假性脑膜膨出和脑脊液漏。手术部位缝合技术的提高可以降低这种风险,包括硬膜严密缝合和将颈部肌肉缝合固定至回置骨瓣。假性脑膜膨出最初可通过反复腰椎穿刺释放脑脊液治疗,如果效果不佳,则可进行永久性脑脊液分流^[26]。

室管膜瘤切除术后,决定患儿生活质量的一个主要因素是神经功能损害程度。最常见的神经功能缺损包括外展神经和面神经麻痹、肢体运动障碍或轻瘫、吞咽困难和躯干共济失调。神经功能缺损术后早期最为严重,但在随后的放射治疗中一般不会继续恶化^[27]。

室管膜瘤术后呼吸窘迫和吸入性肺炎的预防是一个需要重点考虑的环节,尤其是在 CPA 区的手术。解决此问题的方案是多学科小组对患儿进行术前术后评估,在拔管前进行光纤鼻内镜镜检查评估声带功能,必要时进行气管切开^[28]。

4 儿童颅内室管膜瘤的术后治疗

4.1 放射治疗

局部放疗的目的主要是防止术后颅内局部残留病灶的复发进展,对颅内室管膜瘤患儿行全脑全脊髓放疗主要是杀灭脑脊液中的肿瘤细胞,防止肿瘤的脊髓播散。世界卫生组织对于 II 级或 III 级颅内室管膜瘤患儿的治疗标准是在肿瘤切除术后接受局灶适形放疗,剂量最高为 59.4 Gy^[29]。3 岁以上儿童通常剂量分割 33 次,每日 1 次,每次 1.8 Gy,7 年术后 OS 达到 85%^[30]。对于年龄较小的儿童,考虑到放射治疗对认知能力的长期影响,要求降低至 54 Gy 的剂量^[31]。一项前瞻性试验表明,颅内室管膜瘤有残留病灶的患儿通过 2 次额外的 8 Gy 放疗加强治疗,其 5 年 PFS 为 58.1%,而未接受加强治疗的患儿 5 年 PFS 为 43.0%^[32]。

4.2 质子束治疗

儿童颅内室管膜瘤是质子束治疗 (proton beam therapy, PBT) 的主要适应证之一。PBT 能够减少渗透到正常中枢神经系统组织的电离辐射剂量,一旦质子束到达肿瘤,它就会停止,而不会导致散射和过度穿透。减少了对患儿内分泌、听力和认知功能方面的损害。一组儿童颅内室管膜瘤的回顾性研究发现,接受 PBT 治疗的儿童中 3 年 PFS 与接受适形放疗的儿童大致相当^[33]。这些结果也在更大范围的前瞻性研究中得到证实。然而有部分个案报告对幕下肿瘤进行 PBT 后出现脑干坏死,尽管很少见,但这种并发症的发生率仍需通过前瞻性试验来进一步确定^[34]。

4.3 化疗

化疗对儿童室管膜瘤的治疗作用不太明显,而且缺乏大样本数据,目前没有公认的标准治疗方案。婴儿和较小的儿童特别容易受到放疗相关的神经系

统损伤,因此有研究对儿童室管膜瘤术后立即进行一线化疗抑制肿瘤,以延迟或避免放疗。目前已试验了各种方案,包括铂衍生物、依托泊苷、环磷酰胺、长春新碱和甲氨蝶呤^[35]。全部切除手术后的强化诱导巩固化疗试验显示,幕上室管膜瘤的3年OS为100%,幕下室管膜瘤的3年OS为73%^[36]。

到目前为止,没有研究证明儿童室管膜瘤的化疗能够取代适形放疗。自20多年前提出辅助化疗的最初建议以来,在二次手术之前使用辅助化疗显示出一定的前景,这种治疗策略正在完善进一步的临床试验研究。其他临床试验正在研究脑室灌注化疗药物5-氮杂胞苷以及离体扩增的自体自然杀伤细胞疗法^[37]。

5 复发性儿童颅内室管膜瘤的治疗

将近一半的颅内室管膜瘤患儿会复发,通常发生在肿瘤切除术后早期,多发生于肿瘤的原发部位。复发性室管膜瘤在大多数情况下预后较差,5年生存率仅为25%。Merchant等^[38]报告了38例在手术和初级放疗后复发的室管膜瘤儿童。局部复发21例,转移性复发13例,同时复发4例。12例局部复发患儿行GTR治疗,13例转移复发的患儿中有12例接受了转移病灶切除术,然后进行颅脊髓照射,4年PFS为53%±20%。Tsang等^[39]报告了101名患儿在室管膜瘤复发时接受了再次照射,结果显示5年OS和PFS分别为57.3%和36.7%。大多数患儿对再照射有良好的耐受性,10年放射性坏死累积发病率为7.9%。

临床试验了多种化疗药物对复发性室管膜瘤的治疗,但单药(12.9%)或多药(17.4%)的有效率都很低,并且该策略并未显示对患儿的生存有任何明确的益处^[40]。最近一项对18例化疗后复发室管膜瘤的成年患者使用替莫唑胺的研究显示,39%的患者在中位8个周期后疾病没有进展,中位OS为30.6个月^[41]。然而,替莫唑胺在儿科中的作用非常有限。目前对于使用化疗治疗复发性小儿颅内室管膜瘤还不能给出明确的建议。

6 儿童脊髓室管膜瘤的治疗

与成人相比,脊髓室管膜瘤在儿童中较少见,脊髓来源的室管膜瘤占儿童室管膜瘤总发病率的13%。儿童脊髓室管膜瘤好发于男性(56.9%),发病年龄多见于10~14岁,有别于颅内室管膜瘤多发于5~8岁^[42]。早期GTR手术可以改善儿童脊髓室管膜瘤的预后,肿瘤的全切比例越高,复发

的可能性越小,患儿的生存时间越长^[43]。Ahmed等^[44]报道脊髓室管膜瘤手术全切的患儿10年OS为94%,而行次全切除术的患儿10年OS为61%。手术难易程度取决于肿瘤位于髓内还是在髓外,以及脊髓不同的节段。在发生于脊髓上部的肿瘤中,GTR可能更难实现,而对于MPE,有证据表明切除时保留囊膜完整性可降低复发率^[45]。在脊髓室管膜瘤切除术中,术中神经电生理监测的辅助应用是至关重要的。

MPE最常发生在脊髓尾侧,复发率高,对MPE(特别是次全切除)患儿进行术后放疗,可以改善局部肿瘤复发。WHO II级脊髓室管膜瘤术后宜采取定期复查策略,间变性室管膜瘤应接受辅助放疗^[46]。

7 儿童室管膜瘤的分子靶向治疗

分子靶向治疗有望成为室管膜瘤综合治疗中一个重要的环节。目前研究包括阻断与室管膜瘤发病相关的ErbB2通路、PDGFR- α 通路、 α -v- β -3整合蛋白通路以及抑制环氧合酶-2、蛋白激酶C的表达。拉帕替尼是一种双向的酪氨酸激酶抑制剂,可有效阻断ErbB2酪氨酸激酶的表达。贝伐珠单抗是单一靶向血管内皮生长因子(VEGF)的单克隆抗体,研究发现贝伐珠单抗可抑制2型神经纤维瘤病相关性脊髓室管膜瘤中VEGF-R1的表达,改善相关症状^[47]。DeWire等^[48]研究发现,尽管贝伐珠单抗和拉帕替尼的组合在复发性室管膜瘤患儿中耐受良好,但事实证明无效。在最近的一项研究中,研究者筛选了42例不同亚型室管膜瘤患者,寻找可作为靶点的超级增强子,发现一种小分子物质可特异性抑制超级增强子对室管膜瘤细胞内关键癌基因CACNA1H的作用。这种小分子物质可使室管膜瘤小鼠存活期延长40%,且几乎不影响正常细胞。证实用特定药物抑制超级增强子的作用,可延缓瘤细胞生长,诱导其凋亡^[49]。

8 小结

室管膜瘤是神经系统较为少见的肿瘤,并有随脑脊液播散的特性。室管膜瘤的肿瘤表观遗传学及基因分型研究已有较大的突破。手术切除程度一直被认为是影响儿童室管膜瘤预后的重要指标,在保留神经功能的基础上,首次手术应尽可能彻底切除肿瘤。对于术后有残留的室管膜瘤,放疗为必须的辅助手段。质子束治疗已经成为一种可行的替代疗法。化疗的作用尚不明确。分子靶向治疗已有部分进展,目前仍在继续研究。

参 考 文 献

- [1] Stenzel AE, Fenstermaker RA, Wiltse LM, et al. Disparities among racial/ethnic groups of patients diagnosed with ependymoma: analyses from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) registry [J]. J Neurooncol, 2019, 144(1): 43-51.
- [2] Byer L, Kline CN, Coleman C, et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes in pediatric, recurrent ependymoma [J]. J Neurooncol, 2019, 144(3): 445-452.
- [3] Pajtler KW, Mack SC, Ramaswamy V, et al. The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants [J]. Acta Neuropathol, 2017, 133(1): 5-12.
- [4] Pajtler 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.
- [5] Witt H, Mack SC, Ryzhova M, et al. Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma [J]. Cancer Cell, 2011, 20(2): 143-157.
- [6] Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, et al. Pediatric brain tumors: innovative genomic information is transforming the diagnostic and clinical landscape [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(27): 2986-2998.
- [7] Zapotocky M, Beera K, Adamski J, et al. Survival and functional outcomes of molecularly defined childhood posterior fossa ependymoma: cure at a cost [J]. Cancer, 2019, 125(11): 1867-1876.
- [8] Ramaswamy V, Hielscher T, Mack SC, et al. Therapeutic impact of cytoreductive surgery and irradiation of posterior fossa ependymoma in the molecular era: a retrospective multicohort analysis [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(21): 2468-2477.
- [9] Pagès M, Pajtler KW, Puget S, et al. Diagnostics of pediatric supratentorial RELA ependymomas: integration of information from histopathology, genetics, DNA methylation and imaging [J]. Brain Pathol, 2019, 29(3): 325-335.
- [10] Lee CH, Chung CK, Kim CH. Genetic differences on intracranial versus spinal cord ependymal tumors: a meta-analysis of genetic researches [J]. Eur Spine J, 2016, 25(12): 3942-3951.
- [11] Upadhyaya SA, Robinson GW, Onar-Thomas A, et al. Molecular grouping and outcomes of young children with newly diagnosed ependymoma treated on the multi-institutional SJYC07 trial [J]. Neuro Oncol, 2019, 21(10): 1319-1330.
- [12] Ahram M, Amarín JZ, Suradi HH, et al. Association of MicroRNAs with the clinicopathologic characteristics of ependymoma [J]. J Mol Neurosci, 2018, 66(3): 307-313.
- [13] Toescu SM, James G, Phipps K, et al. Intracranial neoplasms in the first year of life: results of a third cohort of patients from a single institution [J]. Neurosurgery, 2019, 84(3): 636-646.
- [14] Rootman MS, Konen O, Fried I, et al. Preferential sites of metastatic relapse on MRI of initially localized ependymoma in children [J]. Clin Imaging, 2017, 44: 12-15.
- [15] Duc NM, Huy HQ, Nadarajan C, et al. The role of predictive model based on quantitative basic magnetic resonance imaging in differentiating medulloblastoma from ependymoma [J]. Anticancer Res, 2020, 40(5): 2975-2980.
- [16] Thorp N, Gandola L. Management of ependymoma in children, adolescents and young adults [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2019, 31(3): 162-170.
- [17] Fangusaro J, Van Den Berghe C, Tomita T, et al. Evaluating the incidence and utility of microscopic metastatic dissemination as diagnosed by lumbar cerebro-spinal fluid (CSF) samples in children with newly diagnosed intracranial ependymoma [J]. J Neurooncol, 2011, 103(3): 693-698.
- [18] Lin CT, Riva-Cambrin JK. Management of posterior fossa tumors and hydrocephalus in children: a review [J]. Childs Nerv Syst, 2015, 31(10): 1781-1789.
- [19] Winkler EA, Birk H, Safaei M, et al. Surgical resection of fourth ventricular ependymomas: case series and technical nuances [J]. J Neurooncol, 2016, 130(2): 341-349.
- [20] Dunham C. Uncommon pediatric tumors of the posterior fossa: pathologic and molecular features [J]. Childs Nerv Syst, 2015, 31(10): 1729-1737.
- [21] Ma SC, Li CD, Agazzi S, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of treatment in pediatric posterior cranial fossa ependymoma [J]. Pediatr Neurosurg, 2019, 54(2): 98-107.
- [22] Sanford RA, Merchant TE, Zwienerberg-Lee M, et al. Advances in surgical techniques for resection of childhood cerebellopontine angle ependymomas are key to survival [J]. Childs Nerv Syst, 2009, 25(10): 1229-1240.
- [23] Cornelius JF, Schipper J, Tortora A, et al. Continuous and dynamic facial nerve mapping during surgery of cerebellopontine angle tumors: clinical pilot series [J]. World Neurosurg, 2018, 119: e855-e863.
- [24] Münnich T, Klein J, Hattingen E, et al. Tractography verified by intraoperative magnetic resonance imaging and subcortical stimulation during tumor resection near the corticospinal tract [J]. Oper Neurosurg (Hagerstown), 2019, 16(2): 197-210.
- [25] Khatua S, Ramaswamy V, Bouffet E. Current therapy and the evolving molecular landscape of paediatric ependymoma [J]. Eur J Cancer, 2017, 70: 34-41.
- [26] Varma A, Giraldo D, Mills S, et al. Surgical management

- and long-term outcome of intracranial subependymoma [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2018, 160(9): 1793-1799.
- [27] Merchant TE, Bendel AE, Sabin ND, et al. Conformal radiation therapy for pediatric ependymoma, chemotherapy for incompletely resected ependymoma, and observation for completely resected, supratentorial ependymoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(12): 974-983.
- [28] Tomita T, Grahovac G. Cerebellopontine angle tumors in infants and children [J]. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31(10): 1739-1750.
- [29] Rudà R, Reifenberger G, Frappaz D, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(4): 445-456.
- [30] Merchant TE, Li CH, Xiong XP, et al. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(3): 258-266.
- [31] Koshy M, Rich S, Merchant TE, et al. Post-operative radiation improves survival in children younger than 3 years with intracranial ependymoma [J]. *J Neurooncol*, 2011, 105(3): 583-590.
- [32] Massimino M, Miceli R, Giangaspero F, et al. Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma [J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(10): 1451-1460.
- [33] Sato M, Gunther JR, Mahajan A, et al. Progression-free survival of children with localized ependymoma treated with intensity-modulated radiation therapy or proton-beam radiation therapy [J]. *Cancer*, 2017, 123(13): 2570-2578.
- [34] Vogel J, Grewal A, O'reilly S, et al. Risk of brainstem necrosis in pediatric patients with central nervous system malignancies after pencil beam scanning proton therapy [J]. *Acta Oncol*, 2019, 58(12): 1752-1756.
- [35] Delgado-López PD, Corrales-García EM, Alonso-García E, et al. Central nervous system ependymoma: clinical implications of the new molecular classification, treatment guidelines and controversial issues [J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(11): 1450-1463.
- [36] Venkatramani R, Ji LY, Lasky J, et al. Outcome of infants and young children with newly diagnosed ependymoma treated on the "Head Start" III prospective clinical trial [J]. *J Neurooncol*, 2013, 113(2): 285-291.
- [37] Sandberg DI, Yu BN, Patel R, et al. Infusion of 5-Azacytidine (5-AZA) into the fourth ventricle or resection cavity in children with recurrent posterior fossa ependymoma: a pilot clinical trial [J]. *J Neurooncol*, 2019, 141(2): 449-457.
- [38] Merchant TE, Boop FA, Kun LE, et al. A retrospective study of surgery and reirradiation for recurrent ependymoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 71(1): 87-97.
- [39] Tsang DS, Burghen E, Klimo P Jr, et al. Outcomes after reirradiation for recurrent pediatric intracranial ependymoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(2): 507-515.
- [40] Bouffet E, Capra M, Bartels U. Salvage chemotherapy for metastatic and recurrent ependymoma of childhood [J]. *Childs Nerv Syst*, 2009, 25(10): 1293-1301.
- [41] Rudà R, Bosa C, Magistrello M, et al. Temozolomide as salvage treatment for recurrent intracranial ependymomas of the adult: a retrospective study [J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(2): 261-268.
- [42] 宋丽楠, 房彤, 侯栋梁, 等. 儿童脊髓室管膜瘤术后放射治疗的疗效和预后分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(23): 1212-1217.
- [43] Sofuoğlu ÖE, Abdallah A. Pediatric spinal ependymomas [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 7072-7089.
- [44] Ahmed R, Menezes AH, Awe OO, et al. Long-term disease and neurological outcomes in patients with pediatric intramedullary spinal cord tumors [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2014, 13(6): 600-612.
- [45] Abdulaziz M, Mallory GW, Bydon M, et al. Outcomes following myxopapillary ependymoma resection; the importance of capsule integrity [J]. *Neurosurg Focus*, 2015, 39(2): E8.
- [46] Kobayashi K, Ando K, Kato F, et al. Surgical outcomes of spinal cord and cauda equina ependymoma: postoperative motor status and recurrence for each WHO grade in a multicenter study [J]. *J Orthop Sci*, 2018, 23(4): 614-621.
- [47] Farschtschi S, Merker VL, Wolf D, et al. Bevacizumab treatment for symptomatic spinal ependymomas in neurofibromatosis type 2 [J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(6): 475-480.
- [48] Dewire M, Fouladi M, Turner DC, et al. An open-label, two-stage, phase II study of bevacizumab and lapatinib in children with recurrent or refractory ependymoma: a collaborative ependymoma research network study (CERN) [J]. *J Neurooncol*, 2015, 123(1): 85-91.
- [49] Mack SC, Pajtler KW, Chavez L, et al. Therapeutic targeting of ependymoma as informed by oncogenic enhancer profiling [J]. *Nature*, 2018, 553(7686): 101-105.