

基于分子分型的髓母细胞瘤复发相关影响因素分析

刘海龙 田雨 王嘉义 李亚农 冯谨 李春德 姜涛 邱晓光

【摘要】 目的 分析基于分子分型的髓母细胞瘤复发率并筛查其相关危险因素。方法 纳入 2011 年 3 月至 2013 年 11 月首都医科大学附属北京天坛医院收治并经术后病理证实的 67 例髓母细胞瘤患者,均行 MRI 检查(包括肿瘤部位、肿瘤浸润程度、肿瘤播散、肿瘤分期、手术切除程度)以及病理学检查(包括组织学分型和分子分型),记录复发率。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,采用单因素和多因素 Cox 回归分析筛查髓母细胞瘤复发相关危险因素。结果 共 67 例髓母细胞瘤患者,总生存率为 71.64%(48/67),无进展生存率为 67.16%(45/67)、复发率为 32.84%(22/67),病死率为 28.36%(19/67),其中复发组病死率显著高于未复发组[81.82%(18/22)对 2.22%(1/45); $\chi^2 = 46.078, P = 0.000$]。Kaplan-Meier 生存曲线显示,外侧型患者中位生存期短于中央型(18 个月对 51 个月, $P = 0.000$),大细胞型/间变性患者中位生存期短于经典型、促纤维增生/结节型、广泛结节型(10 个月对 50、44 和 31 个月, $P = 0.000$),SHH 活化型患者中位生存期短于 WNT 活化型、3 组型、4 组型(19 个月对 32、33 和 57 个月, $P = 0.003$),复发患者中位生存期短于未复发患者(19 个月对 60 个月, $P = 0.000$)。多因素 Cox 回归分析显示,外侧型($RR = 3.514, 95\%CI: 1.262 \sim 9.781; P = 0.016$)、大细胞型/间变性($RR = 6.452, 95\%CI: 1.320 \sim 31.537; P = 0.021$)和 3 组型($RR = 4.289, 95\%CI: 1.359 \sim 13.533; P = 0.013$)是髓母细胞瘤复发的危险因素。结论 外侧型、大细胞型/间变性组织学亚型、SHH 型分子亚型和复发性髓母细胞瘤的生存期更短,且外侧型、大细胞型/间变性组织学亚型和 3 组型分子亚型髓母细胞瘤更易复发。

【关键词】 髓母细胞瘤; 生物标记,肿瘤; 肿瘤复发,局部; 存活率分析; 危险因素; 回归分析

Analysis of risk factors of medulloblastoma recurrence based on the molecular subgroups

LIU Hai-long¹, TIAN Yu², WANG Jia-yi¹, LI Ya-nong¹, FENG Jin¹, LI Chun-de³, JIANG Tao³, QIU Xiao-guang¹

¹Department of Radiotherapy, ³Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

²School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding authors: QIU Xiao-guang (Email: qiuxiaoguang@bjth.org);

JIANG Tao (Email: doctorjiangtt@163.com)

【Abstract】 Objective To investigate the recurrence rate and risk factors for the patients with medulloblastoma based on the molecular subgroups. **Methods** A retrospective study was conducted for the clinicopathological data of 67 medulloblastoma patients who were admitted in Department of Radiotherapy and Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from March 2011 to November 2013. All the cases received the MRI examinations to identify the location, aggressiveness, dissemination, stage and resection as well as the histological and molecular pathology in order to analyze the recurrence rate. The Kaplan-Meier survival curve and Cox regression were performed to detect the risk factors for medulloblastoma recurrences. Based on the recurrence, this cohort of samples were divided into recurrence group ($n = 22$) and non-recurrence group ($n = 45$). **Results** Among the patients, the overall survival rate was 71.64% (48/67), the progression-free survival rate was 67.16% (45/67), the recurrence rate

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.12.011

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81902975);首都卫生发展科研专项(项目编号:2020-2-1072)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院放射治疗科(刘海龙、王嘉义、李亚农、冯谨、邱晓光),神经外科(李春德、姜涛);100069 北京,首都医科大学公共卫生学院(田雨)

通讯作者:邱晓光,Email:qiuxiaoguang@bjth.org;姜涛,Email:doctorjiangtt@163.com

was 32.84% (22/67), and the fatality rate was 28.36% (19/67). The fatality rate in the recurrence group was significantly higher than that in the non-recurrence group [81.82% (18/22) vs. 2.22% (1/45); $\chi^2 = 46.078$, $P = 0.000$]. The Kaplan-Meier survival curves showed that patients with lateral medulloblastoma have a shorter median survival time than those with middle medulloblastoma (18 months vs. 51 months, $P = 0.000$), patients with large cell/anaplastic medulloblastoma suffered from a poorer median survival time compared with the classic medulloblastoma, desmoplastic/nodular medulloblastoma and medulloblastoma with extensive nodularity (10 months vs. 50, 44 and 31 months; $P = 0.000$), median survival time of patients with SHH-activated subtype was shorter than that of patients with the other three subgroups (19 months vs. 32, 33 and 57 months; $P = 0.003$), and median survival time of patients with recurrence was shorter than that of patients with non-recurrence (19 months vs. 60 months, $P = 0.000$). The Cox regression analysis showed that lateral medulloblastoma ($RR = 3.514$, 95%CI: 1.262–9.781; $P = 0.016$), large cell/anaplastic medulloblastoma ($RR = 6.452$, 95%CI: 1.320–31.537; $P = 0.021$) and Group 3 ($RR = 4.289$, 95%CI: 1.359–13.533; $P = 0.013$) subtype were the risk factors for medulloblastoma recurrence. **Conclusions** Patients with lateral medulloblastoma, large cell/anaplastic medulloblastoma and SHH-activated subtype suffered from a poorer survival. Patients with lateral, large cell/anaplastic medulloblastoma and Group 3 subtype were prone to recurrence.

【Key words】 Medulloblastoma; Biomarkers, tumor; Neoplasm recurrence, local; Survival analysis; Risk factors; Regression analysis

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81902975) and Beijing Municipal Bureau of Health (No. 2020–2–1072).

Conflicts of interest: none declared

髓母细胞瘤是儿童最常见的中枢神经系统恶性肿瘤,占儿童颅内肿瘤 30%,起源于神经上皮组织^[1],其发病率为 1.5/10 万~2/10 万,男女比例为 (1.5~2):1,高峰发病年龄为 5~7 岁,接受外科手术辅以术后放化疗的患儿 5 年无进展生存率可达 55%~70%^[2-3]。我国每年新发髓母细胞瘤 6000~7000 例,是严重威胁儿童生命的中枢神经系统占位性疾病^[4]。目前关于髓母细胞瘤复发的相关影响因素存在诸多争议,国内相关研究较少。首都医科大学附属北京天坛医院回顾分析近年收治的 67 例经病理证实的髓母细胞瘤患者的临床资料,总结髓母细胞瘤复发率并筛查相关危险因素,以为临床指导治疗和预测患儿预后提供重要参考。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入与排除标准 (1) 头部 MRI 提示第四脑室或小脑占位性病变。(2) 均行颅后窝占位性病变切除术,并经术后病理学检查证实为髓母细胞瘤。(3) 排除幕上占位性病变、术后病理分型不明或术后失访患者。(4) 所有患儿及其家属均对手术方案和检查项目知情并签署知情同意书。

2. 一般资料 选择 2011 年 3 月至 2013 年 11 月在我院神经外科和放射治疗科诊断与治疗的髓母

细胞瘤患者共 67 例,行颅后窝肿瘤切除术,并经术后病理证实诊断,其中,男性 41 例,女性 26 例;年龄 2~57 岁,中位年龄 8(6,13) 岁。

二、研究方法

1. 影像学检查 分别于术前 1 周和术后 72 h 行头部和脊柱 MRI 检查,记录肿瘤部位、肿瘤浸润程度、肿瘤播散、肿瘤分期、手术切除程度等。(1) 肿瘤部位:分为中央型和外侧型,以颅后窝中线为中心,肿瘤中心位于颅后窝中线两侧各 1 cm 内为中央型,余为外侧型^[5]。(2) 肿瘤浸润程度:存在明确的第四脑室底部浸润。(3) 肿瘤播散:复查全脑全脊髓 MRI 显示新发肿瘤灶。(4) 肿瘤分期:采用 Chang 氏分期系统^[6],无蛛网膜下腔转移证据为 M0 期,脑脊液细胞学检查可见肿瘤细胞为 M1 期,蛛网膜下腔、侧脑室和(或)第三脑室可见结节性转移灶为 M2 期,脊髓蛛网膜下腔可见结节性转移灶为 M3 期,转移至神经系统以外为 M4 期。(5) 手术切除程度:术后 1 周内复查 MRI 增强扫描,残留病灶 $\geq 1.50 \text{ cm}^2$ 定义为肿瘤残留。

2. 病理学检查 术后均行组织病理学检查,参照 2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版^[7],根据组织学定义将其分为经典型(CMB)、促纤维增生/结节型(DNMB)、广泛结节型(MBEN)、大细胞型/间变性(LC/AMB);所有肿瘤标本均行基因检

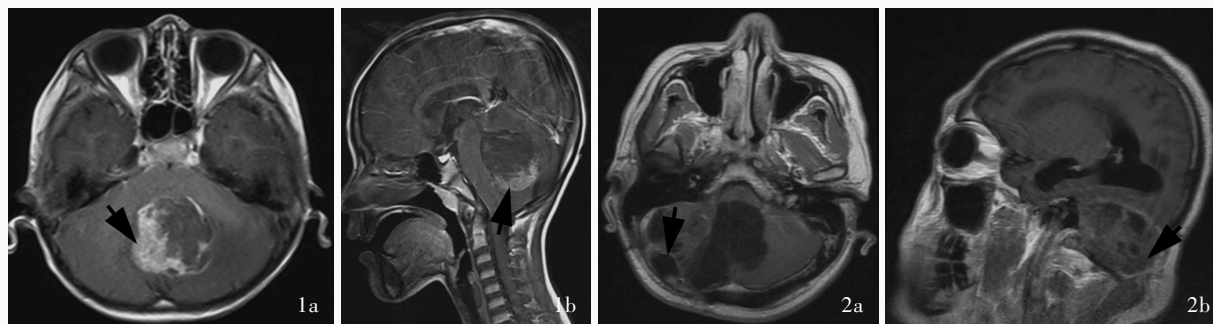


图 1 男性患儿, 11 岁, 临床诊断为第四脑室占位性病变, 行后正中入路占位性病变切除术, 术后经病理证实为髓母细胞瘤。术前头部增强 T_1 WI 显示, 肿瘤位于第四脑室内, 呈不均匀强化(箭头所示) 1a 横断面 1b 矢状位 **图 2** 男性患儿, 15 岁, 临床诊断为第四脑室占位性病变, 行后正中入路占位性病变切除术, 全切除肿瘤, 术后经病理证实为髓母细胞瘤。术后 3.50 年增强 T_1 WI 显示, 右侧小脑半球囊实性占位性病变, 呈不均匀强化, 提示肿瘤复发(箭头所示) 2a 横断面 2b 矢状位

Figure 1 An 11-year-old boy was diagnosed as the lesion located in the fourth ventricle, and underwent the tumor resection via posterior-middle approach. The pathological diagnosis was medulloblastoma. Preoperative head axial (Panel 1a) and sagittal (Panel 1b) enhanced T_1 WI showed the lesion was located in the fourth ventricle with heterogeneous enhancement (arrows indicate). **Figure 2** A 15-year-old boy was diagnosed as the lesion located in the fourth ventricle, and underwent the tumor resection via posterior-middle approach. The pathological diagnosis was medulloblastoma. Axial (Panel 2a) and sagittal (Panel 2b) enhanced T_1 WI 3.50 years after operation showed that solid-cystic lesion in the right hemisphere of cerebellum with heterogeneous enhancement (arrows indicate), which suggested tumor recurrence.

测, 并根据基因定义分为 WNT 活化型、SHH 活化型、3 组型、4 组型, 其中, WNT 活化型的标志性突变基因为 *CNTT1*, SHH 活化型的标志性突变基因为 *MYCN*、*Gli2* 和 *MATH1*, 3 组型的标志性突变基因为 *MYC*、*NRP3* 和 *OTX2*, 4 组型的标志性突变基因为 *MYCN*、*PRDM6* 和 *KDM6A*。

3. 肿瘤复发和预后判断 所有患者均采用电话随访, 包括术后并发症和治疗措施、辅助治疗方法、放化疗方案、肿瘤复发、病死率等。肿瘤复发指治疗期间或停止治疗后, 复查全脑全脊髓 MRI 显示新发肿瘤灶^[8]。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验。总生存率以病死为终点, 无进展生存率以手术切除肿瘤为起点、肿瘤复发为终点, 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 比较两组患者生存期。髓母细胞瘤复发相关危险因素的筛查采用单因素和多因素 Cox 回归分析 ($\alpha_{\lambda} = 0.05, \alpha_{\text{出}} = 0.05$)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组 67 例患者, 肿瘤部位为中央型 56 例 (83.58%), 外侧型 11 例 (16.42%); 27 例 (40.30%) 存

在第四脑室底部浸润(图 1); 16 例 (23.88%) 围手术期出现肿瘤播散(图 2); 肿瘤分期 M0 期 51 例 (76.12%), M1 ~ M4 期 16 例 (23.88%); 手术全切除 61 例 (91.04%), 未全切除 6 例 (8.96%)。术后病理学检查, 根据组织学分型经典型 45 例 (67.16%), 促纤维增生/结节型 14 例 (20.90%), 广泛结节型 3 例 (4.48%), 大细胞型/间变性 5 例 (7.46%); 根据基因检测分型分为 WNT 活化型 6 例 (8.96%), SHH 活化型 13 例 (19.40%), 3 组型 16 例 (23.88%) 以及 4 组型 32 例 (47.76%)。术后有 7 例 (10.45%) 并发缄默症, 6 例未予特殊处理, 1 例行高压氧治疗, 均恢复至术前状态; 62 例 (92.54%) 术后辅以放疗; 29 例 (43.28%) 术后辅以化疗。根据是否肿瘤复发分为复发组 (22 例) 和未复发组 (45 例), 两组一般资料、影像学 and 病理学资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

本组患者术后随访 13 ~ 61 个月, 中位时间为 34 个月。截至末次随访时 (2016 年 2 月), 48 例生存, 总生存率为 71.64% (48/67); 45 例无复发, 无进展生存率为 67.16% (45/67); 19 例死亡, 病死率为 28.36%, 复发组 18 例、未复发组 1 例, 复发组与未复发组病死率差异有统计学意义 [81.82% (18/22) 对 2.22% (1/45); $\chi^2 = 46.078, P = 0.000$]。

Kaplan-Meier 生存曲线显示, 根据肿瘤部位, 中央型患者中位生存期 51 个月, 外侧型患者为 18 个月, 组间差异有统计学意义 ($P = 0.000$, 图 3a); 根据

表 1 复发组与未复发组患者临床资料的比较
Table 1. The clinical information of medulloblastoma patients in recurrence group and non-recurrence group

观察指标	未复发组 (n=45)	复发组 (n=22)	χ^2 或 Z 值	P 值
性别[例(%)]			3.417	0.065
男性	31(68.89)	10(45.45)		
女性	14(31.11)	12(54.55)		
年龄[M(P_{25} , P_{75}), 岁]	8.00 (5.75, 17.00)	8.00 (5.50, 11.00)	0.389	0.702
年龄分组[例(%)]			—	1.000
≤3 岁	3(6.67)	2(9.09)		
>3 岁	42(93.33)	20(90.91)		
肿瘤部位[例(%)]			0.006	0.938
中央型	40(88.90)	16(72.70)		
外侧型	6(11.10)	5(27.30)		
第四脑室底部浸润[例(%)]	20(44.44)	7(31.82)	0.979	0.322
围手术期肿瘤播散[例(%)]	10(22.22)	6(27.27)	0.207	0.649
肿瘤分期[例(%)]			0.207	0.649
M0 期	35(77.78)	16(72.73)		
M1~M4 期	10(22.22)	6(27.27)		
肿瘤切除程度[例(%)]			—	0.655
全切除	40(88.89)	21(95.45)		
未全切除	5(11.11)	1(4.55)		
组织学分型[例(%)]			-0.845	0.398
经典型	31(68.89)	14(63.64)		
促纤维增生/结节型	11(24.44)	3(13.64)		
广泛结节型	2(4.44)	1(4.55)		
大细胞型/间变性	1(2.22)	4(18.18)		
分子分型[例(%)]			-1.919	0.055
WNT 活化型	4(8.89)	2(9.09)		
SHH 活化型	7(15.56)	6(27.27)		
3 组型	8(17.78)	8(36.36)		
4 组型	26(57.78)	6(27.27)		
术后并发缄默症[例(%)]	6(13.33)	1(4.55)	—	0.412
术后辅以放疗[例(%)]	42(93.33)	20(90.91)	—	1.000
术后辅以化疗[例(%)]	20(44.44)	9(40.91)	0.075	0.784

—, Fisher's exact probability, Fisher 确切概率法。Wilcoxon rank test for comparison of age, and χ^2 test for comparison of others, 年龄的比较行 Wilcoxon 秩和检验, 其余指标的比较行 χ^2 检验

组织学分型, 经典型患者中位生存期 50 个月, 促纤维增生/结节型为 44 个月, 广泛结节型为 31 个月, 大细胞型/间变性为 10 个月, 组间差异有统计学意义 ($P = 0.000$, 图 3b); 根据分子分型, WNT 活化型中位生存期 32 个月, SHH 活化型为 19 个月, 3 组型为 33 个月, 4 组型为 57 个月, 组间差异有统计学意义 ($P = 0.003$, 图 3c); 未复发患者中位生存期 60 个月, 复发患者为 19 个月, 组间差异有统计学意义 ($P =$

0.000, 图 3d)。

单因素 Cox 回归分析显示, 外侧型 ($P = 0.023$)、大细胞型/间变性 ($P = 0.000$)、SHH 活化型 ($P = 0.032$) 和 3 组型 ($P = 0.024$) 是髓母细胞瘤复发的相关危险因素 (表 2, 3)。根据单因素 Cox 回归分析结果, 将上述危险因素以及组织学分型和分子分型均纳入多因素 Cox 回归模型, 结果显示, 外侧型 ($RR = 3.514$, 95%CI: 1.262 ~ 9.781; $P = 0.016$)、大细胞型/间变性 ($RR = 6.452$, 95%CI: 1.320 ~ 31.537; $P = 0.021$) 和 3 组型 ($RR = 4.289$, 95%CI: 1.359 ~ 13.533; $P = 0.013$) 是髓母细胞瘤复发的危险因素 (表 4)。

讨 论

髓母细胞瘤起源于小脑原始神经外胚叶, 是儿童期最为常见的中枢神经系统恶性肿瘤^[9]。恶性程度高, 5 年生存率低, 是儿童癌症相关死亡的主要原因^[10]。尽管近年随着医学技术的革新, 患儿预后有所改善, 但治疗方法仍十分有限, 肿瘤呈浸润性生长, 邻近脑干, 手术全切除难度较大, 且肿瘤细胞极易沿软脑膜播散^[11]; 肿瘤对放射线和化疗药物耐受且血-脑屏障通透性较低, 大剂量放疗可造成患儿多系统不可逆性功能损害, 生活质量显著降低^[12]。2016 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版根据髓母细胞瘤遗传学特点和基因型, 分为 4 种分子分型, 即 WNT 活化型、SHH 活化型、3 组型和 4 组型^[13], 其中 SHH 活化型约占 1/3, 与 3 组型预后相近, 均较差^[14-15]。2021 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第五版将 3 组型和 4 组型合并为非 WNT/非 SHH 型^[16-19], 这是由于这两种亚型区分较困难, 且单细胞组学研究提示可能二者来源于同一种类型的不同时期或不同状态。

髓母细胞瘤的治疗方法主要为外科手术辅以术后放化疗^[20-21]。应在保护重要神经功能的前提下, 最大限度安全切除肿瘤, 并恢复正常脑脊液循环, 同时术后辅以放化疗。目前针对原发性髓母细胞瘤的治疗已达成共识并取得一定效果^[1], 但复发性髓母细胞瘤的治疗效果仍较差, 尚未形成标准治疗方案, 此类患儿生存期明显缩短^[22]。本研究截至末次随访时, 总生存率为 71.64% (48/67), 无进展生存率为 67.16% (45/67), 病死率为 28.36% (19/67), 其中复发组病死率显著高于未复发组 [81.82% (18/22) 对 2.22% (1/45); $\chi^2 = 46.078$, $P = 0.000$]。

Sabel 等^[23]对 338 例标危组髓母细胞瘤患者进

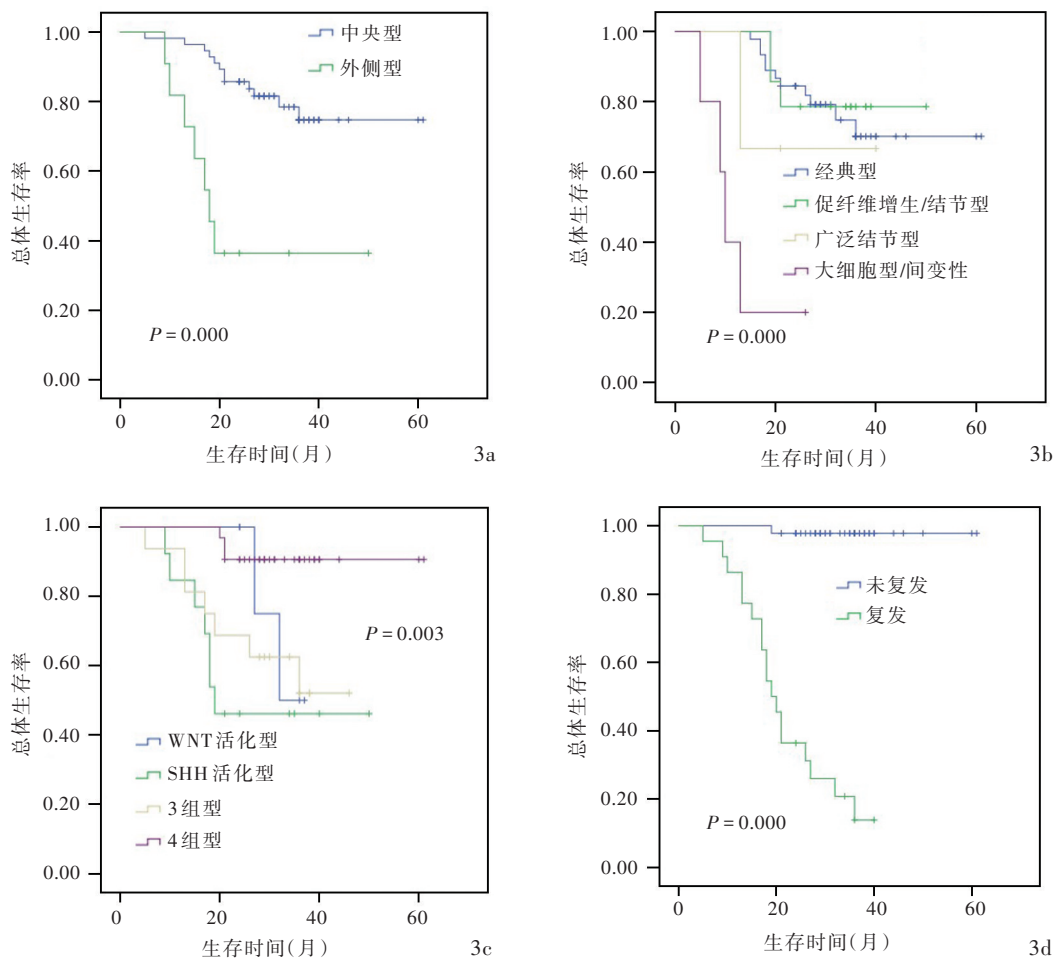


图3 Kaplan-Meier生存曲线所见 3a 外侧型患者中位生存期短于中央型($P=0.000$) 3b 大细胞型/间变性患者中位生存期短于经典型、促纤维增生/结节型和广泛结节型($P=0.000$) 3c SHH活化型患者中位生存期短于WNT活化型、3组型和4组型($P=0.003$) 3d 复发患者中位生存期短于未复发患者($P=0.000$)

Figure 3 Kaplan - Meier survival curves findings The median survival time of patients with lateral medulloblastoma was poorer than those with middle medulloblastoma ($P=0.000$, Panel 3a). The median survival time of patients with LC/AMB was poorer than those with other three histopathological subgroups ($P=0.000$, Panel 3b). The median survival time of patients with SHH subgroup was poorer than those with other three molecular subgroups ($P=0.003$, Panel 3c). The median survival of patients with recurrence of medulloblastoma was poorer than those without recurrence of medulloblastoma ($P=0.000$, Panel 3d).

行为期10年的随访,72例复发,复发率为21.30%,平均复发时间为32个月、中位复发时间为26个月。髓母细胞瘤是放射敏感性肿瘤,虽然全脑放射治疗(WBRT)可导致较严重的不良反应或远期并发症,但目前认为仍应坚持尽量完成全脑放射治疗^[24]。药物化疗亦是髓母细胞瘤治疗方案中必不可少的环节^[1]。本研究纳入67例髓母细胞瘤患儿,62例(92.54%)完成放射治疗,29例(43.28%)完成药物化疗。目前关于药物化疗在髓母细胞瘤治疗中的重要作用尚未获得充分重视,也是导致肿瘤复发的可能因素。本研究Kaplan-Meier生存曲线显示,外侧型患者中位生存期短于中央型(18个月对51个月,

$P=0.000$),外侧型、大细胞型/间变性患者中位生存期短于经典型、促纤维增生/结节型和广泛结节型(10个月对50、44和31个月, $P=0.000$),SHH活化型患者中位生存期短于WNT活化型、3组型和4组型(19个月对32、33和57个月, $P=0.003$),复发患者中位生存期短于未复发患者(19个月对60个月, $P=0.000$);进一步行单因素和多因素Cox回归分析显示,外侧型、大细胞型/间变性和3组型是髓母细胞瘤复发的危险因素。对于此类患者应在临床诊疗中高度重视,给予更积极的治疗措施。危险分层治疗是目前的主流治疗方案。

对于危险分层,Zeltzer等^[20]在Chang氏分期系

表 2 髓母细胞瘤复发相关危险因素变量赋值表

Table 2. Variable values of risk factors for medulloblastoma recurrence

变量	赋值			
	0	1	2	3
性别	男性	女性		
年龄	≤3 岁	>3 岁		
肿瘤部位	中央型	外侧型		
第四脑室底部浸润	无浸润	有浸润		
围手术期肿瘤播散	无播散	有播散		
肿瘤分期	M0 期	M1 ~ M4 期		
肿瘤切除程度	全切除	未全切除		
组织学分型	经典型	促纤维增生/结节型	广泛结节型	大细胞型/间变性
分子分型	4 组型	WNT 活化型	SHH 活化型	3 组型
术后并发缄默症	无	有		
术后辅以放疗	无	有		
术后辅以化疗	无	有		

表 3 髓母细胞瘤复发相关危险因素的单因素 Cox 回归分析

Table 3. The Cox regression analysis of risk factors for medulloblastoma recurrence

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>RR</i> 值	<i>RR</i> 95%CI
女性	0.756	0.429	3.110	0.078	2.129	0.919 ~ 4.931
年龄 > 3 岁	-0.156	0.742	0.044	0.833	0.855	0.200 ~ 3.661
外侧型	1.098	0.484	5.144	0.023	2.998	1.161 ~ 7.744
第四脑室底部浸润	-0.444	0.458	0.939	0.332	0.641	0.261 ~ 1.575
围手术期肿瘤播散	0.220	0.480	0.210	0.647	1.246	0.486 ~ 3.193
肿瘤分期 M1 ~ M4 期	0.330	0.444	0.552	0.457	1.391	0.583 ~ 3.321
肿瘤未全切除	-0.825	1.025	0.647	0.421	0.438	0.059 ~ 3.271
促纤维增生/结节型	-0.390	0.637	0.374	0.541	0.677	0.194 ~ 2.361
广泛结节型	0.267	1.040	0.066	0.798	1.306	0.170 ~ 10.016
大细胞型/间变性	2.205	0.591	13.928	0.000	9.073	2.849 ~ 28.890
WNT 活化型	0.651	0.820	0.631	0.427	1.917	0.384 ~ 9.563
SHH 活化型	1.243	0.580	4.597	0.032	3.467	1.113 ~ 10.803
3 组型	1.221	0.542	5.066	0.024	3.390	1.171 ~ 9.817
术后并发缄默症	-0.930	1.025	0.822	0.365	0.395	0.053 ~ 2.945
术后辅以放疗	0.142	0.372	0.146	0.703	1.152	0.556 ~ 2.389
术后辅以化疗	-0.128	0.434	0.087	0.769	0.880	0.376 ~ 2.061

表 4 髓母细胞瘤复发相关危险因素的多因素 Cox 回归分析

Table 4. Multivariate Cox regression analysis of risk factors for medulloblastoma recurrence

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>RR</i> 值	<i>RR</i> 95%CI
外侧型	1.257	0.522	5.789	0.016	3.514	1.262 ~ 9.781
促纤维增生/结节型	-0.895	0.685	1.704	0.192	0.409	0.107 ~ 1.566
广泛结节型	-0.933	1.295	0.519	0.471	0.393	0.031 ~ 4.976
大细胞型/间变性	1.864	0.810	5.303	0.021	6.452	1.320 ~ 31.537
WNT 活化型	0.580	0.864	0.451	0.502	1.786	0.329 ~ 9.704
SHH 活化型	1.651	1.095	2.275	0.131	5.212	0.610 ~ 44.545
3 组型	1.456	0.586	6.166	0.013	4.289	1.359 ~ 13.533

统的基础上结合患者年龄和肿瘤切除程度,提出新的临床分期:(1)根据是否发生蛛网膜下腔转移,伴蛛网膜下腔转移为高危组、不伴蛛网膜下腔转移为低危组。(2)根据患者年龄,<3岁为高危组、≥3岁为低危组。(3)根据术后肿瘤残留,术后肿瘤残留≥1.50 cm²为高危组、<1.50 cm²为低危组。Juraschka 和 Taylor^[25]通过整合临床信息、分子分型和主要分子事件,提出低危组、标危组、高危组和极高危组共 4 种最新危险分层,针对不同层级给予不同治疗措施是未来临床研究的重点。

综上所述,外侧型、大细胞型/间变性组织学亚型、SHH 型分子亚型和复发性髓母细胞瘤患者的生存期更短,并且外侧型、大细胞型/间变性组织学亚型和 3 组型分子亚型髓母细胞瘤更易复发,对于此类患者应予以高度关注和更积极的治疗措施。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Hovestadt V, Ayrault O, Swartling FJ, Robinson GW, Pfister SM, Northcott PA. Medulloblastomas revisited: biological and clinical insights from thousands of patients[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20:42-56.
- [2] Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, Remke M, Luu B, Gururangan S, McLendon RE, Bigner DD, Lipp ES, Perreault S, Cho YJ, Grant G, Kim SK, Lee JY, Rao AAN, Giannini C, Li KKW, Ng HK, Yao Y, Kumabe T, Tominaga T, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Low DCY, Seow WT, Chang KTE, Mora J, Pollack IF, Hamilton RL, Leary S, Moore AS, Ingram WJ, Hallahan AR, Jouvett A, Fèvre-Montange M, Vasiljevic A, Faure-Contier C, Shofuda T, Kagawa N, Hashimoto N, Jabado N, Weil AG, Gayden T, Wataya T, Shalaby T, Grotzer M, Zitterbart K, Sterba J, Kren L, Hortobágyi T, Klekner A, László B, Pócsa T, Hauser P, Schüller U, Jung S, Jang WY, French PJ, Kros JM, van Veelen MC, Massimi L, Leonard JR, Rubin JB, Vibhakar R, Chambless LB, Cooper MK, Thompson RC, Faria CC, Carvalho A, Nunes S, Pimentel J, Fan X, Muraszko KM, López-Aguilar E, Lyden D, Garzia L, Shih DJH, Kijima N, Schneider C, Adamski J, Northcott PA, Kool M, Jones DTW, Chan JA, Nikolic A, Garre ML, Van Meir EG, Osuka S, Olson JJ, Jahangiri A, Castro BA, Gupta N, Weiss WA, Moxon-Emre I, Mabbott DJ, Lassaletta A, Hawkins CE, Tabori U, Drake J, Kulkarni A, Dirks P, Rutka JT, Korshunov A, Pfister SM, Packer RJ, Ramaswamy V, Taylor MD. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17:484-495.
- [3] Ramaswamy V, Taylor MD. Medulloblastoma: from myth to molecular[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35:2355-2363.
- [4] Zhang ZY, Xu J, Ren Y, Li KK, Ng HK, Mao Y, Zhong P, Yao Y, Zhou LF. Medulloblastoma in China: clinicopathologic analyses of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups reveal different therapeutic responses to adjuvant chemotherapy[J]. *PLoS One*, 2014, 9:e99490.
- [5] Jiang T, Wang JM, Du J, Qiu XG, Li CD. Analysis of clinical prognosis and risk factors for children with medulloblastoma[J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2016, 32:338-343.[姜涛, 王军梅, 杜江, 邱晓光, 李春德. 儿童髓母细胞瘤的临床预后及危险因素分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32:338-343.]
- [6] Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas[J]. *Radiology*, 1969, 93:1351-1359.
- [7] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:803-820.
- [8] Johnston DL, Keene D, Strother D, Taneva M, Lafay-Cousin L, Fryer C, Scheinemann K, Carret AS, Fleming A, Afzal S, Wilson B, Bowes L, Zelcer S, Mpofu C, Silva M, Larouche V, Brossard J, Bouffet E. Survival following tumor recurrence in children with medulloblastoma [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40:e159-e163.
- [9] Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma [J]. *J Child Neurol*, 2016, 31:1341-1353.
- [10] Jiang T, Zhang Y, Wang J, Du J, Raynald, Qiu X, Wang Y, Li C. A retrospective study of progression-free and overall survival in pediatric medulloblastoma based on molecular subgroup classification: a single-institution experience [J]. *Front Neurol*, 2017, 8:198.
- [11] Partap S, Curran EK, Propp JM, Le GM, Sainani KL, Fisher PG. Medulloblastoma incidence has not changed over time: a CBTRUS study[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 31:970-971.
- [12] Schneider C, Ramaswamy V, Kulkarni AV, Rutka JT, Remke M, Tabori U, Hawkins C, Bouffet E, Taylor MD. Clinical implications of medulloblastoma subgroups: incidence of CSF diversion surgery [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2015, 15:236-242.
- [13] Garcia-Lopez J, Kumar R, Smith KS, Northcott PA. Deconstructing sonic hedgehog medulloblastoma: molecular subtypes, drivers, and beyond [J]. *Trends Genet*, 2021, 37:235-250.
- [14] Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, Mabbott DJ, Pomeroy SL, Clifford SC, Rutkowski S, Ellison DW, Malkin D, Taylor MD, Gajjar A, Pfister SM. Medulloblastoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5:11.
- [15] Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, Peacock J, Shih DJH, Luu B, Garzia L, Torchia J, Nor C, Morrissy AS, Agnihotri S, Thompson YY, Kuzan-Fischer CM, Farooq H, Isaev K, Daniels C, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Lee JY, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Vasiljevic A, Faure-Contier C, Jouvett A, Giannini C, Nageswara Rao AA, Li KKW, Ng HK, Eberhart CG, Pollack IF, Hamilton RL, Gillespie GY, Olson JM, Leary S, Weiss WA, Lach B, Chambless LB, Thompson RC, Cooper MK, Vibhakar R, Hauser P, van Veelen MC, Kros JM, French PJ, Ra YS, Kumabe T, López-Aguilar E, Zitterbart K, Sterba J, Finocchiaro G, Massimini M, Van Meir EG, Osuka S, Shofuda T, Klekner A, Zollo M, Leonard JR, Rubin JB, Jabado N, Albrecht S, Mora J, Van Meter TE, Jung S, Moore AS, Hallahan AR, Chan JA, Tirapelli DPC, Carlotti CG, Fouldi M, Pimentel J, Faria CC, Saad AG, Massimi L, Liau LM, Wheeler H, Nakamura H, Elbabaa SK, Perezpeña-Diazconti M, Chico Ponce de León F, Robinson S, Zapotocky M, Lassaletta A, Huang A, Hawkins CE, Tabori U, Bouffet E, Bartels U, Dirks PB, Rutka JT, Bader GD, Reimand J, Goldenberg A, Ramaswamy V, Taylor MD. Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31:737-754.
- [16] Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO

- classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:1231-1251.
- [17] Yang XJ, Yin HF, Li Z, Yu SZ. Chinese version of simplified table of 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition) and translational interpretations [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:746-750. [杨学军, 尹洪芳, 李智, 于士柱. 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)简表中译版及说明[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:746-750.]
- [18] Liu X, Chen HY, Zou WJ, Li GL. Interpretation on the diagnostic molecular parameters in the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition) [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:751-763. [刘幸, 陈慧媛, 邹婉婧, 李桂林. 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)分子诊断指标解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:751-763.]
- [19] Wang Y. Interpretation on embryonal tumors in the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition) [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:817-822. [汪洋. 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)胚胎性肿瘤解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:817-822.]
- [20] Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, Allen JC, Stevens KR, Stanley P, Li H, Wisoff JH, Geyer JR, McGuire-Cullen P, Stehbens JA, Shurin SB, Packer RJ. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17:832-845.
- [21] Khatua S, Song A, Citla Sridhar D, Mack SC. Childhood medulloblastoma: current therapies, emerging molecular landscape and newer therapeutic insights [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16:1045-1058.
- [22] Aref D, Croul S. Medulloblastoma: recurrence and metastasis [J]. *CNS Oncol*, 2013, 2:377-385.
- [23] Sabel M, Fleischhack G, Tippelt S, Gustafsson G, Doz F, Kortmann R, Massimino M, Navajas A, von Hoff K, Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Clifford SC, Pietsch T, Pizer B, Lannering B; SIOP-E Brain Tumour Group. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study [J]. *J Neurooncol*, 2016, 129:515-524.
- [24] Padovani L, Horan G, Ajithkumar T. Radiotherapy advances in paediatric medulloblastoma treatment [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31:171-181.
- [25] Juraschka K, Taylor MD. Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2019, 24:353-363.
- (收稿日期:2021-12-04)
(本文编辑:彭一帆)

《中国现代神经疾病杂志》关于谨防伪造微信采编中心的声明

《中国现代神经疾病杂志》编辑部近期发现伪造本刊微信采编中心的非法行为,微信号 1025282431,昵称麦芽糖,伪造《中国现代神经疾病杂志》采编中心。该微信号以核对作者信息为由,请我刊作者添加其为微信好友,借以窃取相关信息甚至索取审稿费和版面费等,此举对我刊及广大作者、读者造成严重不良影响。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今为止并未建立微信平台的采编中心,作者投稿的唯一途径是登录我刊官方网站 www.xdjb.org,进入“作者在线投稿”界面,按照操作提示提交稿件。稿件经外审通过后,需作者配合修改,达到发表要求后方可待编、排期和刊出,这一过程中编辑部人员与作者之间的联系均采用我刊公共邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)和公用电话[(022)59065611,59065612]。

若遇假冒我刊网站、伪造我刊采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事非法活动的个别网站或微信号,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。

《中国现代神经疾病杂志》关于谨防盗用编辑部名义的声明

近日,有作者举报不法分子盗用《中国现代神经疾病杂志》编辑部名义给作者发送邮件,让作者添加其微信好友,借以窃取相关信息甚至进行钱财诈骗。这种行为严重违反了国家《关于维护互联网安全的决定》等法律法规,严重损害了我刊编辑部和作者的利益。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今不曾以编辑个人名义请求添加作者微信好友,我刊使用网上采编系统进行稿件处理(www.xdjb.org),所有录用和缴费通知均由系统或公共邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)发出,请广大作者提高安全意识,以免上当受骗。

若遇假冒我刊网站、盗用编辑部名义、伪造采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事不法活动的个别网站、个人或微信号,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。