

# 胶质瘤放疗中国专家共识(2017)

中华医学会放射肿瘤治疗学分会

通信作者:郎锦义,610041 成都,电子科技大学医学院附属肿瘤医院 四川省肿瘤医院/研究所 四川省癌症防治中心放疗科;Email:langjy610@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.02.001

**【摘要】** 胶质瘤是指起源于神经胶质细胞的肿瘤,是最常见的原发性颅内肿瘤,WHO 中枢神经系统肿瘤分类将胶质瘤分为 WHO I—IV 级,WHO I、II 级为低级别胶质瘤,III、IV 级为高级别胶质瘤。随着现代放疗技术的发展和放射生物学的深入研究,放射治疗已成为胶质瘤的重要治疗手段之一,不同级别胶质瘤的特点不同,放射治疗原则也不尽相同。2016 年,我国发布了《中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南》,阐述了胶质瘤的诊断和综合治疗策略,但目前国内尚无针对胶质瘤放疗的相关共识。因此,中华医学会放射肿瘤学分会胶质瘤共识撰写小组对胶质瘤放射治疗中的相关问题达成共识。该共识主要包括 WHO III、IV 级胶质瘤、WHO II 级胶质瘤、弥漫性中线胶质瘤、室管膜瘤、恶性胶质瘤假性进展、胶质瘤脑脊液播散、老年和儿童胶质瘤患者等放疗相关问题。它将围绕临床工作中的焦点问题作出深入分析和归纳总结,力求进一步规范放射治疗技术在胶质瘤治疗中的应用,为大家的临床工作提供循证医学证据和实践指导。

**【关键词】** 胶质瘤/放射疗法; 共识

**Expert consensus of China on radiation therapy for gliomas in 2017** China Society for Radiation Oncology

Corresponding author: Lang Jinyi, Department of Radiation Oncology, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, China; Email: langjy610@163.com

**【Abstract】** Gliomas is a global cell-originated tumor that is the most common primary intracranial tumor. World Health Organization (WHO) classification of glioma is WHO I-IV, and WHO I-II are the lower-grade gliomas (LGG), WHO III-IV are the higher-grade gliomas (HGG). With the development of modern radiotherapy and radiobiology, radiation therapy become an integral role in treating gliomas. Different grade of the gliomas will have different characteristics and treatment strategy. China expert diagnosis and treatment guideline of central nervous system glioma has been published in 2016. However, there was no relevant consensus specialized on glioma radiotherapy in China until now. Therefore, after discussion and communication according to evidence-based medicine, a consensus was made among China Society for Radiation Oncology (CSTRO) composed of Chinese glioma experts. The consensus includes radiation therapy for HGG, LGG, diffuse intrinsic pontine glioma, ependymoma, recurrent spinal cord glioblastoma, elderly patients, pediatric gliomas and pseudoprogression. The consensus will provide in-depth analysis and summarize the concerned question of radiation therapy in clinical work. Meanwhile, this consensus would strive to further standardize the application of radiation therapy in glioma treatment to provide evidence-based guidance.

**【Key words】** Glioma/radiotherapy; Consensus

近 30 年,原发性恶性脑肿瘤发生率逐年递增,年增长率约为 1%~2%,老年人群尤为明显<sup>[1]</sup>。胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发肿瘤。成年人中,胶质瘤占有所有脑部肿瘤的 30%~40%,占脑部恶性肿瘤的 80%左右<sup>[2]</sup>,具有高发病率、术后高复发性、高病死率及低治愈率的特点。WHO 中枢神经系统肿瘤分类将胶质瘤分为 WHO I—IV 级, I、II 级为低级别胶质瘤, III、IV 级为高级别胶质瘤<sup>[3]</sup>。胶质瘤的治疗以手术切除肿瘤为主,结合放疗、化疗等

综合治疗。放疗可杀灭或抑制残余肿瘤细胞,延长患者生存期,已经成为高级别胶质瘤的标准疗法。目前国内外关于胶质瘤的共识主要有 2015 年《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》<sup>[4]</sup>和 2016 年 ASTRO 发表的关于胶质母细胞瘤放疗相关问题的问答式指南<sup>[5]</sup>。前者内容概括性强,精炼度高,对胶质瘤的诊断和综合治疗进行了阐述,但未针对放疗进行详细阐述;后者是针对放射治疗的问题解答,但主要集中在高级别胶质瘤,对于其他类别的胶质

瘤以及老年及儿童等特殊人群的放射治疗未涉及。本指南以放疗相关问题为主要内容,就当前胶质瘤的放射治疗达成共识性意见,解决临床医生工作中必须面对和迫切需要解决的放疗相关问题。本次共识的制定由中华医学会放射肿瘤治疗学分会牵头,组织专家组成共识撰写小组,采用提问和回答的模式,针对临床关心的问题和焦点,结合最新发表的国内外指南、文献制定了该共识。

### 一、WHO Ⅲ、Ⅳ级胶质瘤

#### 1. 新诊断 WHO Ⅲ、Ⅳ级胶质瘤术后放疗时机

关于手术至术后放疗开始时间的长短是否会影响到高级别胶质瘤患者的生存期至今尚无定论。目前还没有相关 RCT 结果发表。近年来几个大型回顾性研究结果显示术后放疗开始时间距手术 >6 周会对 GBM 患者的 OS 或 PFS 产生负面影响<sup>[6-8]</sup>。

**专家共识 1:** 鉴于高级别胶质瘤尤其是胶质母细胞瘤的恶性程度高,增殖速度快,推荐术后应尽早 (<6 周) 进行放疗 (Ⅲ级证据)。

#### 2. 新诊断 WHO Ⅲ、Ⅳ级胶质瘤术后放疗的剂量分割方案

随机临床研究显示,与采用总剂量 45 Gy 分 20 次治疗高级别胶质瘤相比,采用总剂量 60 Gy 分 30 次的患者有明显生存获益(中位生存期 9 个月;12 个月,  $P=0.007$ )<sup>[9]</sup>;随后一系列随机对照研究发现提高总剂量 >60 Gy 与 60 Gy 相比也无明显生存获益 (Ⅰ级证据)<sup>[10-16]</sup>。RTOG9305 Ⅲ期 RCT 发现,在 60 Gy 常规分割放疗联合 BCNU 化疗基础上采用 SRS 推量 (15~24 Gy×1 次) 同样没有生存获益;相反,部分脑组织放疗 72 Gy 和 90 Gy 后,预计出现有症状的放射性脑坏死风险为分别 5% 和 10% (Ⅰ级证据)<sup>[17]</sup>。目前常规分割放疗的基础上联用替莫唑胺化疗是成人胶质母细胞瘤的普遍治疗模式<sup>[18]</sup>,中位生存时间达到 14.6 个月 (Ⅰ级证据)。

**专家共识 2:** 54~60 Gy, 18~2.0 Gy/次仍然是目前治疗高级别胶质瘤的标准剂量方案。低分割或超分割放疗联合替莫唑胺化疗是否获益仍缺乏随机对照研究证据。

#### 3. 新诊断 WHO Ⅲ、Ⅳ级胶质瘤术后放疗的靶区勾画

无论采用何种靶区勾画建议,安全照射是治疗原则。目前常用 RTOG 或 EORTC 勾画原则。有一些证据表明水肿带也包含了肿瘤细胞,但如果肿瘤旁水肿体积巨大,RTOG 靶区勾画方案会显著增加正常脑组织的受照射体积,从而可能增加放射性脑

损伤的风险。对于瘤旁水肿 >75 cm<sup>3</sup> 的病例,使用 2 cm 边界与 RTOG 计划相比可以显著减少正常脑组织受 30、46、50 Gy 照射的中位体积<sup>[19]</sup>。目前,对于 2 个勾画原则,并没有头对头随机对照研究。但运用这 2 个勾画原则的大型多中心临床研究 (CENTRIC 和 RTOG 0525) 没有发现 PFS 或 OS 的差异<sup>[20-21]</sup>。

**专家共识 3:** 建议在手术后 72 h 内复查 MRI,靶区勾画应参考肿瘤水肿体积的大小及肿瘤的部位,也应综合考虑患者的临床特征,如 KPS、年龄、手术切除范围、组织病理学特征等<sup>[22]</sup>。RTOG 或者 EORTC 勾画原则均可使用。KPS 评分高,神经功能较好且预后相对较好的患者更适合大靶区,反之则推荐小靶区<sup>[23-24]</sup>。但丘脑、脑干、视交叉等重要功能区的 HGG,可适当缩小 GTV 的外扩或降低照射总量。

**RTOG 勾画原则:** 第一阶段照射 46 Gy, 2 Gy/次。GTV<sub>1</sub> 的照射范围包括术后 MRI T<sub>1</sub> 增强区、术腔和 MRI T<sub>2</sub>/FLAIR 相的异常信号区。CTV<sub>1</sub> 为 GTV<sub>1</sub> 外扩 2 cm,如果周围没有水肿区域,则外扩 2.5 cm。对于颅骨、脑室、大脑镰等天然屏障区域外扩 0.5 cm。PTV<sub>1</sub> 根据各中心的规定,外放 0.3~0.5 cm。第二阶段照射 14 Gy, 2 Gy/次。GTV<sub>2</sub> 的照射范围包括术后 MRI T<sub>1</sub> 增强区和术腔。CTV<sub>2</sub> 为 GTV<sub>2</sub> 外扩 2 cm,同时尽量保护视神经、海马等正常器官。天然屏障区域及 PTV<sub>2</sub> 外放同第一阶段 (Ⅰ级证据)<sup>[5]</sup>。

**EORTC 勾画原则为:** 1 个靶区照射 60 Gy, 2 Gy/次。GTV 包括 MRI T<sub>1</sub> 增强区和术腔,不包括瘤周水肿区。CTV 为 GTV 外扩 2 cm,对于颅骨、脑室、大脑镰、小脑幕、视器、脑干等一些天然屏障区域外扩 0~0.5 cm。PTV 根据各中心的规定,外放 0.3~0.5 cm (Ⅰ级证据)<sup>[25]</sup>。

#### 4. 新诊断 WHO Ⅲ、Ⅳ级胶质瘤术后放疗联合化疗和(或)靶向治疗方案

EORTC/NCIC 26981-22981 研究<sup>[26]</sup> 共入组 573 例确诊的 GBM 患者,放疗同步替莫唑胺化疗和放疗后 1 月行替莫唑胺辅助化疗 6 周期,对照组为单纯放疗,2 年 OS 率分别为 27.2% 和 10.9%,5 年 OS 率分别为 9.8% 和 1.9% (Ⅰ级证据)。延长替莫唑胺辅助化疗周期 (>6 个周期) 是提高 PFS 和 OS 的独立预后因素 (Ⅲ级证据)<sup>[27]</sup>。

RTOG0825<sup>[28]</sup> 和 AVAglio<sup>[29]</sup> 均提示在标准替莫唑胺化疗基础上增加贝伐珠单抗有 PFS 延长的

趋势 (RTOG0825: 10.6 个月 : 6.2 个月,  $P=0.000$ ; AVAglio: 7.4 个月 : 4.1 个月,  $P=0.000$ ), 但未能改善 OS, 贝伐单抗组有更多的临床症状, 伴有生活质量下降及神经认知功能的下降。

**专家共识 4:** 成人新诊断 GBM 的标准治疗方案为最大程度的安全切除术后, 替莫唑胺同步放化疗加辅助化疗 6 个周期 (I 级证据), 且对于一般情况好和用药耐受性好的患者, 推荐长周期替莫唑胺辅助化疗 (III 级证据)。GBM 术后联合替莫唑胺和贝伐单抗同步及辅助治疗, 可能延长 PFS, 但不良反应发生率较高, 临床上应慎重使用。

### 5. 复发 WHO III、IV 级胶质瘤

#### (1) 复发 WHO III、IV 级胶质瘤的再程放疗建议

对于部分经过选择的较小的复发肿瘤, 临床上常采用 SRS 及 SRT 作为再程放疗手段。RTOG90-05 证实, SRS 并发症发生率尚可接受, 最大的耐受剂量取决于靶区大小<sup>[30]</sup>。Pinzi 等<sup>[31]</sup>的报告中, 接受单次 SRS 和多次 SRT 患者的 PTV 分别为  $2\text{ cm}^3$  ( $0.14\sim 83.00\text{ cm}^3$ ) 和  $10\text{ cm}^3$  ( $0.63\sim 120.00\text{ cm}^3$ )。

常规分割再程放疗的研究报告很少。海德堡大学共 172 例复发脑胶质瘤接受再程放疗, 中位放疗总量 36 Gy (15~62 Gy, 2 Gy/次), 胶质母细胞瘤和间变性胶质瘤复发后中位生存时间分别为 8 个月和 12 个月, 只有 1 例出现了放射性脑坏死<sup>[32]</sup>。

**专家共识 5:** 由于缺乏相应的随机对照研究结果, 复发脑胶质瘤再程放疗时要考虑初次放疗的剂量、与初次放疗间隔的时间、复发肿瘤的部位与体积等诸多因素, 选择合适的病人进行再程放疗; 确定复发脑胶质瘤再程放疗靶区体积和照射剂量时, 要充分平衡预期疗效与毒副作用; 复发胶质瘤再程放疗靶区体积较大的可选择常规分割放疗 (IV 级证据); 局部小靶区再程放疗多选择 SRT 或者 SRS (IV/V 级证据)。

#### (2) 复发 WHO III、IV 级胶质瘤放疗联合化疗或靶向治疗

**专家共识 6:** 复发胶质瘤患者治疗目前尚无公认有效化疗或靶向治疗方案。可推荐方案包括: 替莫唑胺剂量密集方案 (7 d 给药/7 d 停药, 每日  $100\sim 150\text{ mg/m}^2$ ; 每日  $40\sim 50\text{ mg/m}^2$ ; 21 d 给药/7 d 停药, 每日  $75\sim 100\text{ mg/m}^2$ ) (I 级证据); 放疗联合替莫唑胺方案 (IV 级证据); 放疗联合贝伐单抗方案联合方案 (IV 级证据); 伊立替康+贝伐单抗; 替莫唑胺+贝伐单抗 (IV 级证据)。

#### (3) 胶质瘤脑脊液播散

胶质瘤可以通过脑脊液播散和种植, 患者预后较差, 治疗以放疗和化疗为主。放疗主要目的均在于缓解症状和尽可能改善患者生存质量, 但并不延长生存时间。

**专家共识 7:** 可入组临床试验, 姑息治疗/最佳支持治疗, 化疗, 姑息性手术, 交替电场治疗等<sup>[33-34]</sup>。

## 二、WHO II 级胶质瘤

### 1. 新诊断 WHO II 级胶质瘤放疗

#### (1) 术后影像学评价

II 级胶质瘤术后 72h 内进行影像学复查<sup>[35-38]</sup>, 肿瘤切除程度的判定主要依据 MRI T2 或 FLAIR 高信号影像, 应与术前影像比较 (I 级证据); MR 功能成像有助于确定低级别胶质瘤术后残留的范围, 可有选择的合理应用。

**专家共识 8:** 低级别胶质瘤患者复查 MRI 同时应参考术前 MRI, 以排除由手术创伤所致的异常信号干扰从而判断肿瘤是否全切, 并以此作为勾画 GTV 的依据 (I 级证据)。近期有研究显示, 应用  $^{11}\text{C}$ -蛋氨酸 (MET)-PET-CT、多模态 MRI 等功能影像学技术有助于确定低级别胶质瘤术后残留肿瘤的范围和监测治疗后的反应, 有条件的单位可选择性将 MRI 与功能影像学新技术相结合, 更好的判断低级别胶质瘤实际肿瘤边界、术后残留及肿瘤浸润等情况 (III 级证据)。

#### (2) 风险分层

采用 RTOG9802 (NCCN 指南 2015V1) 或者 EORTC22844 标准<sup>[39]</sup>进行风险分层均可。两种分层标准都有各自的优点和不足, 应在临床中结合使用, 个体化分析, 才能更准确的判断疾病风险。

#### (3) 术后治疗策略

不同于胶质母细胞瘤同步放化疗 (Stupp 方案) 已成为公认的一线治疗方案, 对于高风险 WHO II 级胶质瘤, 尚无大型 RCT 研究结果公布。

**专家共识 9:** 除了放疗是必要手段外, 可选择放疗+辅助化疗 (I 级证据)<sup>[40]</sup>; 1p19q 缺失 WHO II 级胶质瘤, 可优先考虑化疗 (I、II 级证据)<sup>[41]</sup>; 个体化考虑同步放化疗<sup>[41]</sup>。

#### (4) 术后放疗时机

NCCN 及《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》中, 仍采用 RTOG 危险度分层标准, 对于低风险组 (肿瘤全切/年龄  $\leq 40$  岁患者) 治疗推荐中既包含了密切观察, 也建议了更为积极的放化疗, 但并未明确指出该如何进行选择。对于 (肿瘤全切 (术

后 MR)/年龄<40 岁)少突胶质瘤患者,除了肿瘤残留以及年龄等因素外,还需要同其他 LGG 患者一样加入相关危险因素进行综合评价(如:肿瘤最大径 $\geq 6$  cm、肿瘤跨中线和术前神经功能受损、IDH 野生型、1p19q non-LOH),对于不具备上述危险因素的患者采取规范影像学随访观察策略可能更为合适。对于至少具备一个上述危险因素的少突胶质瘤患者来说则需尽早开始辅助放疗。

**专家共识 10:**低风险组可密切观察,每 3~6 个月复查 MRI(I 级证据)<sup>[42]</sup>;高风险组应尽早开始放疗及辅助化疗(I 级证据)<sup>[43-44]</sup>;术后放疗应尽早开始,建议术后 4~8 周(I 级证据)。

#### (5) 术后放疗剂量分割方案

目前,关于低级别胶质瘤放疗剂量的前瞻性随机对照研究有两项(NCCTG86-72-51<sup>[45]</sup>和 EORTC22844<sup>[46]</sup>)。两项临床研究结果均提示,高剂量放疗未带来生存获益(I 级证据)。需要注意的是,这两项研究均基于 CT 影像以及采用的是传统放疗技术,基于现代影像(MRI 及功能影像)及现代放疗技术的低级别胶质瘤放疗剂量与疗效的关系有待进一步的临床研究结果。

**专家共识 11:**术后放疗剂量为总量为 45~54 Gy,单次剂量 1.8~2.0 Gy/次(I 级证据);残留病灶的放疗剂量>50 Gy;提高残留病灶区的剂量需要开展进一步临床研究。

#### (6) WHO II 级胶质瘤部分切除术后或活检后靶区勾画原则

建议靶区勾画采用 CT 与 MR 图像融合方式确定。2016 版 NCCN 指南中建议,对于低级别胶质瘤术后的靶区界定依据术前和术后的 MR 影像。

**专家共识 12:**依据术前和术后的 MR 影像,采用 FLAIR 序列和 T<sub>2</sub> 序列中高信号的区域定义为 GTV;在 GTV 外放 1~2 cm 作为 CTV;超出解剖屏障的部分可仅包括 0.5 cm 的解剖屏障外的结构(I 级证据);对于弥漫多病灶的低级别胶质瘤建议在放疗 45 Gy 左右时复查 MRI,残留病灶周围外放 1 cm,加量至 54 Gy(I/II 级证据)<sup>[37-38,40,44,46]</sup>。

肿瘤侵犯脑室的低级别胶质瘤靶区勾画的建议与其他部分的低级别胶质瘤相同。

低级别胶质瘤术后较大残腔的靶区勾画推荐整个残腔作为 GTV 的一部份。

囊性肿瘤占位效应较大,常挤压周围脑组织,行手术切除后形成较小残腔,强调根据术后放疗前 MRI 和 CT 模拟显示的残腔勾画 GTV,不需要包全

术前囊腔的范围。

#### 2. 复发 WHO II 级胶质瘤放疗

##### (1) 复发 WHO II 级胶质瘤的诊断

根据神经肿瘤疗效评价标准定义肿瘤进展<sup>[38]</sup>。

**专家共识 13:**立体定向活检或二次手术明确病理;无法获得病理诊断的病例需结合临床、症状和影像学表现,也可以结合以上标准进行判断(I 级证据);同时需借助分子生物学标记物(1p-19q 联合缺失、MGMT 启动子甲基化和 IDH 突变)判断预后。

##### (2) 治疗建议

以《2015 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗》<sup>[4]</sup>及 RTOG 9802 临床试验结果为参考<sup>[47]</sup>。

#### 专家共识 14

①可手术者,首选再次手术治疗根据术后不同病理类型进入治疗流程;既往未行术后放疗,可按照高危 LGG 原则治疗方案处理;既往仅行术后单纯放疗,可以选择化疗为主的治疗方案;既往行术后放疗治疗,安全前提下行再程放疗,推荐进入临床试验。

②无法手术者,既往没有做过放疗的,可按照高危 LGG 处理;既往做过单纯放疗,可选择化疗为主治疗方案;肿瘤直径 $\leq 3.5$  cm,安全前提下(如 OAR 不在高剂量区)可选用 SRT 治疗;既往行术后放疗治疗,安全前提下行再程放疗,推荐进入临床试验。

##### (3) 再程放疗靶区勾画原则

NCCTG 86-72-51<sup>[45]</sup>研究进行了失效模式的分析,结果显示大部分(92%)的 LGG 在高剂量区域复发。边缘复发(在靶区外 2 cm 内)和野外复发的比例较低(分别为 3%和 2%),再程放疗应减少正常脑组织受照体积。

**专家共识 15:**将 MRI 强化区域和无强化灶的 T<sub>2</sub>/FLAIR 异常信号区域作为 GTV,外放 1 cm 作为 PTV;如无 MRI 强化灶,则勾画 T<sub>2</sub>/FLAIR 异常信号区域作为 GTV,外放 1 cm 形成 PTV。

(4) 术后中枢神经系统播散,治疗方案选择全身化疗、鞘内化疗、全中枢神经系统放疗、局部放疗,单独或联合使用都是可选的治疗方案,但均无高级别的临床证据支持。

**专家共识 16:**治疗方案的选择应基于对患者的评估,只建议既往未接受过放疗,且分子病理表现为 IDH 突变、MGMT 启动子非甲基化以及 1p19q 非共缺失、年轻、体能状况较佳的患者采用全中枢神经系统放疗。针对主要责任病灶(压迫脊髓、阻塞脑脊

液循环等)行局部放疗以缓解相应症状。

三、弥漫性中线胶质瘤、室管膜瘤、恶性胶质瘤假性进展以及胶质瘤脑脊液播散相关问题

### 1. 弥漫性中线胶质瘤

2016 WHO 中枢神经系统肿瘤分类将“弥漫性中线胶质瘤”归为Ⅳ级<sup>[3]</sup>。弥漫性中线胶质瘤包含多种病理类型,可具有任何一种目前已知的浸润性胶质瘤形态学特点,在形态学和遗传基因学上是一组异质性肿瘤。H3K27M 突变型较野生型生存时间更短。因不能手术全切,放疗是目前主要的治疗手段,靶区及剂量相关研究较少,询证学证据不足。

**专家共识 17:**治疗原则为手术为主的综合治疗;放疗仍是目前主要的治疗手段;化疗的价值和应用方式目前存在争议。靶区勾画建议 GTV 以 MRI T<sub>2</sub> 或 FLAIR 为标准,多模态影像融合技术勾画 GTV,CTV 以 GTV 外扩 1.5~2.0 cm,遇天然屏障视情况予以修回,CTV 外扩 0.3~0.5 cm 形成 PTV。推荐放疗照射总剂量 45~54 Gy (1.8~2.0 Gy/次)<sup>[48-49]</sup>;也可根据具体情况选择 54~60 Gy (1.8~2.0 Gy/次)<sup>[50-52]</sup>或 39 Gy (3.0 Gy/次)(Ⅳ级证据)<sup>[48]</sup>。

### 2. 室管膜瘤

室管膜瘤为少见的生长缓慢的肿瘤,肿瘤大多位于脑室内,少数瘤主体在脑组织内,影响室管膜瘤预后的因素包括肿瘤的部位、组织学类型、复发的速度和年龄等,另外一个潜在的重要预后因素是手术切除程度。

#### (1) 室管膜瘤术后放疗指征

**专家共识 18:**WHO Ⅲ级间变性室管膜瘤无论是否手术全切,均需行术后放疗(Ⅰ级证据);成人 WHO Ⅱ级室管膜瘤未能手术全切者,需行术后放疗,对于手术完全切除者,可选择观察(肿瘤位于幕上或脊髓)或术后放疗(肿瘤位于后颅窝或黏液乳头性)<sup>[53-54]</sup>;原发于脊髓的成人室管膜瘤(WHO Ⅱ级)手术全切后无需补充放疗<sup>[55]</sup>;儿童 WHO Ⅱ级室管膜瘤未能手术全切者,需行术后放疗<sup>[56-57]</sup>,但对于手术完全切除者,术后行放疗尚有争议<sup>[56,58]</sup>。

#### (2) 何时行全脑全脊髓照射

**专家共识 19:**室管膜瘤的死亡原因仍以原位复发为主,瘤床与高剂量区复发是治疗失败的主要模式,扩大野照射并没有提高无进展生存<sup>[59-61]</sup>。因此,室管膜瘤术后放疗主要采用局部野照射,不需常规进行全中枢预防性照射;推荐术后 2—3 周复查脑、脊髓增强 MRI,必要时做脑脊液脱落细胞检查,

检查为阳性的患者,无论其病理类型和切除程度如何,必须行全脑全脊髓照射(Ⅲ级证据)。以转移为复发表现的儿童室管膜瘤行再程放疗时,也建议行全脑全脊髓照射(Ⅲ级证据)<sup>[62]</sup>。

#### (3) 局部放疗的靶区勾画

**专家共识 20:**需参考术前术后的影像资料, GTV 为残存病灶、瘤床及 MRI T<sub>2</sub> FLAIR 信号异常区域,CTV 为 GTV 外扩 1 cm,遇自然解剖屏障适当修改,CTV 外扩 0.3~0.5 cm 形成 PTV。

#### (4) 放疗剂量分割

**专家共识 21:**颅内肿瘤局部剂量 54~60 Gy,全脑全脊髓剂量 30~36 Gy,脊髓肿瘤局部剂量 45 Gy。肿瘤位于脊髓圆锥之下的可以加量至 60 Gy。以上分割方式均为 1.8~2.0 Gy/次。

#### (5) 化疗方案

**专家共识 22:**化疗是否获益目前还缺乏 RCT 研究的明确结论。间变性室管膜瘤(WHO Ⅲ级)患者,在手术及放疗后,可以考虑进行化疗(Ⅲ级证据)<sup>[4,58,63]</sup>;年幼不宜行放疗的室管膜瘤患者,可术后行辅助化疗(Ⅲ级证据)<sup>[58]</sup>;无化疗史的成人室管膜瘤复发患者,可考虑替莫唑胺作为一线化疗药物(Ⅳ级证据)<sup>[64]</sup>。

### 3. 恶性胶质瘤假性进展

单独放疗的胶质瘤患者假性进展的发生率为 10%,而联合化疗后可达 30%,最高报道为 32%,MGMT 启动子甲基化可增加假性进展的发生率<sup>[65]</sup>。IDH-1 基因突变的胶质瘤患者中假性进展发病率高,1p/19q 共缺失患者假性进展发病率低<sup>[66-67]</sup>。

**专家共识 23:**出现假性进展,患者显著生存获益;MGMT 启动子甲基化,患者假性进展发生率增加(Ⅲ级证据)。假性进展的诊断以病理诊断为金标准,MRI 功能成像及 PET (<sup>11</sup>C-蛋氨酸、<sup>18</sup>F-酪氨酸)等影像学检查对鉴别肿瘤进展或复发有指导意义(Ⅲ级证据)<sup>[68]</sup>。假性进展不需要治疗,病变可以慢慢缩小、自然恢复。

## 四、老年和儿童胶质瘤患者常见问题

### 1. 老年胶质瘤诊疗共识

GBM 发病中位年龄是 64 岁<sup>[69]</sup>。本共识推荐 65 岁以上定义为老年人。年龄不是 GBM 治疗的禁忌因素,但面对这群患者,更应制定个体化治疗方案,以延长患者的生存,同时提高患者生存质量。

(1) 老年新诊断 GBM 术后治疗模式尚没有统一的标准治疗方案,需要根据个体的 KPS 评分、术后康复状况和对治疗的耐受依从性等情况来酌情选

择治疗模式,其中 KPS 评分是选择治疗方式基础。

**专家共识 24:**当患者 KPS 评分  $\geq 60$  时,可行标准同步放疗+辅助化疗(TMZ)或低分割放疗+同步化疗+辅助化疗(TMZ),替莫唑胺辅助化疗 6~12 周期,或直至肿瘤进展(I 级证据);当患者 KPS 评分  $< 60$  时,可行低分割放疗+辅助化疗(TMZ)或者单纯低分割/标准放疗或单药化疗(TMZ)或仅支持治疗/姑息对症处理(V 级证据)<sup>[70]</sup>。

(2) MGMT 启动子甲基化既是预测因子,也是预后因子,是老年患者治疗选择的重要依据<sup>[18,70-71]</sup>。

**专家共识 25:**建议老年 GBM 患者治疗前检测 MGMT (I 级证据),对于 MGMT 启动子甲基化的老年患者,可首选替莫唑胺化疗(III 级证据)。

(3)老年患者术后放疗短疗程放疗疗效不劣于常用的放疗方案<sup>[70,72]</sup>。短疗程大分割放疗比常规放疗简单易行,特别对年老体弱、预计生存期较短的重症患者来说更为方便经济。

**专家共识 26:**老年患者剂量分割可选择 40 Gy 分 15 次;34 Gy 分 10 次;25 Gy 分 5 次(V 级证据)。老年胶质瘤患者放疗靶区勾画建议参照成人高级别胶质瘤靶区勾画标准。

(4)对于低级别胶质瘤老年患者,手术切除程度直接影响老年胶质瘤患者的生存期,但对于老年患者,手术的主要目的为消除占位效应,改善症状,提高生活质量,不一定强求全切肿瘤。

**专家共识 27:**对于病理学特征较好,如具有 IDH 突变和 1p/19q 缺失的老年 LGG 患者,术后可选择密切观察或延迟放疗<sup>[73]</sup>;对 KPS  $> 70$  分的老年 LGG 患者,放射剂量应控制在 45.0~50.4 Gy,对 KPS  $< 70$  分的老年 LGG 患者,若伴有 MGMT 启动子甲基化,可行替莫唑胺化疗<sup>[74-75]</sup>,若没有 MGMT 启动子甲基化,可采用短程低分割方案放疗。对于 KPS  $> 70$  分且分子病理提示有不良预后因素的老年 LGG,可选择同步放疗。

## 2. 儿童患者胶质瘤诊疗共识

儿童胶质瘤较罕见,仅占中枢神经系统肿瘤的 3%~5%<sup>[76]</sup>。多数文献报道纳入的儿童年龄标准为小于 18 岁。国内多数儿童医院收治的儿童患者标准为小于 16 岁或  $< 18$  岁,故儿童胶质瘤年龄界定应视具体情况而定。

(1)儿童胶质瘤分子标志物:迄今为止尚缺乏成熟、有效的预后预测因子及治疗的分子靶点。MGMT 甲基化在儿童发生率较低,与预后相关(IV 级证据)<sup>[77]</sup>。BRAFV600E 错义突变可能提示向恶

性转化风险高,预后较差<sup>[78]</sup>,BRAF 抑制剂对于存在 BRAF 突变的脑肿瘤是一个有前途的靶向治疗(II 级证据)。KIAA1599 融合基因检测可作为毛细胞星形细胞瘤的分子诊断指标之一。H3K27M 突变多见于发生于中线位置的弥漫性星形细胞瘤及脑桥胶质瘤的患儿,往往提示预后差(III 级证据)<sup>[79]</sup>。

### (2) 儿童胶质瘤治疗原则

**专家共识 28:**共识认为儿童颅内胶质瘤多数为低度恶性,应当采取手术为主的综合治疗手段,术后严密监测病情变化<sup>[80]</sup>。放疗时机需要根据疾病的进展程度去把握,应尽可能的延迟<sup>[81]</sup>。化疗有替莫唑胺、卡铂、长春新碱等药物可供选择<sup>[82-83]</sup>,应根据患儿病情采取个体化综合治疗手段。

(3)儿童患者治疗中 OAR 的保护:儿童胶质瘤患者治疗中可能涉及的颅内 OAR 包括眼睛、视神经、视交叉、脑干、颞岛叶、语言中枢、前联合、海马区、内耳以及下丘脑、垂体等神经内分泌轴<sup>[84]</sup>。制定治疗计划时,要优化剂量分布,保护敏感 OAR,尽量避免过高的照射剂量和过大的照射野照射剂量,制定个体化的治疗,获得最大疗效的同时使晚期反应发生率降到最低(V 级证据)<sup>[85]</sup>。

(4)目前普遍采用全麻下实施儿童放疗。鉴于研究报道,专家建议放疗过程中进行心理干预是全麻之外的另一种选择(V 级证据)<sup>[86-87]</sup>。

目前,关于胶质瘤放疗的靶区及剂量学仍是国内外放射肿瘤学家关注的热点,尚存在许多问题有待回答和规范。随着中国胶质瘤发病数量增多,放疗在患者生存改善中起着举足轻重的作用,希望本共识可以对广大医务工作者有一定指导和参考价值。未来,期待有更多的多中心、前瞻、随机、对照研究能指导临床实践,为患者解除病痛。

参与共识讨论及编写的专家(依姓氏拼音为序) 蔡林波(三九脑科医院),陈晓钟(浙江省肿瘤医院),陈媛媛(浙江省肿瘤医院),程玉峰(山东大学齐鲁医院),冯梅(四川省肿瘤医院),郭艳红(银川医科大学总医院),何侠(江苏省肿瘤医院),姜炜(天津环湖医院),康静波(海军总医院),郎锦义(四川省肿瘤医院),李光(中国医科大学附属第一医院),李平(四川大学华西医院),李荣清(昆明医科大学第一附属医院),李先明(深圳市人民医院),刘士新(吉林省肿瘤医院),陆雪官(上海肿瘤医院),毛庆(四川大学华西医院,中国医师协会脑胶质瘤专业委员会),邱晓光(北京天坛医院),申戈(北京 307 医院),申良方(中南大学湘雅医院),盛晓芳(复旦大学附属华山医院),石梅(空军军医大学西京医院),王绿化(中国医学科学院肿瘤医院/中国医学科学院肿瘤医院深圳医院),王若峥(新疆医科大学附属肿瘤医院),魏启春(浙江大学附属第二医院),吴少雄(中山大学附属肿瘤医院),闫婧(南京鼓楼医院),严森祥(浙江大学附属第一医院),阎英(沈阳军区总医院),杨坤禹(华中科技大学附属协和

肿瘤中心),杨镇洲(重庆大坪医院),阴骏(四川省肿瘤医院),于金明(山东省肿瘤医院),张红雁(安徽省立医院),折虹(银川医科大学总医院)

鸣谢(依姓氏拼音为序) 曹才能(浙江省肿瘤医院),丁乾(华中科技大学同济医学院附属协和医院),耿明英(陆军军医大学大坪医院),郭文杰(江苏省肿瘤医院),黄莉(新疆维吾尔自治区肿瘤医院),黄昕琼(中南大学湘雅医院),金祁峰(浙江省肿瘤医院),孔月(浙江省肿瘤医院),李昉(四川省肿瘤医院),李子煌(深圳市人民医院),刘宜敏(中山大学孙逸仙纪念医院),刘主龙(山东大学齐鲁医院),罗文广(安徽省立医院),乔俏(中国医科大学附属第一医院),秦永辉(新疆维吾尔自治区肿瘤医院),沈俐(浙江大学医学院附属第二医院),王永杰(浙江大学医学院附属第二医院),苏宁(空军军医大学西京医院),孙颖(沈阳军区总医院),孙宗文(浙江省肿瘤医院),王颖(中南大学湘雅医院),吴边(华中科技大学同济医学院附属协和医院),严丹方(浙江大学医学院附属第一医院),袁亚维(广州医科大学附属肿瘤医院),张勇(昆明医科大学第一附属医院)

### 参 考 文 献

- [1] Muir CS, Storm HH, Polednak A. Brain and other nervous system tumours [J]. *Cancer Sur*, 1994(19-20): 369-392.
- [2] de Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: A systematic review and meta-analysis [J]. *Neuro-Oncol*, 2015, 17(6): 776-783. DOI: 10.1093/neuonc/nou283.
- [3] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: A summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- [4] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015) [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(7): 485-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.31.002.  
The China central nervous system, glioma diagnosis and treatment guidelines" editorial committee. Chinese glioma diagnosis and treatment of central nervous system guide (2015). [J]. *Chin J Med*, 2016, 96(7): 485-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.31.002.
- [5] Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, et al. Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an american society for radiation oncology evidence-based clinical practice guideline [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2016, 6(4): 217-225. DOI: 10.1016/j.pro.2016.03.007.
- [6] Valdivieco I, Verger E, Bruna J, et al. Impact of radiotherapy delay on survival in glioblastoma [J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(4): 278-282. DOI: 10.1007/s12094-012-0916-x.
- [7] Graus F, Bruna J, Pardo J, et al. Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008-2010 in Spain [J]. *Neuro-Oncol*, 2013, 15(6): 797-805. DOI: 10.1093/neuonc/not013.
- [8] Sun MZ, Oh T, Ivan ME, et al. Survival impact of time to initiation of chemoradiotherapy after resection of newly diagnosed glioblastoma [J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(5): 1144-1150. DOI: 10.3171/2014.9.JNS14193.
- [9] Lehen NM, Stenning SP. A medical research council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The medical research council brain tumour working party [J]. *Br J Cancer*, 1991, 64(4): 769-774.
- [10] Selker RG, Shapiro WR, Burger P, et al. The brain tumor cooperative group nih trial 87-01: A randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine [J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(2): 343-355, discussion 355-347.
- [11] Nelson DF, Diener-West M, Horton J, et al. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas—re-evaluation of rtog 7401/ecog 1374 with long-term follow-up: A joint study of the radiation therapy oncology group and the eastern cooperative oncology group [J]. *NCI Monographs*, 1988(6): 279-284.
- [12] Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint radiation therapy oncology group and eastern cooperative oncology group study [J]. *Cancer*, 1983, 52(6): 997-1007.
- [13] Monjazeb AM, Ayala D, Jensen C, et al. A phase i dose escalation study of hypofractionated imrt field-in-field boost for newly diagnosed glioblastoma multiforme [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(2): 743-748. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.018.
- [14] Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of radiation therapy oncology group 93-05 protocol [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(3): 853-860. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.011.
- [15] Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 41(5): 1005-1011.
- [16] Chan JL, Lee SW, Fraass BA, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(6): 1635-1642. DOI: 10.1200/jco.2002.20.6.1635.
- [17] Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, et al. Radiation dose-volume effects in the brain [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(3 Suppl): S20-27. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.091.
- [18] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. *New Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996. DOI: 10.1056/NEJMoa043330.
- [19] Chang EL, Akyurek S, Avalos T, et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(1): 144-150. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.009.
- [20] Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: A randomized phase iii clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(32): 4085-4091. DOI: 10.1200/jco.2013.49.6968.
- [21] Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated mgmt promoter (centric eortc 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10): 1100-1108. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70379-1.
- [22] Minniti G, Amelio D, Amichetti M, et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide [J]. *Radiat Oncol*, 2010, 97(3): 377-381. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.020.
- [23] Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, et al. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative mri guidance [J]. *Neuro-Oncol*, 2011, 13(12): 1339-1348. DOI: 10.1093/neuonc/nor133.
- [24] Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival [J]. *J Neurosurg*, 2001, 95(2): 190-198. DOI: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.

- [25] Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, et al. Estro-acrop guideline" target delineation of glioblastomas" [J]. *Radiother Oncol*, 2016, 118(1): 35-42. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.12.003.
- [26] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase iii study; 5-year analysis of the eortc-ncic trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 459-466. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70025-7.
- [27] Hau P, Koch D, Hundsberger T, et al. Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma [J]. *Neurology*, 2007, 68(9): 688-690. DOI: 10.1212/01.wnl.0000255937.27012.ee.
- [28] Roldan-Urgoiti GB, Singh AD, Easaw JC. Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme [J]. *J Neuro-Oncol*, 2012, 108(1): 173-177. DOI: 10.1007/s11060-012-0826-3.
- [29] Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma [J]. *New Engl J Med*, 2014, 370(8): 699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1308573.
- [30] Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases; final report of rtog protocol 90-05 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(2): 291-298.
- [31] Pinzi V, Orsi C, Marchetti M, et al. Radiosurgery reirradiation for high-grade glioma recurrence; a retrospective analysis [J]. *Neuro Sci*, 2015, 36(8): 1431-1440. DOI: 10.1007/s10072-015-2172-7.
- [32] Combs SE, Thilmann C, Edler L, et al. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas; long-term results in 172 patients treated in a single institution [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(34): 8863-8869. DOI: 10.1200/jco.2005.03.4157.
- [33] Chamberlain MC. Temozolomide for recurrent low-grade spinal cord gliomas in adults [J]. *Cancer*, 2008, 113(5): 1019-1024. DOI: 10.1002/cncr.23677.
- [34] Chamberlain MC, Johnston SK. Recurrent spinal cord glioblastoma: Salvage therapy with bevacizumab [J]. *J Neuro-Oncol*, 2011, 102(3): 427-432. DOI: 10.1007/s11060-010-0330-6.
- [35] Forsyth PA, Petrov E, Mahallati H, et al. Prospective study of postoperative magnetic resonance imaging in patients with malignant gliomas [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(5): 2076-2081. DOI: 10.1200/jco.1997.15.5.2076.
- [36] Fouke SJ, Benzinger T, Gibson D, et al. The role of imaging in the management of adults with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline [J]. *J Neuro-Oncol*, 2015, 125(3): 457-479. DOI: 10.1007/s11060-015-1908-9.
- [37] Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, ccnu, and vincristine in low-grade glioma [J]. *New Engl J Med*, 2016, 374(14): 1344-1355. DOI: 10.1056/NEJMoa1500925.
- [38] van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the rano group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(6): 583-593. DOI: 10.1016/s1470-2045(11)70057-2.
- [39] Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(8): 2076-2084. DOI: 10.1200/jco.2002.08.121.
- [40] Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (eortc 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1521-1532. DOI: 10.1016/s1470-2045(16)30313-8.
- [41] Vogelbaum MA, Hu C, Peereboom DM, et al. Phase II trial of pre-irradiation and concurrent temozolomide in patients with newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and mixed anaplastic oligoastrocytomas; Long term results of rtog br0131 [J]. *J Neuro-Oncol*, 2015, 124(3): 413-420. DOI: 10.1007/s11060-015-1845-7.
- [42] Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma; Results of a prospective clinical trial [J]. *J Neurosurg*, 2008, 109(5): 835-841. DOI: 10.3171/jns/2008/109/11/0835.
- [43] Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas [J]. *New Engl J Med*, 2015, 372(26): 2481-2498. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121.
- [44] Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, et al. Phase II study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: Preliminary results of radiation therapy oncology group 0424 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 91(3): 497-504. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.012.
- [45] Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma; Initial report of a north central cancer treatment group/radiation therapy oncology group/eastern cooperative oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(9): 2267-2276. DOI: 10.1200/jco.2002.09.126.
- [46] Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European organization for research and treatment of cancer (EORTC) study 22844 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(3): 549-556.
- [47] Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma; initial results of rtog 9802 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(25): 3065-3070. DOI: 10.1200/jco.2011.35.8598.
- [48] Janssens GO, Jansen MH, Lauwers SJ, et al. Hypofractionation vs. conventional radiation therapy for newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma; a matched-cohort analysis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(2): 315-320. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.04.006.
- [49] Bailey S, Howman A, Wheatley K, et al. Diffuse intrinsic pontine glioma treated with prolonged temozolomide and radiotherapy—results of a united kingdom phase ii trial (cns 2007 04) [J]. *Eur J Cancer (Oxford, England; 1990)*, 2013, 49(18): 3856-3862. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.006.
- [50] Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: A report from the children's oncology group [J]. *Neuro-Oncol*, 2011, 13(4): 410-416. DOI: 10.1093/neuonc/neoq205.
- [51] Sirachainan N, Pakakasama S, Visudithbhan A, et al. Concurrent radiotherapy with temozolomide followed by adjuvant temozolomide and cis-retinoic acid in children with diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Neuro-Oncol*, 2008, 10(4): 577-582. DOI: 10.1215/15228517-2008-025.
- [52] Haas-Kogan DA, Banerjee A, Poussaint TY, et al. Phase ii trial of tipifarnib and radiation in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas [J]. *Neuro-Oncol*, 2011, 13(3): 298-306. DOI: 10.1093/neuonc/neoq202.
- [53] Asaid M, Preece PD, Rosenthal MA, et al. Ependymoma in adults: Local experience with an uncommon tumour [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(9): 1392-1396. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.03.020.
- [54] Aizer AA, Ancukiewicz M, Nguyen PL, et al. Natural history and role of radiation in patients with supratentorial and infratentorial who grade ii ependymomas: Results from a population-based study [J]. *J Neuro-Oncol*, 2013, 115(3): 411-419. DOI: 10.1007/s11060-013-1237-9.
- [55] Acquaye AA, Vera E, Gilbert MR, et al. Clinical presentation and outcomes for adult ependymoma patients [J]. *Cancer*, 2017, 123(3): 494-501. DOI: 10.1002/cncr.30355.
- [56] Lin Y, Jea A, Melkonian SC, et al. Treatment of pediatric grade ii spinal ependymomas: A population-based study [J]. *J Neurosurg Pediat*, 2015, 15(3): 243-249. DOI: 10.3171/2014.9.peds1473.

- [57] Cage TA, Clark AJ, Aranda D, et al. A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas [J]. *J Neurosurg Pediat*, 2013, 11 (6): 673-681. DOI: 10.3171/2013.2.peds12345.
- [58] 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. DOI: 10.1093/neuonc/nov108.
- [59] Reni M, Brandes AA, Vavassori V, et al. A multicenter study of the prognosis and treatment of adult brain ependymal tumors [J]. *Cancer*, 2004, 100 (6): 1221-1229. DOI: 10.1002/encr.20074.
- [60] Tensaouti F, Ducassou A, Chaltiel L, et al. Patterns of failure after radiotherapy for pediatric patients with intracranial ependymoma [J]. *Radiother Oncol*, 2017, 122 (3): 362-367. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.12.025.
- [61] Swanson EL, Amdur RJ, Morris CG, et al. Intracranial ependymomas treated with radiotherapy: Long-term results from a single institution [J]. *J Neuro-Oncol*, 2011, 102 (3): 451-457. DOI: 10.1007/s11060-010-0344-0.
- [62] Lobon MJ, Bautista F, Riet F, et al. Re-irradiation of recurrent pediatric ependymoma: Modalities and outcomes; a twenty-year survey [J]. *Springer Plus*, 2016, 5 (1): 879. DOI: 10.1186/s40064-016-2562-1.
- [63] Gramatzki D, Roth P, Felsberg J, et al. Chemotherapy for intracranial ependymoma in adults [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 287. DOI: 10.1186/s12885-016-2323-0.
- [64] Ruda 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. DOI: 10.1093/neuonc/nov167.
- [65] Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. Mgmt promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (13): 2192-2197. DOI: 10.1200/jco.2007.14.8163.
- [66] Li H, Li J, Cheng G, et al. Idh mutation and mgmt promoter methylation are associated with the pseudoprogression and improved prognosis of glioblastoma multiforme patients who have undergone concurrent and adjuvant temozolomide-based chemoradiotherapy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 151: 31-36. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.10.004.
- [67] Li S, Yan C, Huang L, et al. Molecular prognostic factors of anaplastic oligodendroglial tumors and its relationship: a single institutional review of 77 patients from china [J]. *Neuro-Oncol*, 2012, 14 (1): 109-116. DOI: 10.1093/neuonc/nor185.
- [68] Galldiks N, Kocher M, Langen KJ. Pseudoprogression after glioma therapy: an update [J]. *Exp Rev Neurother*, 2017, 17 (11): 1109-1115. DOI: 10.1080/14737175.2017.1375405.
- [69] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. Cbtrus statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2008-2012 [J]. *Neuro-Oncol*, 2015, 17 Suppl 4: iv1-iv62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189.
- [70] Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The nordic randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (9): 916-926. DOI: 10.1016/s1470-2045 (12) 70265-6.
- [71] Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The noa-08 randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (7): 707-715. DOI: 10.1016/s1470-2045 (12) 70164-x.
- [72] Roa W, Kepka L, Kumar N, et al. International atomic energy agency randomized phase iii study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (35): 4145-4150. DOI: 10.1200/jco.2015.62.6606.
- [73] van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the eortc 22845 randomised trial [J]. *Lancet (London, England)*, 2005, 366 (9490): 985-990. DOI: 10.1016/s0140-6736 (05) 67070-5.
- [74] Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: Predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome [J]. *Neurology*, 2007, 68 (21): 1831-1836. DOI: 10.1212/01.wnl.0000262034.26310.a2.
- [75] Kesari S, Schiff D, Drappatz J, et al. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15 (1): 330-337. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-08-0888.
- [76] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. Cbtrus statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2007-2011 [J]. *Neuro-Oncol*, 2014, 16 Suppl 4: iv1-63. DOI: 10.1093/neuonc/nou223.
- [77] Pollack IF, Hamilton RL, Sobol RW, et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase expression strongly correlates with outcome in childhood malignant gliomas: results from the ccg-945 cohort [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (21): 3431-3437. DOI: 10.1200/jco.2006.05.7265.
- [78] Ho CY, Mobley BC, Gordish-Dressman H, et al. A clinicopathologic study of diencephalic pediatric low-grade gliomas with braf v600 mutation [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130 (4): 575-585. DOI: 10.1007/s00401-015-1467-3.
- [79] Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, et al. Driver mutations in histone h3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma [J]. *Nature*, 2012, 482 (7384): 226-231. DOI: 10.1038/nature10833.
- [80] Shaw EG, Wisoff JH. Prospective clinical trials of intracranial low-grade glioma in adults and children [J]. *Neuro-Oncol*, 2003, 5 (3): 153-160. DOI: 10.1215/s1152851702000601.
- [81] Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas [J]. *J Child Neurol*, 2009, 24 (11): 1397-1408. DOI: 10.1177/0883073809342005.
- [82] Gururangan S, Fisher MJ, Allen JC, et al. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma [J]. *Neuro-Oncol*, 2007, 9 (2): 161-168. DOI: 10.1215/15228517-2006-030.
- [83] Chintagumpala M, Eckel SP, Krailo M, et al. A pilot study using carboplatin, vincristine, and temozolomide in children with progressive/symptomatic low-grade glioma: a children's oncology group studydagger [J]. *Neuro-Oncol*, 2015, 17 (8): 1132-1138. DOI: 10.1093/neuonc/nov057.
- [84] Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb DH, et al. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89 (5): 1060-1068. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.053.
- [85] Williams NL, Rotondo RL, Bradley JA, et al. Late effects after radiotherapy for childhood low-grade glioma [J]. *Am J Clin Oncol*, 2016. DOI: 10.1097/coc.0000000000000267.
- [86] Haeberli S, Grotzer MA, Niggli FK, et al. A psychoeducational intervention reduces the need for anesthesia during radiotherapy for young childhood cancer patients [J]. *Radiat Oncol (London, England)*, 2008, 3: 17. DOI: 10.1186/1748-717x-3-17.
- [87] Klosky JL, Tyc VL, Srivastava DK, et al. Brief report: Evaluation of an interactive intervention designed to reduce pediatric distress during radiation therapy procedures [J]. *J Pediatr Psychol*, 2004, 29 (8): 621-626. DOI: 10.1093/jpepsy/jsh064.