

脑脊液液体活检在儿童髓母细胞瘤临床诊疗中的应用价值

李 阳, 李禄生*

重庆医科大学附属儿童医院神经外科, 重庆

收稿日期: 2025年11月8日; 录用日期: 2025年12月1日; 发布日期: 2025年12月9日

摘 要

髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)是儿童时期常见的恶性中枢神经系统肿瘤之一。早期诊断、微小残留病灶监测、治疗反应评估及预后判断对于改善MB患儿临床结局至关重要。液体活检作为一项非侵入性检测技术, 在肿瘤诊疗领域中存在显著优势。脑脊液中的循环肿瘤DNA (ctDNA)分析不仅能够揭示肿瘤的基因组特征, 还可用于动态监测疾病进展, 从而为MB患儿个体化治疗策略的制定提供依据。本文概述了液体活检技术及其在MB分子分型、微小残留病灶检测、复发预警、疗效评价和预后评估中的应用价值。

关键词

液体活检, 脑脊液, 儿童, 髓母细胞瘤, 循环肿瘤DNA

The Utility of Cerebrospinal Fluid Liquid Biopsy in the Clinical Application for Pediatric Medulloblastoma

Yang Li, Lusheng Li*

Department of Neurosurgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: November 8, 2025; accepted: December 1, 2025; published: December 9, 2025

Abstract

Medulloblastoma (MB) is one of the most common malignant central nervous system tumors in children. Early diagnosis, minimal residual disease monitoring, assessment of treatment response, and

*通讯作者。

文章引用: 李阳, 李禄生. 脑脊液液体活检在儿童髓母细胞瘤临床诊疗中的应用价值[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1262-1269. DOI: 10.12677/acm.2025.15123527

prognosis evaluation are crucial for improving clinical outcomes in pediatric MB patients. Liquid biopsy, as a non-invasive detection technique, offers significant advantages in the field of tumor diagnosis and treatment. The analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) in cerebrospinal fluid can not only reveal the genomic characteristics of the tumor but also be used for dynamic monitoring of disease progression, thereby providing a basis for the development of individualized treatment strategies for children with MB. This article outlines liquid biopsy technology and its application value in molecular subtyping, minimal residual disease detection, recurrence warning, efficacy evaluation, and prognosis assessment of MB.

Keywords

Liquid Biopsy, Cerebrospinal Fluid, Children, Medulloblastoma, Circulating Tumor DNA

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)是儿童常见的中枢神经系统恶性肿瘤,其发生率约占儿童中枢神经系统肿瘤的20%[1]。该肿瘤起源于小脑或背侧脑干,属于胚胎源性肿瘤,具有高度恶性、侵袭性生长的生物学特性,易沿脑脊液通路播散至全脑及脊髓[2]。近年来,随着分子生物学技术的发展,MB的分子分型研究取得显著进展并已基本达成共识,传统上主要分为WNT激活型、SHH激活型、Group 3型及Group 4型四类[3],该分型体系不仅为MB的精准诊断提供了重要依据,也为临床治疗方案的个性化选择奠定了基础。

目前,MB的治疗仍以手术切除为主,术后辅以放疗、化疗等综合治疗手段。随着液体活检技术的发展,脑脊液循环肿瘤DNA(ctDNA)检测为髓母细胞瘤的诊疗提供了新的视角。本文旨在系统探讨脑脊液ctDNA液体活检在儿童髓母细胞瘤的诊断、分子分型、微小残留病灶监测、疗效评估及预后预测等方面的应用现状与潜力,以期为提升患儿治疗效果和生活质量提供新的参考与依据。

2. MB诊断和监测现有的挑战

目前,临床用于儿童髓母细胞瘤(MB)诊断与病情监测的方法主要包括影像学检查、组织病理活检及脑脊液细胞学检查,但上述方法在临床应用中均存在一定局限性,难以完全满足MB精准诊疗的需求。髓母细胞瘤具有一定的复发风险。CT和MRI等影像学检查虽可提供肿瘤形态变化和发展的信息,但在监测上存在滞后性,无法反映肿瘤在分子或细胞水平的动态变化[4],患儿往往在出现临床进展表现后才被识别,影响病情的准确判断。此外,影像结果的判读具有一定主观性,不同阅片者或设备之间的差异可能会影响结果的一致性和可靠性[5]。组织病理活检被视为髓母细胞瘤诊断的金标准,但其弊端在于手术具有侵入性并伴随一定风险,在取样过程中也很可能因为肿瘤组织本身的异质性或者取样部位未能准确反映病变主体而引起肿瘤的错判[6]。脑脊液细胞学检查是判断肿瘤是否发生脑脊液播散的重要依据。早在1939年,Walt等人就已经报道过在MB患儿腰椎穿刺获得的脑脊液中发现肿瘤细胞[7],表明脑脊液可以作为MB患儿获取疾病信息的途径。然而该方法敏感性较差[8],受检测技术或样本质量影响可能出现假阴性结果,因此细胞学检查呈阴性并不能完全排除脑脊液播散的存在。因此细胞学检查结果呈阴性并不能完全排除MB患儿存在脑脊液播散的可能[9]。综上,现有的诊断与监测方法在敏感性、可操作性及创伤性等方面均有不足,儿童髓母细胞瘤的诊治需要一种更加灵敏、便捷且创伤更小的检测技术。

3. 液体活检技术

液体活检主要通过检测肿瘤原发灶或者转移灶中释放到外周血、脑脊液或者其他体液中的循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)或者外泌体, 达到诊断或者监测肿瘤的目的[10]。液体活检是一种相对无创、可重复和较易获取的监测手段, 其出现是现代医学领域的一个转折性的里程碑, 预示着肿瘤诊疗模式的转变[11]。

3.1. 低深度全基因组测序(Low-Pass Whole Genome Sequencing, LP-WGS)技术

LP-WGS 可在低测序深度下实现全基因组评估, 以提供全部或部分染色体增减及高水平扩增的分子特征。它可有效检测脑脊液来源的细胞游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA)中与肿瘤相关的拷贝数变异(CNVs), 因此尤其适合髓母细胞瘤这类拷贝数驱动的疾病[12]。在实际应用中, 结合技术特性与检测需求, 平均覆盖深度在 $0.5\times$ 至 $3.5\times$ 之间; 当前多采用 ichorCNA 算法计算肿瘤分数(TFx), 但该指标尚无统一阈值标准, 一些研究机构暂以 10%的 TFx 作为循环肿瘤 DNA (ctDNA)存在的判定依据[12][13]。Crotty 等人认为 CSF 来源的 cfDNA 的 LP-WGS 在临床上是可行的, 与传统的 CSF 细胞学分析相比, 在初始阶段检测肿瘤的灵敏度更高。他们报道了 17 例胚胎性肿瘤(包括髓母细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤以及伴多层菊形团的胚胎性肿瘤)患者的纵向 CSF 液体活检 LP-WGS 分析情况, 表明总阳性率为 84%, 在诊断和复发时 CNVs 的检出率达 100% [14]。

3.2. 液滴数字 PCR (Droplet Digital PCR, ddPCR)

液滴数字 PCR (ddPCR)是一种高精度的核酸定量技术, 适用于检测脑脊液中的低丰度肿瘤 DNA。在 ddPCR 中, 将样本分为许多独立的液滴, 每个液滴作为独立反应单元。这些独立反应单元在相同的条件下进行 PCR 扩增, 使用荧光标记的探针特异性识别目标序列, 从而将液滴分为阳性(含目标序列)和阴性(不含目标序列)。基于泊松分布原理, 通过阳性液滴比例计算目标序列的浓度和绝对数目。ddPCR 技术具有极高的敏感性, 可以实现对相对较低浓度的样本进行绝对定量, 如对 ctDNA 基因检出限可以低至 0.01% [15][16]。也有研究表明, 基于患者特异性体细胞突变的 ddPCR 能够高效检测和监测脑脊液中的 ctDNA, 其结果与疾病进展和临床结局呈正相关[17]。

3.3. 靶向高通量测序(Targeted Next-Generation Sequencing, tNGS)

tNGS 通过超多重 PCR 扩增或探针捕获技术, 富集样本中目标片段后进行高通量测序。多重 PCR 扩增法比探针捕获法成本更低且速度更快, 工作流程更简单, DNA 起始量要求更少, 但覆盖的靶病原体不如探针捕获法多。探针捕获的靶区范围更广, 使用随机打断的文库构建方式使文库片段多样性比多重 PCR 扩增法更高, 显著减少 PCR 冗余扩增导致的完全重复序列[18]。通过富集目标区域, tNGS 实现了更深的测序覆盖, 提高了突变检测的灵敏度, 并降低了整体测序成本[19]。tNGS 在基因组覆盖范围、分析深度与临床可行性之间达成了良好平衡, 在肿瘤的临床诊疗中得到越来越广泛的应用, 如 Barata 等人[20]发现在转移性前列腺癌患者中使用 tNGS 是可行的, 其能够检测到常见的基因组改变。

在临床应用中, 应结合 ddPCR、tNGS 与 LP-WGS 技术特性的不同来选择更为合适的方法。ddPCR 凭借其较高的灵敏度与精确定量能力, 特别适用于对已知特定突变(如点突变、融合基因、微缺失/扩增)进行高灵敏监测, 例如在治疗过程中动态追踪患者特异性的体细胞突变, 以评估残留病灶或早期复发风险。然而, 其局限性在于仅能检测预设的靶点, 无法发现新的或未知的基因组变异。相比之下, tNGS 通过目标区域富集, 能够实现数百个基因的同时检测, 覆盖单核苷酸变异、插入缺失和拷贝数变异等多种变异类型, 并因测序深度的显著提高而具备较高的突变检测灵敏度。因此, tNGS 主要适用于已知基因集合

内的系统性筛查, 如在髓母细胞瘤中检测与分子分型相关的驱动基因突变, 但其检测范围同样受限于预设的基因 Panel。对于更广泛的基因组探索, LP-WGS 在低测序深度下扫描全基因组, 主要识别染色体水平的拷贝数变异和大片段结构变异。该技术不依赖于预先设定的突变信息, 因而非常适合于探索未知基因组改变, 尤其在髓母细胞瘤等拷贝数驱动的肿瘤中, 可用于脑脊液 cfDNA 中肿瘤相关 CNV 的检测。但其对低频突变或小尺度变异的识别能力有限, 且结果解读通常依赖肿瘤分数的估计。

4. 细胞游离 DNA (cfDNA) 和循环肿瘤 DNA (ctDNA)

细胞释放 DNA, 然后在体液中循环, 此为 cfDNA。ctDNA 则是由肿瘤细胞释放到体液循环中的 DNA 片段, 属于 cfDNA 的一部分。在创伤、感染和癌症等病理条件下, 甚至在运动等其他生理条件下, 都能检测到 cfDNA 浓度的增加[21]。肿瘤患者的 cfDNA 分析可以揭示肿瘤基因组组成并且监测肿瘤的发展。对于颅外疾病患者, 血液 cfDNA 已经在不同的癌症类型中被检测到, 其应用于肿瘤的早筛、治疗预后及风险预测也被广泛研究[22]-[25]。在中枢神经系统肿瘤中, 有研究结果表明由于血脑屏障的存在, 患者血液中的 ctDNA 水平往往较低, 脑脊液 ctDNA 的检测更具有优势[26]-[28]。脑脊液中 ctDNA 的水平可能受肿瘤负荷、肿瘤进展以及肿瘤在解剖学上的位置, 特别是与脑脊液储存库的距离的影响[29]-[31]。

5. 脑脊液 ctDNA 在儿童髓母细胞瘤中的应用

5.1. 协助整合诊断与风险分层

MB 的诊断、预后及治疗靶点都依赖于肿瘤的分子特征, 但由于肿瘤的异质性, 检测到的局部肿瘤组织所提供的关于肿瘤分子特征的信息可能不太全面。初次诊断的 MB 患儿往往在手术切除前会采集脑脊液以完善脑脊液常规、细胞学等检查。Erin E. Crotty 等人[14]研究显示在初诊获得的脑脊液样本中, 通过 LP-WGS 检测 cfDNA 的拷贝数阳性率达 92%, 远高于传统脑脊液细胞学检查的 17%, 可显著提高早期诊断的准确性。Laura Escudero 等人[32]的研究表明脑脊液中的 ctDNA 能够重现肿瘤的基因组改变, 有助于分组和风险分层, 为诊断和预后提供有价值的信息。他们通过对肿瘤组织和脑脊液中的 ctDNA 进行全基因组测序, 发现在原始肿瘤样本中基因变异频率(VAF)大于 5%的突变中, 有 98.9% (88/89)的突变能在匹配的脑脊液 ctDNA 中检测到。更重要的是, 肿瘤的 VAF 与从脑脊液 ctDNA 中获得的 VAF 存在显著的相关性($R^2 = 0.57, 0.96, 0.53$ 和 0.87)。这一观察结果表明, 脑脊液 ctDNA 重现了原发肿瘤中存在的肿瘤内异质性。因此, 脑脊液 ctDNA 的分析可以提供有关髓母细胞瘤肿瘤亚克隆基因组结构的信息。Li Jia 等人[33]的研究认为 CSF ctDNA 可用于准确地阐明代表 MB 肿瘤原位的 DNA 甲基化图谱, 髓母细胞瘤脑脊液中的特征性 CpG 位点及其 DNA 甲基化情况能够反映髓母细胞瘤的特征, 并作为潜在的脑脊液生物标志物来提示髓母细胞瘤的存在。他们观察到, 特征性的 CpG 的 DNA 甲基化水平能够区分髓母细胞瘤的亚型。他们将他们的结果与已发表的 WGBS 数据集中识别的亚型特异性 CpG 进行比较, 确定了 1047 个 MB 亚型特异性 CpG 位点。接下来, 又在 1047 个 CpG 中选取了在 SHH 亚型中表现出最显著的亚型特异性 DNA 甲基化特征的 49 个 CpGs。这 49 个 CpG 位点的 DNA 甲基化水平在该研究的 MB 肿瘤和 CSF 中保持一致, 以及与已发表的 SHH MB 肿瘤数据一致, 但与正常小脑和其他 MB 肿瘤亚型明显不同。

临床上, MB 患儿的预后不仅是医疗团队制定诊疗方案的重要依据, 也备受患儿家属及社会各界的高度关注。对 MB 患儿诊断结果及预后的精准判断, 是制定有效治疗方案的基础; 而分子分型的应用, 不仅明确了患儿的危险度分层, 更推动了预后评估的精准化, 为实现患儿的个体化治疗提供了重要支撑。目前可以根据分子亚型来确定 MB 患儿的危险度分层及预后[2]。脑脊液液体活检可重现肿瘤的分子特征, 将肿瘤划分为正确的分子亚型和危险亚组, 并为预后提供重要信息。Li 等人[33]发现位于 C9orf3 内含子内的一个 CpG 位点的 DNA 甲基化状态与患者生存信息相关联, 该位点 DNA 甲基化水平高(>0.8)的患者

生存率显著低于该位点 DNA 甲基化水平低(≤ 0.8)的患者($P < 0.0001$), 表明 MB 脑脊液特征 CpG 位点的 DNA 甲基化状态可作为潜在的预后标志物, 用于预测 MB 患者的临床结局。Erin E. Crotty 等人[14]发现使用 LP-WGS 技术分析脑脊液 ctDNA 能够检测出髓母细胞瘤的关键遗传改变, 如等臂染色体 17、6 号染色体单体和 MYCN 扩增等, 还包括 TERT、CCND2、MDM2 和 CDK4 的扩增, 有助于分子分型的准确分型, 为个体化治疗提供依据。Laura Escudero 等人[32]根据脑脊液 ctDNA 全外显子测序(WES)分析, 发现在脑脊液 ctDNA 中鉴定出的基因组改变与肿瘤中存在的改变一致。他们检测到的关键分子改变包括但不限于 TP53 和 PTCH1 突变; MYCN 和 GLI2 扩增; SUFU 缺失和 17p 缺失。高风险的危险修饰因子包括残留病灶、转移性扩散、LCA 组织学或 MYCN 扩增。这些为髓母细胞瘤的分子诊断和风险分层提供了足够的信息。脑脊液 ctDNA 能够将 MB 正确分类为亚型和风险亚组, 并提供了有关预后的关键信息, 为辨别髓母细胞瘤的基因组特征提供了一种侵入性较小的替代方法。

MB 患儿脑脊液 ctDNA 分析有望成为一项较无创、伤害较小的新技术, 用于提供初次诊断时 MB 肿瘤的异质性及分子特征, 确定肿瘤的亚型及分子分型, 辅助风险分层, 以进一步指导治疗和预测患儿预后。

5.2. 治疗反应监测、微小残余病灶(MRD)评估与复发预警

及时评估治疗反应及监测肿瘤的动态变化, 能推动个性化精准医疗的实施, 通过快速调整治疗方案, 最终实现更好的治疗效果[34]。手术切除肿瘤后, 化疗和放疗都能提供额外的治疗效果, 但它们也存在长期损伤的风险。脑脊液 ctDNA 量的个体差异往往与肿瘤的发展相关[35]。在临床上借助 CSF ctDNA 监测治疗反应主要是观察其降低或升高情况。若治疗期间患儿脑脊液中 ctDNA 的增加可能提示肿瘤转移进展, 而 ctDNA 的减少则表明治疗有良好反应。若治疗后 ctDNA 无下降提示患儿对治疗无应答, 而先下降后上升则表明肿瘤存在抗性发展[34][36]。Kojic 等人[17]的研究也证实了这一点, 他们研发了一种个性化的体细胞突变数字 PCR 检测方法, 结果显示该方法在 ctDNA 的检测与动态监测中表现出优异的特异性、敏感性及检测效率; 在多数患者中, ctDNA 水平的变化与疾病进展及临床预后呈现显著正相关。通过系列监测患儿脑脊液的 ctDNA, 能够识别微小残余病灶及肿瘤的进展, 这将给临床医生们提供一个难得的机会来识别治疗反应不佳的患者, 以便他们为患儿提供额外的、强化的和/或实验性的治疗方案, 从而减少疾病进展带来的风险[37]。ctDNA 分析便于治疗效果的实时评估和治疗后的监测, 显著提高了患者的生活质量[11]。

微小残余病灶(minimal residual disease, MRD)指的是肿瘤患者经过系统治疗后体内残留的少量肿瘤细胞, 它是 MB 患者复发的主要原因。评估 MRD 是肿瘤管理的关键点, 动态监测 MRD 能够避免过度治疗或及时强化干预。脑脊液 ctDNA 分析可以作为一项监测 MRD 的工具。Liu 等人[37]利用低覆盖度全基因组测序, 研究了 CSF 来源的 ctDNA 中与肿瘤相关的拷贝数变异(CNVs)作为 MRD 的替代。他们发现 85% 的转移性患者和 54% 的局限性患者在手术后辅助治疗前(基线时)检测到 MRD。随着治疗的进行, MRD 阳性患者的数量逐渐减少, 但持续存在 MRD 的患者疾病进展的风险显著更高。在复发前获得影像学完全缓解的 32 例患儿中, 16 例(50%)患儿至少在影像学和/或细胞学检查提示疾病进展前 3 个月就已经检测到了 MRD。因此 ctDNA 可以作为 MRD 的替代标志物, 且其比 MRI 或 CSF 细胞学可以更早发现肿瘤进展。

肿瘤复发往往是 MB 患儿死亡的主要原因, 合理、有效地监测肿瘤进展或是在患儿出现临床表现前发现肿瘤复发就显得格外重要。肿瘤会随时间推移而演变, 这可能导致原有耐药克隆的扩增或新耐药突变的获得[38]。因此, 复发时肿瘤的基因组特征可能与初次发病时不同, 但复发时的治疗方案通常仅基于初次获取的肿瘤组织的特征[39][40], 有可能导致治疗效果不佳。Li 等人[33]认为脑脊液 ctDNA 中的 DNA 甲基化和羟甲基化特征可以作为有价值的表观遗传标记来指导 MB 患者的临床管理, 他们发现不同疾病

状态下(如诊断时、治疗期间和复发前)采集的脑脊液中髓母细胞瘤脑脊液特征性 CpG 位点的 DNA 甲基化水平存在动态变化,可以用来反映肿瘤的治疗反应和复发。Crotty 等人[14]的研究证实使用 LP-WGS 分析患儿脑脊液 cfDNA 可以检测到先前未在相应的原发肿瘤标本中发现的额外畸变,提供肿瘤异质性或 ctDNA 图谱随时间演变更全面的信息,为早期干预提供时间窗口。Liu 等人[37]的一项前瞻性研究中共纳入 134 例新诊断为髓母细胞瘤的患儿,结果提示 ctDNA 的拷贝数变异(CNVs)可以作为 MRD 的替代标志物。他们发现在 12 例影像学和/或细胞学检查提示肿瘤复发的患儿中,所有获取的脑脊液样本($n = 27$)均呈现 MRD 阳性。观察到有疾病进展的患儿中,在 3 个月内采集的脑脊液样本 24/25 例为 MRD 阳性。在没有观察到疾病进展的患儿中,基线时收集的脑脊液样本中 193/209 份(92%)为 MRD 阴性。因此,可以认为 MRD 阳性提示患儿可能存在疾病进展的风险,能够为临床医生制定后续治疗策略时提供指导依据。他们还发现在肿瘤复发时普遍会出现 10 号染色体短臂的丢失,通过 cfDNA 分析能够早期检测到在复发时占主导地位的肿瘤克隆。

综上,相较于传统影像学检查或脑脊液细胞学检查,脑脊液 ctDNA 的分析能更早、更灵敏地捕捉肿瘤分子层面变化,评估患儿的治疗反应,为及时调整治疗方案提供依据。LP-WGS 等技术分析脑脊液 ctDNA 可以应用于 MRD 的监测和预警肿瘤的复发;脑脊液 ctDNA 能够在无需获取复发肿瘤活检样本的情况下提供其分子特征信息,使得一线医生能够根据复发肿瘤的特征及时调整治疗方案。

6. 小结

综上,脑脊液液体活检作为一种无创、动态的检测技术,在儿童髓母细胞瘤(MB)诊疗领域展现出重要的应用价值与临床潜力。液体活检有望成为非侵入性监测儿童髓母细胞瘤的重要工具,ctDNA 中特定基因突变的检测能够实现肿瘤的亚组分类和风险分层,有助于为患儿制定个性化治疗方案。从诊断层面而言,其能够精准捕捉 MB 肿瘤特异性分子变异,可补充传统病理诊断的不足,为 MB 的精准分型与早期诊断提供可靠依据;在病情监测方面,脑脊液 ctDNA 能够实时反映肿瘤负荷变化,有效监测治疗过程中肿瘤的消退、残留或复发情况,克服了传统影像学检查在微小病灶识别上的局限性,为临床及时调整治疗方案提供关键参考;在预后预测中,其检测到的分子变异特征与患儿复发风险、生存结局密切相关,可作为评估 MB 患儿预后的重要分子标志物,有助于临床实现个体化的预后管理。未来可开展前瞻性临床研究,通过在设计好的时间点(如术前、辅助治疗前、辅助化疗中、随访时)系统、规范采集脑脊液,整合初筛、个体化监测与基因组探索的多层次技术,有望建立以脑脊液 ctDNA 为核心的髓母细胞瘤分子监测与疗效评估新模式,为未来临床采用液态活检作为终点奠定证据基础,最终实现儿童髓母细胞瘤的精准化管理与个体化治疗。

然而,脑脊液 ctDNA 液体活检在儿童 MB 诊疗中的应用仍面临诸多挑战与待解决的问题。一方面,当前相关研究多处于探索阶段,样本量相对有限,检测技术的标准化程度不足,不同检测平台、检测方法间的结果一致性仍需进一步验证;另一方面,脑脊液 ctDNA 的检出率受肿瘤分期、肿瘤负荷、治疗阶段等多种因素影响,在部分早期 MB 患儿或治疗后肿瘤负荷极低的患儿中,仍存在检出率较低的问题,其临床应用的敏感性与特异性有待进一步提升。未来,随着分子生物学技术的不断进步,以及多中心、大样本临床研究的深入开展,脑脊液 ctDNA 液体活检技术有望在检测灵敏度、特异性及标准化方面取得突破,成为儿童 MB 诊疗体系中的重要组成部分,在进一步优化诊疗策略、降低患儿复发风险、改善患儿预后及生活质量中发挥关键作用。

参考文献

- [1] Pak-Yin Liu, A., Moreira, D.C., Sun, C., Krull, L., Gao, Y., Yang, B., *et al.* (2020) Challenges and Opportunities for

- Managing Pediatric Central Nervous System Tumors in China. *Pediatric Investigation*, **4**, 211-217. <https://doi.org/10.1002/ped4.12212>
- [2] 儿童髓母细胞瘤诊疗规范(2021 年版) [J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(7): 581-584.
 - [3] Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., *et al.* (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Acta Neuropathologica*, **131**, 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
 - [4] Schwalbe, E.C., Lindsey, J.C., Nakjang, S., Crosier, S., Smith, A.J., Hicks, D., *et al.* (2017) Novel Molecular Subgroups for Clinical Classification and Outcome Prediction in Childhood Medulloblastoma: A Cohort Study. *The Lancet Oncology*, **18**, 958-971. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30243-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30243-7)
 - [5] Pytel, P. and Lukas, R.V. (2009) Update on Diagnostic Practice: Tumors of the Nervous System. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **133**, 1062-1077. <https://doi.org/10.5858/133.7.1062>
 - [6] 张洁洁, 牛春艳, 董莲华, 等. 循环肿瘤 DNA 的检测技术及在癌症诊疗中的应用价值[J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(2): 345-354.
 - [7] Walt, F. (1939) A Medulloblastoma in an Infant with Abnormal Cells in the Cerebrospinal Fluid. *Archives of Disease in Childhood*, **14**, 84-86. <https://doi.org/10.1136/adc.14.77.84>
 - [8] Arthur, C., Jylhä, C., de Ståhl, T.D., Shamikh, A., Sandgren, J., Rosenquist, R., *et al.* (2023) Simultaneous Ultra-Sensitive Detection of Structural and Single Nucleotide Variants Using Multiplex Droplet Digital PCR in Liquid Biopsies from Children with Medulloblastoma. *Cancers*, **15**, Article 1972. <https://doi.org/10.3390/cancers15071972>
 - [9] Miralbell, R., Bieri, S., Huguenin, P., Feldges, A., Morin, A.M., Garcia, E., *et al.* (1999) Prognostic Value of Cerebrospinal Fluid Cytology in Pediatric Medulloblastoma. *Annals of Oncology*, **10**, 239-242. <https://doi.org/10.1023/a:1008363422189>
 - [10] Escudero, L., Martínez-Ricarte, F. and Seoane, J. (2021) CtDNA-Based Liquid Biopsy of Cerebrospinal Fluid in Brain Cancer. *Cancers*, **13**, Article 1989. <https://doi.org/10.3390/cancers13091989>
 - [11] Pagès, M., Rotem, D., Gydush, G., Reed, S., Rhoades, J., Ha, G., *et al.* (2022) Liquid Biopsy Detection of Genomic Alterations in Pediatric Brain Tumors from Cell-Free DNA in Peripheral Blood, CSF, and Urine. *Neuro-Oncology*, **24**, 1352-1363. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab299>
 - [12] O'Halloran, K., Christodoulou, E., Paulson, V.A., Cole, B.L., Margol, A.S., Biegel, J.A., *et al.* (2025) Low-Pass Whole Genome Sequencing of Cell-Free DNA from Cerebrospinal Fluid: A Focus on Pediatric Central Nervous System Tumors. *Clinical Chemistry*, **71**, 87-96. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvae140>
 - [13] Adalsteinsson, V.A., Ha, G., Freeman, S.S., Choudhury, A.D., Stover, D.G., Parsons, H.A., *et al.* (2017) Scalable Whole-Exome Sequencing of Cell-Free DNA Reveals High Concordance with Metastatic Tumors. *Nature Communications*, **8**, Article No. 1324. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00965-y>
 - [14] Crotty, E.E., Paulson, V.A., Ronsley, R., Vitanza, N.A., Lee, A., Hauptman, J., *et al.* (2024) Cerebrospinal Fluid Liquid Biopsy by Low-Pass Whole Genome Sequencing for Clinical Disease Monitoring in Pediatric Embryonal Tumors. *Neuro-Oncology Advances*, **6**, vdae126. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdae126>
 - [15] Dong, L., Wang, X., Wang, S., Du, M., Niu, C., Yang, J., *et al.* (2020) Interlaboratory Assessment of Droplet Digital PCR for Quantification of BRAF V600E Mutation Using a Novel DNA Reference Material. *Talanta*, **207**, Article 120293. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120293>
 - [16] Zhukova, N., Ramaswamy, V., Remke, M., Pfaff, E., Shih, D.J.H., Martin, D.C., *et al.* (2013) Subgroup-Specific Prognostic Implications of TP53 Mutation in Medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 2927-2935. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.48.5052>
 - [17] Kojic, M., Maybury, M.K., Waddell, N., Koufariotis, L.T., Addala, V., Millar, A., *et al.* (2023) Efficient Detection and Monitoring of Pediatric Brain Malignancies with Liquid Biopsy Based on Patient-Specific Somatic Mutation Screening. *Neuro-Oncology*, **25**, 1507-1517. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad032>
 - [18] Pei, X.M., Yeung, M.H.Y., Wong, A.N.N., Tsang, H.F., Yu, A.C.S., Yim, A.K.Y., *et al.* (2023) Targeted Sequencing Approach and Its Clinical Applications for the Molecular Diagnosis of Human Diseases. *Cells*, **12**, Article 493. <https://doi.org/10.3390/cells12030493>
 - [19] Zheng, Y., Chen, X., Chen, Q. and Cao, H. (2024) Comparison of Targeted Next-Generation Sequencing and Metagenomic Next-Generation Sequencing in the Identification of Pathogens in Pneumonia after Congenital Heart Surgery: A Comparative Diagnostic Accuracy Study. *Italian Journal of Pediatrics*, **50**, Article No. 174. <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01749-z>
 - [20] Barata, P.C., Mendiratta, P., Heald, B., Klek, S., Grivas, P., Sohail, D.P.S., *et al.* (2018) Targeted Next-Generation Sequencing in Men with Metastatic Prostate Cancer: A Pilot Study. *Targeted Oncology*, **13**, 495-500. <https://doi.org/10.1007/s11523-018-0576-z>

- [21] Crigna, A.T., Samec, M., Koklesova, L., Liskova, A., Giordano, F.A., Kubatka, P., *et al.* (2020) Cell-Free Nucleic Acid Patterns in Disease Prediction and Monitoring—Hype or Hope? *EPMA Journal*, **11**, 603-627. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00226-x>
- [22] Wang, S., Meng, F., Li, M., Bao, H., Chen, X., Zhu, M., *et al.* (2023) Multidimensional Cell-Free DNA Fragmentomic Assay for Detection of Early-Stage Lung Cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **207**, 1203-1213. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2019oc>
- [23] Bao, H., Wang, Z., Ma, X., Guo, W., Zhang, X., Tang, W., *et al.* (2022) Letter to the Editor: An Ultra-Sensitive Assay Using Cell-Free DNA Fragmentomics for Multi-Cancer Early Detection. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01594-w>
- [24] Wang, Y., Fan, X., Bao, H., Xia, F., Wan, J., Shen, L., *et al.* (2023) Utility of Circulating Free DNA Fragmentomics in the Prediction of Pathological Response after Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Clinical Chemistry*, **69**, 88-99. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvac173>
- [25] Fan, R., Chen, L., Zhao, S., Yang, H., Li, Z., Qian, Y., *et al.* (2023) Novel, High Accuracy Models for Hepatocellular Carcinoma Prediction Based on Longitudinal Data and Cell-Free DNA Signatures. *Journal of Hepatology*, **79**, 933-944. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.039>
- [26] Diehl, F., Schmidt, K., Choti, M.A., Romans, K., Goodman, S., Li, M., *et al.* (2008) Circulating Mutant DNA to Assess Tumor Dynamics. *Nature Medicine*, **14**, 985-990. <https://doi.org/10.1038/nm.1789>
- [27] Schiavon, G., Hrebien, S., Garcia-Murillas, I., Cutts, R.J., Pearson, A., Tarazona, N., *et al.* (2015) Analysis of *esr1* Mutation in Circulating Tumor DNA Demonstrates Evolution during Therapy for Metastatic Breast Cancer. *Science Translational Medicine*, **7**, 313ra182. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac7551>
- [28] Sun, Y., Li, M., Ren, S., Liu, Y., Zhang, J., Li, S., *et al.* (2021) Exploring Genetic Alterations in Circulating Tumor DNA from Cerebrospinal Fluid of Pediatric Medulloblastoma. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 5638. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85178-6>
- [29] Wang, Y., Springer, S., Zhang, M., McMahon, K.W., Kinde, I., Dobbyn, L., *et al.* (2015) Detection of Tumor-Derived DNA in Cerebrospinal Fluid of Patients with Primary Tumors of the Brain and Spinal Cord. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **112**, 9704-9709. <https://doi.org/10.1073/pnas.1511694112>
- [30] Martínez-Ricarte, F., Mayor, R., Martínez-Sáez, E., *et al.* (2018) Molecular Diagnosis of Diffuse Gliomas through Sequencing of Cell-Free Circulating Tumour DNA from Cerebrospinal Fluid. *Clinical Cancer Research*, **24**, 2812-2819. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3800>
- [31] Miller, A.M., Shah, R.H., Pentsova, E.I., Pourmaleki, M., Briggs, S., Distefano, N., *et al.* (2019) Tracking Tumour Evolution in Glioma through Liquid Biopsies of Cerebrospinal Fluid. *Nature*, **565**, 654-658. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0882-3>
- [32] Escudero, L., Llort, A., Arias, A., Diaz-Navarro, A., Martínez-Ricarte, F., Rubio-Perez, C., *et al.* (2020) Circulating Tumour DNA from the Cerebrospinal Fluid Allows the Characterisation and Monitoring of Medulloblastoma. *Nature Communications*, **11**, Article No. 5376. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19175-0>
- [33] Li, J., Zhao, S., Lee, M., Yin, Y., Li, J., Zhou, Y., *et al.* (2020) Reliable Tumor Detection by Whole-Genome Methylation Sequencing of Cell-Free DNA in Cerebrospinal Fluid of Pediatric Medulloblastoma. *Science Advances*, **6**, eabb5427. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb5427>
- [34] Eibl, R.H. and Schneemann, M. (2022) Liquid Biopsy for Monitoring Medulloblastoma. *Extracellular Vesicles and Circulating Nucleic Acids*, **3**, 263-74. <https://doi.org/10.20517/evcna.2022.36>
- [35] Eibl, R.H. and Schneemann, M. (2021) Liquid Biopsy and Primary Brain Tumors. *Cancers*, **13**, Article 5429. <https://doi.org/10.3390/cancers13215429>
- [36] An, Y., Fan, F., Jiang, X. and Sun, K. (2021) Recent Advances in Liquid Biopsy of Brain Cancers. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article ID: 720270. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.720270>
- [37] Liu, A.P.Y., Smith, K.S., Kumar, R., Paul, L., Bihannic, L., Lin, T., *et al.* (2021) Serial Assessment of Measurable Residual Disease in Medulloblastoma Liquid Biopsies. *Cancer Cell*, **39**, 1519-1530.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.09.012>
- [38] Dagogo-Jack, I. and Shaw, A.T. (2018) Tumour Heterogeneity and Resistance to Cancer Therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 81-94. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.166>
- [39] Brastianos, P.K., Carter, S.L., Santagata, S., Cahill, D.P., Taylor-Weiner, A., Jones, R.T., *et al.* (2015) Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. *Cancer Discovery*, **5**, 1164-1177. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-0369>
- [40] Johnson, B.E., Mazar, T., Hong, C., Barnes, M., Aihara, K., McLean, C.Y., *et al.* (2014) Mutational Analysis Reveals the Origin and Therapy-Driven Evolution of Recurrent Glioma. *Science*, **343**, 189-193. <https://doi.org/10.1126/science.1239947>