

# ZFTA 融合室管膜瘤的诊治研究进展

刘 力 罗 霜 程书文 龚 敏 周广平 王 翔

**【摘要】**室管膜瘤包括多种类型,可发生在幕上腔室、颅后窝或脊髓。世界卫生组织(WHO)根据特定的解剖部位、组织学、基因表型的特征,对室管膜肿瘤分类系统进行了多次更新,并应用新的分类系统来预测评估病人的治疗结果。2021 年,WHO 组织更新分类,因为 ZFTA 融合阳性室管膜瘤的基因融合不仅涉及 RELA,还包含如 MAML2/3、NCOA1/2、MN1 或 CTNNA2 等基因融合,所以室管膜瘤 ZFTA 融合阳性型成为了最新的室管膜瘤类型。本文通过回顾幕上室管膜瘤分类的变化、临床特点及治疗进展,概述 ZFTA 融合室管膜瘤的临床表现与治疗策略选择方面的研究进展,希望能对 ZFTA 融合室管膜瘤这一新定义的幕上肿瘤的认识和诊疗提供参考价值。

**【关键词】**室管膜瘤;ZFTA 融合型;诊断;治疗;预后

**【文章编号】** 1009-153X(2024)05-0299-05 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

## Diagnosis, treatment and prognosis of ZFTA fusion ependymomas

LIU Li<sup>1,2</sup>, LUO Shuang<sup>2</sup>, CHENG Shu-wen<sup>2</sup>, GONG Min<sup>2</sup>, ZHOU Guang-ping<sup>2</sup>, WANG Xiang<sup>1</sup>. 1. Department of Neurosurgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 611047, China; 2. Department of Neurosurgery, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, China

**【Abstract】** Ependymomas encompass a diverse array of subtypes, occurring in the supratentorial space, posterior fossa, or spinal cord. The World Health Organization (WHO) has periodically revised the classification system for ependymal tumors to account for specific anatomical features, histology, and genetic phenotypes. These updates have been instrumental in predicting and evaluating treatment outcomes for patients. In 2021, WHO further updated the classification to include ZFTA fusion-positive ependymoma as a distinct subtype due to its involvement of gene fusions such as RELA, MAML2/3, NCOA1/2, MN1 or CTNNA2. This paper reviewed the evolving classification criteria and treatment advancements for supratentorial ependymoma while summarizing research progress on clinical manifestations and treatment strategies for ZFTA fused ependymoma in order to provide valuable insights into understanding, diagnosing and treating this newly defined supratentorial tumor.

**【Key words】** Ependymoma; ZFTA fusion type; Diagnosis; Treatment; prognosis

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)根据特定的解剖部位、组织学、基因表型的特征,对室管膜肿瘤分类系统进行了多次更新,并应用新的分类系统来预测评估病人的治疗结果。2021 年,WHO 组织更新分类,因为 ZFTA 融合阳性室管膜瘤的基因融合不仅涉及 RELA,还包含如 MAML2/3、NCOA1/2、MN1 或 CTNNA2 等基因融合,所以室管膜瘤 ZFTA 融合阳性型成为了最新的室管膜瘤类型。本文概述 ZFTA 融合室管膜瘤的临床表现、治疗的研究进展,希望能对 ZFTA 融合室管膜瘤这一新定义的幕上肿瘤的认识和诊疗提供参考。

## 1 ZFTA 融合室管膜瘤的由来

在中枢神经系统肿瘤分类中,“组织发生”概念主导了分类,即通过细胞组织学相似性和细胞分化水平进行分类,技术上主要依靠 HE 染色、谱系相关蛋白免疫组化染色和超微结构观察。2008 年,WHO 以组织学为基础,将室管膜瘤分为 1 级(室管膜下瘤、黏液乳头状瘤)、2 级(细胞型、乳头型、透明细胞型、伸长细胞型)和 3 级(间变性室管膜瘤)。

随着分子病理学及基因检测技术的发展,越来越多的学者对组织学分级的有效性提出了质疑。2016 年,WHO 在组织学诊断的基础上附加分子特征,删除原来室管膜瘤的组织学亚型(乳头状型、透明细胞型、伸长细胞型,细胞型),替代为组织学形态描述。WHO 基于分子特征和定位的整体 DNA 甲基化谱分类方法,将幕上室管膜瘤分为两个主要分子组,一组是带有 C11orf95-RELA 融合基因的室管膜瘤,另一组是 YAP1-MAMLD1 融合频率高的肿瘤。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.05.013

基金项目:四川省重点研发项目(2023YFS0271)

作者单位:611470 成都,四川大学华西医院神经外科(刘 力、王翔);611130,成都市第五人民医院神经外科(刘 力、罗 霜、程书文、龚 敏、周广平)

通信作者:王 翔,Email: wangxiangtim@163.com

2016 年,WHO 肿瘤分类将 RELA 融合阳性室管膜瘤认为是一种新的实体<sup>[1,2]</sup>。这个分类方法也尝试以整合诊断的模式对室管膜瘤进行分类和分级,由于当时在临床价值、预后意义和可重复性方面均不成熟,仅命名室管膜瘤-RELA 融合阳性型,但年龄、位置和遗传标记在分层治疗和预测生存方面的作用仍是探索的主要方向<sup>[2]</sup>。

2021 年,WHO 再次更新中枢神经系统肿瘤分类。因 ZFTA 融合阳性室管膜瘤的基因融合不仅涉及 RELA,还包含如 MAML2/3、NCOA1/2、MN1 或 CTNNA2 等基因融合<sup>[3]</sup>,室管膜瘤 ZFTA 融合阳性型取代了以前的 RELA 融合阳性型。更新后的幕上室管膜瘤分类见表 1。

研究表明,幕上室管膜瘤涉及 ZFTA 或 YAP1 的基因融合的病人预后相较同类型更差,因此 ZFTA 基因融合室管膜瘤及其相关的分子靶点成为了新的基础研究方向,为病人的临床诊治及预后预测提供了新的思路<sup>[4]</sup>。

2 临床表现、影像学表现及病理学表现

各亚型室管膜瘤的临床表现类似,ZFTA 融合室管膜瘤作为一种新命名的室管膜瘤亚型,可通过类比幕上室管膜瘤及 RELA 融合室管膜瘤的特点来总结 ZFTA 融合室管膜瘤的相关临床特点。

ZFTA 融合基因阳性室管膜瘤,属 WHO 分级 2 级或 3 级;组织形态学无特征性,好发于儿童和青年人,男性多于女性。临床表现与肿瘤部位有关,最常见的是颅内压升高导致的头痛,其次是癫痫发作和局灶性神经功能障碍或步态障碍、肌力减退等。

CT 和 MRI 是术前诊断的主要影像学方法。CT 显示肿瘤以不均匀密度为主要表现,其病变区域的侧脑室会因肿瘤占位效应而导致脑室有所扩张及变形,肿瘤内存在高密度的钙化灶与低密度囊变区;低

级别幕上室管膜瘤内可见结节状及条片状钙化灶;高级别幕上室管膜瘤病灶旁或病灶内可有出血。Mangalore 等<sup>[5]</sup>研究发现,Ⅱ级室管膜瘤的 CT 钙化率(60%)高于Ⅲ级室管膜瘤(27%),是目前唯一区分两者的影像学发现。

ZFTA 融合室管膜瘤 MRI 的影像学表现不具有特异性,分为囊性和实性占位,实质部分呈长 T<sub>1</sub>、长 T<sub>2</sub> 信号,T<sub>1</sub> 信号接近于脑灰质,T<sub>2</sub> 信号等或稍高于脑灰质,信号不均匀,FLAIR 呈稍高信号,增强后明显强化;囊性成分呈长 T<sub>1</sub>、长 T<sub>2</sub> 信号,T<sub>1</sub> 信号略高于脑脊液,T<sub>2</sub> 信号等或高于脑脊液,信号均匀,FLAIR 可呈高或低信号,说明肿瘤囊内成分有所不同,囊壁厚薄不均,呈明显环形强化;肿瘤周边有长 T<sub>2</sub> 信号水肿带。鱼博浪等<sup>[6]</sup>根据影像学特点将幕上室管膜瘤分为部分囊性型和完全实性型两类,并认为不同类型幕上室管膜瘤的影像学表现与年龄有关,青少年易表现为部分囊性型。室管膜瘤通常在术中和影像学上都有明确的界面,表现为对周围脑组织的压迫而不是侵袭周围的脑实质<sup>[7]</sup>,是幕上室外室管膜瘤的一个重要特征。这有助于与其他肿瘤区分。

幕上室管膜瘤的 MRS 常表现为 CHO 峰增高和 NAA 峰降低,MI 峰增高和 CR 峰降低,LAC 和 LIP 峰增高,CHO/NAA 增高,CHO/CR 增高,LAC/LIP 增高。2003 年,Im 等报道术后复发室管膜下瘤 Cho/CR 比值较高<sup>[8]</sup>。因此,MRS 可能是评估室管膜瘤预后的重要工具。目前该技术在区分肿瘤复发和治疗效果或放射性坏死时最有用,而不是鉴别室管膜瘤和其他肿瘤或室管膜瘤亚型。

Zhou 等<sup>[9]</sup>报道常规 MRI 伦勃朗视觉感受图像(visually accessible rembrandt images, VASARI)特征可以预测弥漫性低级别胶质瘤的 IDH1 突变,VASARI 具有高度的可重复性、临床意义和生物学相关性。Shao 等<sup>[10]</sup>报道 17 例 ZFTA 融合室管膜瘤 MRI

表 1 室管膜瘤的分子亚群分型及基因表达  
Table 1 Molecular subtypes and gene expression profiles of ependymomas

部位	分子亚群	好发性别	好发年龄段	WHO 分级	基因表达	5 年生存率
幕上	YAP1	女	儿童	2 级	YAP1 与 MAML1 融合	约 100%
	ZFTA	男/女	儿童	3 级	RELA、MAML2/3、NCOA1/2、MN1、CTNNA2 融合	约 50%
颅后窝	PFA	男	儿童	3 级	H3K27me3 缺失、Cxor67/EZH1P 表达增加	71%
	PFB	男	青少年	2 级	无 H3K27me3 缺失	约 98%
	SPE	男	中年	2/3 级	NF2 突变或缺失	>80%
脊髓	MYCN	女	中年	3 级	MYCN 扩增	约 80%
	MPE	男	中年	2 级	HOXB13、HOXA13、HOXC10、HOXD10 过表达	>90%
	NEC/NOS				无分子分类或分子分类不在上述的类别中	

的影像学表现,结果显示 VASARI 特征的稳定性较高(KAPPA 值>0.6),常规的 MRI 特征,包括增强和水肿,有助于预测 ZFTA 基因融合状态,ZFTA 融合阳性室管膜瘤增强比阴性肿瘤更明显、更厚,增强边缘的强度和厚度是临床预测恶性行为的重要常见影像学特征,可以反映血脑屏障的完整性、新生血管和肿瘤的侵袭性;而且,ZFTA 融合室管膜瘤的水肿更明显,提示其浸润和侵袭能力更强。这些特征可能是血脑屏障破裂和/或缺乏血管内皮紧密连接,导致更强的浸润能力,从而使病人预后更差。

幕上室管膜瘤的病理特征表现为瘤细胞排列呈各种菊型团结构,即空心性真菊型团和围绕血管的假菊型团等,以假菊型团多见,但幕上脑实质室管膜瘤形态不典型时可缺少菊型团结构。免疫组化显示,GFAP、Vimentin 和 S-100 普遍阳性表达;EMA 部分阳性表达,EMA 沿菊型团腔面分布或细胞呈点状或环状阳性,有一定特征性,具有诊断价值,但表达方式不稳定<sup>[11]</sup>。CK-pan 偶有灶状阳性。间变型室管膜瘤 p53 阳性表达率比普通型室管膜瘤高,同时也具有更高的 Ki-67 指数<sup>[12]</sup>,因此 p53 阳性表达率及 Ki-67 指数可以用于鉴别间变型室管膜瘤和普通型室管膜瘤。Pajtler 等利用 500 例室管膜瘤进行 DNA 甲基化分析,确定 9 个亚群<sup>[13]</sup>,表明室管膜瘤的组织病理学特征相似,但基因组标记可以更好地定义和分类其不同的生物学行为。

ZFTA 融合室管膜瘤的组织病理特征尚无文献总结,参照 RELA 基因融合型室管膜瘤的组织病理形态,可以推测,与其它室管膜瘤的组织病理形态比较,该亚型并不能单纯通过细胞形态学进行鉴别。ZFTA/RELA 基因融合型室管膜瘤组织学可为 WHO 2 级或 3 级。侯静等<sup>[14]</sup>报道绝大部分 ZFTA 融合室管膜瘤为 WHO 分级 3 级,提示此类肿瘤组织学多为高级别;肿瘤细胞间毛细血管增生较明显,形成分支状血管网分隔肿瘤细胞,血管壁玻璃样变性,并可见数量不等的“少突胶质”样细胞;还观察到怪异细胞及瘤巨细胞,可能为特征表现。Wang 等<sup>[15]</sup>研究发现,相对于其他室管膜肿瘤,RELA 基因融合型室管膜瘤更易观察到“少突胶质”样细胞。这些特征对诊断该肿瘤有提示意义。

3 治疗与预后

作为一种新命名分类的室管膜瘤,ZFTA 融合阳性室管膜瘤相较 ZFTA 阴性室管膜瘤的预后往往更差,其组织病理分型虽包括 WHO 分级 2 级和 3 级,但

以 3 级更多见。目前,其主要的治疗方式包括手术治疗、放射治疗、化学治疗及最新的靶向治疗。

3.1 手术治疗 目前,手术切除仍然是治疗幕上室管膜瘤的最主要方法,实现大体全切除,并获得组织样本以进行适当的病理评估和基因分析至关重要<sup>[16]</sup>。随着显微神经外科技术的不断发展以及术中神经导航术的成熟,完善术前准备和精确的影像学定位,制定合理的手术入路,可明显提高肿瘤全切除率,从而改善病人预后<sup>[17]</sup>。然而,不同的基因分型室管膜瘤,手术治疗的预后并不相同。Wang 报道<sup>[15]</sup>43 例幕上室管膜瘤的病理特征和预后因素,发现 ZFTA/RELA 融合、组织学分级、p53 过表达和肿瘤切除范围为影响病人预后的因素,且无论肿瘤切除程度怎样,ZFTA/RELA 融合幕上室管膜瘤的预后均较差。这表明 ZFTA/RELA 融合阳性室管膜瘤病人提高肿瘤全切除率并不能明显改善病人的预后,提示基因融合突变在一定程度影响病人的预后。因此,ZFTA 融合室管膜瘤病人,是否更大的肿瘤切除范围能带来更佳的预后,仍需要更大样本研究进一步论证。

3.2 放射治疗 为了降低肿瘤复发率,提高病人生存率,放疗在室管膜瘤的治疗中具有重要作用,尤其是 WHO 分级 2 级和 3 级的室管膜瘤,无论肿瘤是否全切除,放疗都是术后必要手段。Metellus 等<sup>[18]</sup>回顾性分析 114 例室管膜瘤病人的临床资料发现,高级别室管膜瘤术后放疗能有效地延长病人的生存期。欧洲神经肿瘤诊疗协会的指南也明确指出放射疗法对于室管膜瘤病人术后治疗的重要性<sup>[19]</sup>。然而,Wang 等<sup>[20]</sup>研究显示辅助放疗对 WHO 分级 3 级室管膜瘤有益,但是对 WHO 分级 2 级室管膜瘤的影响还有待研究。对于 ZFTA/RELA 融合阳性室管膜瘤,因其组织分级介于 WHO 分级 2~3 级,且 3 级占比更高,有更强的侵袭性与浸润性,故放疗仍然是术后必要手段。

3.3 化学治疗 化学治疗是恶性肿瘤的重要手段。对 ZFTA/RELA 融合室管膜瘤,是否以及如何选择化疗药物仍存在较大争议。因年龄小于 3 岁儿童容易受到放疗相关的神经系统损伤,故建议对该年龄段的室管膜瘤术后立即进行化疗以抑制肿瘤生长,延迟或避免放疗<sup>[21]</sup>。吴宣萱等<sup>[22]</sup>研究显示,3 例小于 3 岁患儿术后仅接受化学治疗,取得良好的疗效,可能与化疗方案、个体耐受性有关,因样本量小,尚需进一步研究。研究显示,化疗在室管膜瘤治疗中的作用存在显著个体差异,3 岁以下儿童采用长春新碱、顺铂、依托泊苷和环磷酰胺联合化疗方案治疗可获益<sup>[23]</sup>。但是,一项来自三大洲 5 个不同国家的多个机



构的 108 例小儿幕上 ZFTA 融合室管膜瘤的预后结局队列研究结果显示化疗似乎没有提供任何生存益处<sup>[24]</sup>。目前,还没有一种化疗方案可以在临床试验之外被常规推荐。

3.4 复发肿瘤的再治疗 大多数复发室管膜瘤发生在初始肿瘤部位,往往为 WHO 分级 3 级。ZFTA/RELA 融合室管膜瘤即使在完全切除术联合术后放疗,也有明显的复发风险。再次手术是治疗的重要组成部分,可最大程度地减小肿瘤体积,如果手术可行,再切除是最佳的治疗选择<sup>[24]</sup>。如果不适合手术,且对放疗无效,化疗可作为最后的手段<sup>[19,25]</sup>。

3.5 靶向治疗 尽管对室管膜瘤的生物学信息和分子分类已经进行了大量的研究,但其分子机制尚不清楚。鉴于目前化疗在 ZFTA 融合室管膜瘤治疗中的作用不明确,有学者一直试图识别和评估分子靶点和分子靶向治疗。诸如 22 号染色体等位基因缺失是室管膜瘤常见的遗传异常,1q 染色体的获得是儿童室管膜瘤最常见的遗传异常。室管膜瘤有潜在作用的基因包括 FBX7、CBX7 和 hSNF5/INI1<sup>[26]</sup>,但目前这些基因都没有作为药物的靶点进入临床研究。随着分子生物学的进展,基于新的分子分类显示了室管膜瘤的显著异质性。早期的研究确定 HER2 是一个潜在的治疗靶点,这促成了 ERBB1/ERBB2 抑制剂单独或联合贝伐单抗的临床试验<sup>[27]</sup>,虽然还没有显著的临床影响,但靶向治疗可能是治疗此类肿瘤的希望。

现代基因组测序技术的发展,使室管膜瘤的各种基因驱动在诊断和复发时被确定。室管膜瘤人端粒酶逆转录酶 mRNA 的表达及启动子的甲基化具有改善预后和预测复发的作用<sup>[28]</sup>。同时,一些肿瘤复发的分子标记物——去细胞周期蛋白 D、HER/EGFR 和 hTERT 的识别<sup>[29]</sup>,为治疗靶点提供了线索。Parker 等<sup>[3]</sup>报道 C11orf95-RELA 融合驱动幕上室管膜瘤 NF-κB 通路;脑室内注射依托泊苷、5-氮杂胞苷和自然杀伤细胞等可规避全身毒性的研究正在进行中<sup>[30]</sup>。越来越多的基因组相关靶点的研究为室管膜瘤的治疗指出了不同的路径。最新的研究现分析转录增强子,为治疗靶向和药物发现提供了一个框架,通过使用新的分子靶向治疗来破坏室管膜瘤发生和维持过程涉及的信号通路分子改变,可能会逐渐降低这些肿瘤的复发率<sup>[31]</sup>,改善室管膜瘤病人的预后并降低副反应。

综上所述,室管膜瘤 ZFTA 融合阳性型涉及 RELA、MAML2/3、NCOA1/2、MN1 或 CTNNA2 等基因

融合,取代了以前的 RELA 融合阳性型的肿瘤类型。ZFTA 融合室管膜瘤的主要治疗手段仍然是手术切除,放疗的作用仍然是值得强调的,但随着对室管膜瘤研究的不断深入,分子靶点的逐一明确,在不久的将来,靶向治疗或有望成为室管膜瘤的治疗新方法。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。  
【作者贡献声明】:刘力查阅文献、撰写文章,罗霜修改文章,王翔对论文做出详细指导并对文章进行客观审校。

【参考文献】

[1] 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.

[2] MACK SC, WITT H, PIRO RM, *et al.* Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy [J]. *Nature*, 2014, 506(7489): 445–450.

[3] TAMAI S, NAKANO Y, KINOSHITA M, *et al.* Ependymoma with C11orf95–MAML2 fusion: presenting with granular cell and ganglion cell features [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2021, 38(1): 64–70.

[4] YANG D, HOLSTEN T, BORNIGEN D, *et al.* Ependymoma relapse goes along with a relatively stable epigenome, but a severely altered tumor morphology [J]. *Brain Pathol*, 2021, 31(1): 33–44.

[5] MANGALORE S, ARYAN S, PRASAD C, *et al.* Imaging characteristics of supratentorial ependymomas: study on a large single institutional cohort with histopathological correlation [J]. *Asian J Neurosurg*, 2015, 10(4): 276–281.

[6] YU BL, WANG SJ, ZHANG M *et al.* CT and MR diagnosis of supratentorial parenchymal ependymoma [J]. *Chin J Radiol*, 1997, 45(11): 42–46.  
鱼博浪, 王世捷, 张 明, 等. 幕上脑实质室管膜瘤 CT 和 MR 诊断[J]. *中华放射学杂志*, 1997, 45(11): 42–46.

[7] RENI M, BRANDES AA. Current management and prognostic factors for adult ependymoma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2002, 2(5): 537–545.

[8] IM SH, PAKK SH, CHOI YL, *et al.* Clinicopathological study of seven cases of symptomatic supratentorial subependymoma [J]. *J Neurooncol*, 2003, 61(1): 57–67.

[9] ZHOU H, VALLIRES M, BAI HX, *et al.* MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas [J]. *Neuro Oncol*, 19(6): 862–870.

[10] SHAO H, CHEN N, SU X, *et al.* Magnetic resonance imaging features of zinc finger translocation associated-RELA fusion ependymoma compared to its wild-type counterpart [J]. *World Neurosurg*, 2023, 175: e1283-e1291.

[11] PAGAS M, PAJTILER 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.

[12] ZHAO F, WU T, WANG LM, *et al.* Survival and prognostic factors of adult intracranial ependymoma: a single-institutional analysis of 236 patients [J]. *Am J Surg Pathol*, 2021, 45(7): 979-987.

[13] PAJTILER 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.

[14] HOU J, CHEN N, ZHENG LM, *et al.* Clinicopathological analysis of 13 cases of RELA gene fusion ependyma [J]. *J Diag pathol*, 2021, 28(7): 552-556, 561.  
侯 静, 陈 锐, 郑林茂, 等. 13 例 RELA 基因融合型室管膜瘤临床病理分析[J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(7): 552-556, 561.

[15] WANG L, LIU L, LI H, *et al.* RELA fusion in supratentorial extra-ventricular ependymomas: a morphologic, immunohistochemical, and molecular study of 43 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(12): 1674-1681.

[16] WANG Q, CHENG J, ZHANG S, *et al.* Supratentorial pediatric cortical ependymomas: a comprehensive retrospective study [J]. *Neurosurg Rev*, 2021, 44(3): 1543-1551.

[17] 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.

[18] METELLUS P, GUYOTAT J, CHINOT O, *et al.* Adult intracranial WHO grade II ependymomas: long-term outcome and prognostic factor analysis in a series of 114 patients [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(9): 976-984.

[19] RUD 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.

[20] WANG Q, CHENG J, LI J, *et al.* The survival and prognostic factors of supratentorial cortical ependymomas: a retrospective cohort study and literature-based analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1585.

[21] VENKATRAMANI R, JI L, 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.

[22] WU XX, YANG YY, ZHOU YD, *et al.* Clinical analysis of supratentorial ependymoma in children [J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2021, 47(7): 418-421.  
吴宣萱, 杨贇滢, 周渝冬, 等. 儿童幕上脑实质内室管膜瘤临床分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(7): 418-421.

[23] GARVIN JH JR, SELCH MT, HOLMES E, *et al.* Phase II study of pre-irradiation chemotherapy for childhood intracranial ependymoma: Children's Cancer Group protocol 9942: a report from the Children's Oncology Group [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59(7): 1183-1189.

[24] NG CH, OBRECHT D, WELLS O, *et al.* A multi-institutional retrospective pooled outcome analysis of molecularly annotated pediatric supratentorial ZFTA-fused ependymoma [J]. *Neurooncol Adv*, 2023, 5(1): vdad057.

[25] LUNDAR T, DUE-TENNESSEN BJ, EGGE A, *et al.* Neurosurgical treatment of brain tumors in the first 6 months of life: long-term follow-up of a single consecutive institutional series of 30 patients [J]. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31(12): 2283-2290.

[26] KARAKOULA K, SUAREZ-MERINO B, WARD S, *et al.* Real-time quantitative PCR analysis of pediatric ependymomas identifies novel candidate genes including TPR at 1q25 and CHIBBY at 22q12-q13 [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, 47(11): 1005-1022.

[27] 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.

[28] TABORI U, WONG V, MA J, *et al.* Telomere maintenance and dysfunction predict recurrence in paediatric ependymoma [J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(7): 1129-1135.

[29] LIANG ML, HSIEH TH, LIU YR, *et al.* Significance of cyclin D1 overexpression in progression and radio-resistance of pediatric ependymomas [J]. *Oncotarget*, 2017, 9(2): 2527-2542.

[30] PAJTILER KW, TIPPELT S, SIEGLER N, *et al.* Intraventricular etoposide safety and toxicity profile in children and young adults with refractory or recurrent malignant brain tumors [J]. *J Neurooncol*, 2016, 128(3): 463-471.

[31] MACK SC, PAJTILER KW, CHAVEZ L, *et al.* Therapeutic targeting of ependymoma as informed by oncogenic enhancer profiling [J]. *Nature*, 2018, 553(7686): 101-105.