

基于改良分子危险分层髓母细胞瘤的综合诊断与治疗

刘海龙 冯朝阳 邱晓光

【摘要】 髓母细胞瘤是儿童最常见的中枢神经系统恶性肿瘤,目前以手术辅以放化疗为主要治疗手段。根据危险分层制定的术后精准、综合治疗方案,可有效避免低危组患儿的过度治疗,同时不遗漏高危组患儿的治疗需求。传统临床危险分层主要考虑年龄、临床分期和手术切除程度等,近年随着对髓母细胞瘤分子遗传事件研究的深入,逐渐将分子分型及主要分子遗传学特征纳入危险分层体系,初步形成改良分子危险分层,更有效甄别不同危险分层患儿并指导后续个体化治疗。本文拟综述髓母细胞瘤的病理学特征、基于临床特征的危险分层,以及整合临床和分子遗传学特征的改良分子危险分层,为后续综合诊断与治疗方案的制定提供依据。

【关键词】 髓母细胞瘤; 危险分层(非 *MeSH* 词); 病理学,分子; 化放疗; 综述

Comprehensive management of medulloblastoma based on revised molecular risk stratification

LIU Hai-long, FENG Zhao-yang, QIU Xiao-guang

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

Corresponding author: QIU Xiao-guang (Email: qiuxiaoguang@bjtth.org)

【Abstract】 Medulloblastoma is the most common malignant central nervous system tumor in children. The current treatment approach primarily consists of surgery combined with adjuvant radiotherapy and chemotherapy. Postoperative precision treatment plans based on risk stratification effectively prevent overtreatment in low-risk patients while addressing the therapeutic needs of high-risk groups. Traditional clinical risk stratification primarily considers factors such as age, clinical stage, and extent of surgical resection. In recent years, advances in understanding the key molecular markers of medulloblastoma have led to the integration of molecular subtypes and molecular and genetic characteristics into the risk stratification framework. It has resulted in the development of a revised molecular risk stratification system, which makes it possible to distinguish children in different risk groups more efficiently and guides subsequent precision treatment. This paper intends to summarize the pathological characteristics of medulloblastoma, risk stratification based on clinical features and the revised molecular risk stratification which integrates clinical and molecular genetic characteristics, so as to provide a guideline for the formulation of subsequent comprehensive diagnosis and treatment plans.

【Key words】 Medulloblastoma; Risk stratification (not in *MeSH*); Pathology, molecular; Chemoradiotherapy; Review

This study was supported by Science and Technology Innovation 2023-Youth Scientist Program for the "Brain Science and Brain-like Research" Major Project (No. 2022ZD0210100), the National Natural Science Foundation of China (No. 82273343), and Natural Science Foundation of Beijing for Distinguished Young Scholars (No. 24JQG011).

Conflicts of interest: none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.10.003

基金项目:科技创新 2030-"脑科学与类脑研究"重大项目青年科学家项目(项目编号:2022ZD0210100);国家自然科学基金资助项目(项目编号:82273343);北京市自然科学基金杰出青年科学基金资助项目(项目编号:24JQG011)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院放疗科

通讯作者:邱晓光,Email:qiuxiaoguang@bjtth.org

髓母细胞瘤是儿童最常见的颅内恶性肿瘤^[1], 占儿童颅内肿瘤的 20% ~ 25%, 发病率为 (0.2 ~ 0.58)/10 万; 高峰发病年龄为 3 ~ 4 和 8 ~ 10 岁, 男女比例约为 2 : 1^[2]。髓母细胞瘤主要位于小脑蚓或半球, 可压迫第四脑室及脑干等邻近结构, 易引起梗阻性脑积水。临床多表现颅内压增高及共济失调等症状。目前治疗原则为尽可能手术全切除肿瘤, 术后辅助放化疗的综合治疗^[3]。基于髓母细胞瘤的临床和病理学特征等划分疾病进展的危险分层十分重要, 根据危险分层进行术后精准综合治疗是目前髓母细胞瘤诊断与治疗的主流趋势。基于此, 本文拟综述髓母细胞瘤的病理学特征、基于临床特征的危险分层, 以及整合临床和分子遗传学特征的改良分子危险分层, 旨在为后续综合诊断与治疗方案的制定提供依据。

一、髓母细胞瘤的病理学特征

髓母细胞瘤的病理学特征是进行危险分层的重要参考依据之一。根据《2021 WHO 中枢神经系统肿瘤分类》^[4], 按照组织学分为经典型 (classic)、促纤维增生/结节型 (desmoplastic/nodular)、广泛结节型 (extensive nodularity)、大细胞型/间变性 (anaplastic/large cell) 髓母细胞瘤。经典型最为常见, 预后处于上述各型的中等水平, 其肿瘤细胞具有密度高和增殖指数高之特点, 光学显微镜下可见小圆形细胞, 胞核深染, 胞质少等特征。促纤维增生/结节型预后较好, 缺少网状蛋白的区域呈现结节状, 伴肿瘤细胞广泛增殖。广泛结节型预后较好, 与促纤维增生/结节型相比, 该型的结节更大且可表现为相邻结节相互融合。大细胞型/间变性预后差, 光学显微镜下可见显著的胞核多形性和不典型有丝分裂现象, 并常见散在的凋亡小体。根据分子遗传学特征, 髓母细胞瘤分为 4 个亚型, 即 WNT 活化型、SHH 活化型、3 组型和 4 组型^[5-6]。依据分子遗传学分型^[7], WNT 活化型是最少见亚型, 仅占散发病例的 10%^[2]; 由于 WNT 通路异常激活, β -catenin 蛋白在胞质内积聚, 导致肿瘤发生; 该亚型 5 年生存率约为 95%^[2]; TP53 突变对该亚型预后的影响较小。SHH 活化型约占上述所有分子分型的 30%, 更常见于 < 3 或 > 16 岁人群^[2]; 根据是否存在 TP53 突变, 分为 TP53 突变型和 TP53 野生型; 该亚型的病理学类型主要为促纤维增生/结节型; 其预后与患儿年龄和组织学分型相关; TP53 突变与较差预后相关。3 组型约占上述所有分子分型的 30%, 以 MYC 扩增和过

表达为特点, 主要见于婴幼儿和儿童, 男女比例约为 2 : 1^[2]; 该亚型中约 40% 患儿首诊时已发生肿瘤播散, 预后最差。4 组型约占上述所有分子分型的 35%, 是最常见亚型, 男女比例约为 2 : 1, 该亚型中约 35% 病例诊断时发生肿瘤播散, MYCN 扩增与较差预后相关^[2]。

二、髓母细胞瘤临床危险分层

除组织学/分子分型外, 还可以根据髓母细胞瘤是否播散及播散程度进行分期, 即 Chang 氏分期 (表 1)^[8]。现有髓母细胞瘤临床危险分层是 2018 年中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会在总结髓母细胞瘤临床特征的基础之上参考 Chang 氏分期而制定 (表 2)^[9], 用于指导临床医师制定治疗计划及判断患儿预后。Chang 氏分期至今已沿用半个世纪之久, 且目前仍在临床实践中发挥积极作用。

三、髓母细胞瘤改良分子危险分层

近年随着对髓母细胞瘤分子分型认识的深入, 以及主要分子遗传学特征的临床研究越来越多, 不断有临床试验 (如 ACNS0331^[10]、ACNS0332^[11] 和 ACNS0334^[12]) 将分子指标纳入髓母细胞瘤切除术后综合治疗方案的制定标准。《美国国立综合癌症网 (NCCN) 儿童中枢神经系统肿瘤指南》也逐渐将分子分型中目前已广为人知的分子遗传学特征纳入危险分层标准^[13]。此外, Gajjar 等^[14] 基于 SJMB03 试验、3 组型和 4 组型分子分型子亚型的基因特征, 提出髓母细胞瘤改良分子危险分层, 可以更加有效甄别各危险层级病例。

目前已纳入《美国国立综合癌症网儿童中枢神经系统肿瘤指南》^[13]、《儿童髓母细胞瘤诊疗规范 (2021 年版)》^[2] 及其他国内外诊疗规范或共识^[15] 的分子遗传学特征主要包括以下部分, (1) 低危组: 未发生播散的髓母细胞瘤, WNT 活化型; 年龄 < 16 岁; 髓母细胞瘤, 4 组型; 伴第 11 号染色体缺失或者第 17 号染色体等臂, 同时未发生转移者被纳入本组。(2) 标危组: 未发生播散的髓母细胞瘤, SHH 活化和 TP53 野生型且无 MYCN 扩增; 无 MYC 扩增的髓母细胞瘤, 3 组型; 以及无第 11 号染色体缺失的髓母细胞瘤, 4 组型被纳入本组。(3) 高危组: 发生播散的髓母细胞瘤, 4 组型; 发生播散的非婴儿型髓母细胞瘤, SHH 活化和 TP53 野生型; 未发生播散的伴 MYCN 扩增的 SHH 活化型被纳入本组。(4) 极高危组: 髓母细胞瘤, SHH 活化和 TP53 野生型; 发生播散的伴 MYC 扩增的髓母细胞瘤, 3 组型被纳入本组。

表 1 髓母细胞瘤 Chang 氏分期^[8]

Table 1. Chang's stage of medulloblastoma^[8]

分期	肿瘤转移分期
局限期	
M0	肿瘤局限,无转移证据
转移期	
M1	仅脑脊液肿瘤细胞阳性
M2	小脑蛛网膜下腔和(或)侧脑室或第三脑室发现结节性转移灶
M3	脊髓蛛网膜下腔发现结节性转移灶
M4	颅外转移

表 2 儿童髓母细胞瘤临床危险分层^[9]

Table 2. Clinical risk stratification of medulloblastoma in children^[9]

分组	临床和病理学特征
年龄 ≥ 3 岁	
标危组	同时满足以下 3 项条件:术后肿瘤残留 < 1.50 cm ² , 且 Chang 氏分期 M0, 且非大细胞型/间变性
高危组	满足以下任一项条件:术后肿瘤残留 ≥ 1.50 cm ² , 或 Chang 氏分期 M+, 或组织病理学为大细胞型/间变性
年龄 < 3 岁	
标危组	同时满足以下 3 项条件:术后肿瘤残留 < 1.50 cm ² , 且 Chang 氏分期 M0, 且组织病理学类型为促纤维增生/结节型或者广泛结节型
高危组	除标危组外,均为高危组

此外, Gajjar 等^[14]提出,在髓母细胞瘤,SHH 活化型中,将 *TP53* 突变、大细胞型/间变性组织学亚型、*MYCN* 扩增、*GLI2* 扩增和 17p 缺失作为高危组的预测因素;在传统临床危险分层基础上,再出现上述任一事件均应被列入高危组。例如,传统临床危险分层标危组患儿,其分子检测发现 *TP53* 突变、*MYCN* 扩增、*GLI2* 扩增或 17p 缺失,则应被重新定义为高危组。针对髓母细胞瘤,非 WNT/非 SHH 活化型,则结合 Northcott 团队提出的包括将髓母细胞瘤,3 组型和 4 组型共同鉴定为 8 个子亚型的 12 个子亚型信息,细分为高、中、低 3 个危险分层:低危组, M0 且子亚型 VII (*CBTBD4* 突变);中危组, M0 且非子亚型 III (*MYC* 或 *MYCN* 扩增)或子亚型 VII (*CBTBD4* 突变);高危组, M+ 或子亚型 III (*MYC* 或 *MYCN* 扩增)或 *MYC* 扩增^[3]。例如,传统临床危险分层中,当分子检测发现有且仅有 *CBTBD4* 突变时才定义为低危组,若参考 Northcott 团队标准^[3],当发现 *MYC* 或 *MYCN* 扩增时即升级为高危组。该项研究不仅突出基于分子遗传学特征的改良分子危险分层对指导后续治疗方案的作用,更加强调其中特殊分子遗传学特征的重要性。

四、基于危险分层的综合治疗

既往已有诸多临床试验探索不同治疗方案在不同临床危险分层患儿中治疗效果的差异。ACNS0331 试验主要针对标危组髓母细胞瘤患儿,主要探究低剂量和标准剂量的全脑全脊髓放射治疗(CSI)以及针对瘤床的局部加强放射治疗,结果显示,缩小放射治疗范围不影响患儿生存率,但降低全脑全脊髓放射治疗剂量与更差的预后相关^[10]。ACNS0332 试验主要针对高危组髓母细胞瘤患儿,主要分析在放射治疗中联合应用卡铂以及在维持药物化疗期间联合异维甲酸能否提高患儿的无事件生存率,所有患儿均接受放射治疗,放射治疗期间同步接受长春新碱治疗。结果显示,卡铂治疗组的 5 年无事件生存率为 66.4%,而未接受卡铂治疗组为 59.2%,二者比较差异并不明显;并且在放射治疗后维持药物化疗期间,联合异维甲酸并未显著改善患儿的无事件生存率^[11]。ACNS0334 试验比较 < 3 岁高危组髓母细胞瘤患儿应用强化化疗联合或不联合大剂量甲氨蝶呤的疗效,包括 3 个诱导周期和 3 个巩固周期的药物化疗,以及根据医师判断给予的放射治疗,结果显示,大剂量甲氨蝶呤可以显著提高 SHH 活化型髓母细胞瘤患儿的生存率,也改善髓母细胞瘤,3 组型患儿的生存率^[12]。上述临床试验共同推动了髓母细胞瘤改良分子危险分层方法的制定,为更精准治疗提供了可靠依据。

髓母细胞瘤目前的治疗原则为手术尽可能全切除肿瘤,术后辅以放化疗。标准治疗(手术联合全脑全脊髓放射治疗和辅助药物化疗)后患儿 5 年生存率 > 50%^[16]。放射治疗是髓母细胞瘤治疗不可或缺的一部分。单纯手术复发率高,年龄 > 3 岁者需术后辅以放射治疗。因髓母细胞瘤易沿脑脊液播散,放射治疗应包括全脑全脊髓放射治疗,并对肿瘤原发灶和转移灶进行局部加强放射治疗。放射治疗应在术后 4~6 周尽快开始,若患儿不能配合放射治疗,则应先行药物化疗再择期予以放射治疗。制定术后综合治疗方案时,危险分层信息尤为重要,只有深刻认识髓母细胞瘤的临床病理学特征、生物学行为及分子遗传事件,进行精准危险分层后,才能对真正意义上的低危组患儿避免过度治疗,并且不遗漏高危组病例。

针对传统的临床危险分层^[2],参照《美国国立综合癌症网儿童中枢神经系统肿瘤指南》:对于年龄 > 3 岁的标危组患儿,推荐全脑全脊髓放射治疗剂量

为 23.4 Gy, 后颅窝整体或瘤床局部加强放射治疗至 54 ~ 55.8 Gy, 高危组推荐全脑全脊髓放射治疗剂量为 30.6 ~ 36.0 Gy, 后颅窝整体或瘤床局部加强放射治疗至 54 ~ 55.8 Gy; 年龄 < 3 岁的标危组患儿首选药物化疗, 高危组患儿应先行药物化疗, 延迟至 3 岁后再行放射治疗或药物化疗, 最后行瘤床局部加强放射治疗。对于药物化疗, 高危组和标危组患儿均采用同样的方案: 年龄 < 3 岁者, 术后 2 ~ 4 周开始药物化疗, 给予环磷酰胺 + 长春新碱/大剂量甲氨蝶呤/卡铂 + 依托泊苷交替化疗, 每疗程间隔 2 周, 共计 12 个疗程; 年龄 ≥ 3 岁的患儿, 应在放射治疗结束后 4 周开始药物化疗, 采用洛莫司汀 + 顺铂 + 长春新碱方案, 每 6 周重复, 共 8 个疗程, 或者环磷酰胺 + 顺铂 + 长春新碱方案, 每 3 周重复, 共 8 个疗程^[9]。

针对改良分子危险分层^[17], SJMB03 试验显示, 标危组患儿接受全脑全脊髓放射治疗剂量 23.4 Gy, 再行瘤床局部加强放射治疗至 55.8 Gy; 高危组患儿接受全脑全脊髓放射治疗剂量为 36 Gy (M0 ~ M1) ~ 39.6 Gy (M2 ~ M3), 再行瘤床局部加强放射治疗至 55.8 ~ 59.4 Gy, 放射治疗后 6 周开始为期 4 个周期的高剂量系统药物化疗^[14]。在上述治疗模式下, 标危组 5 年无进展生存率达 90%, 高危组 < 60%, 高危组生存数据稍差, 可能与系统药物化疗不充分有关; 但上述治疗模式能够有效分辨出标危组与低危组患儿, 在保证生存获益的前提下降低治疗强度, 明显改善远期生活质量^[18]。此外, 基于髓母细胞瘤, WNT 活化型患儿 5 年生存率 > 90%, 有研究者设计一项针对临床危险分层为标危组的髓母细胞瘤, WNT 活化型患儿的前瞻性、单臂、多中心临床试验, 入组 9 例患儿术后 31 天内开始药物化疗, 共 9 个周期, 未行放射治疗, 但有 2 例患儿药物化疗结束即肿瘤复发, 故该临床试验提前终止^[19]。也有研究针对此类预后较好的髓母细胞瘤, WNT 活化型仅进行局部放射治疗, 未行全脑全脊髓放射治疗, 也因存在部分病例较早发生肿瘤播散而提前终止^[20]。表明放射治疗对于髓母细胞瘤综合治疗至关重要, 以及传统临床危险分层标危组髓母细胞瘤, WNT 活化型是否为真正意义上的标危组, 如何利用分子遗传学特征 (如 MYC 扩增等) 在其中甄别出高危患儿, 是未来研究的重点。此外, 在靶向治疗方面, 目前, 针对 SHH 活化型髓母细胞瘤的靶向药物维莫德吉、索尼德吉等已应用于临床实践, 但如何与传统药物化疗方案及放射治疗组合, 不同危险分层患儿的应用剂

量及周期仍有待后续临床试验进一步探索。

髓母细胞瘤质子治疗也表现出良好的效果, 与传统放射治疗相比, 质子治疗因存在布拉格峰 (Bragg peak) 效应, 在放射治疗物理剂量的分布方面优于传统放射治疗。对肿瘤组织进行有效照射时, 质子治疗对肿瘤周围正常组织的损伤明显减轻。既往有研究表明, 质子治疗在髓母细胞瘤患儿后颅窝局部加强放射治疗中可以明显减少耳蜗、垂体、下丘脑、颞叶和颞下颌关节受到的照射剂量^[21], 这对于处于生长发育期的髓母细胞瘤患儿有重大意义, 因为患儿接受常规 X 线放射治疗后, 更可能出现生长发育障碍和认知功能障碍。尽管质子治疗较传统放射治疗有一定优势, 但质子治疗设备昂贵, 限制其临床应用; 此外, 质子治疗对于放疗科医师以及放疗物理师等人员的专业水平提出了更高要求, 可能会进一步限制部分医疗机构对质子治疗的应用和推广。

随着对髓母细胞瘤分子分型的深入研究, 改良分子危险分层逐渐将分子遗传学特征纳入分层体系。根据最新的基础研究和临床试验 (如 SJMB03 试验^[14]), 改良分子危险分层结合各分子亚型及其特定基因突变情况, 进一步细化患儿的危险分层等级; 这一分层方法中的多项分子指标在《美国国立综合癌症网儿童中枢神经系统肿瘤指南》中得到应用, 使得临床医师可针对不同危险分层制定更加精准的个体化治疗方案, 避免对低危组患儿的过度治疗, 同时不遗漏高危组患儿的治疗需求。总体而言, 改良分子危险分层通过整合分子遗传学特征, 进一步完善髓母细胞瘤的精准治疗方案, 进一步提高儿童髓母细胞瘤患者的生存率和生活质量。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Juraschka K, Taylor MD. Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2019, 24:353-363.
- [2] National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of medulloblastoma in children (2021 edition) [J]. *Quan Ke Yi Xue Lin Chuang Yu Jiao Yu*, 2021, 19: 581-584. [中华人民共和国国家卫生健康委员会. 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: 581-584.]
- [3] 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.
- [4] Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G,

- Soffiotti 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.
- [5] 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.
- [6] Yu SP, Ming HL, Ren BC, Lin Y, Zhang C, Li T, Yang XJ. Summary of each WHO classification of tumors of the central nervous system prior to the fifth edition [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:725-745. [于圣平, 明浩朗, 任炳成, 林雨, 张辰, 李涛, 杨学军. 世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类第一版至第四版修订版提要 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21:725-745.]
- [7] Cohen AR. Brain tumors in children [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386:1922-1931.
- [8] 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.
- [9] Sun XF, Zhen ZJ. Expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of pediatric medulloblastoma (CCCG-MB-2017) [J]. *Zhongguo Xiao Er Xue Ye Yu Zhong Liu Za Zhi*, 2018, 23:169-174. [孙晓非, 甄子俊. 儿童髓母细胞瘤多学科诊疗专家共识 (CCCG-MB-2017) [J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23:169-174.]
- [10] Michalski J, Vezina G, Burger P, Gajjar A, Pollack I, Merchant T, Fitzgerald TJ, Booth T, Tarbell N, Shieh I, Williams-Hughes C, Li Y, Billups C, Packer R, Janss A. MB-109: preliminary results of COG ACNS0331. A phase III trial of involved field radiotherapy (IFRT) and low dose craniospinal irradiation (LD-CSI) with chemotherapy in an average risk medulloblastoma. A report from the Children's Oncology Group [J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(Suppl 3):iii122.
- [11] Hwang EI, Kool M, Burger PC, Capper D, Chavez L, Brabetz S, Williams-Hughes C, Billups C, Heier L, Jaju A, Michalski J, Li Y, Leary S, Zhou T, von Deimling A, Jones DTW, Fouladi M, Pollack IF, Gajjar A, Packer RJ, Pfister SM, Olson JM. Extensive molecular and clinical heterogeneity in patients with histologically diagnosed CNS-PNET treated as a single entity: a report from the Children's Oncology Group randomized ACNS0332 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36:JCO2017764720.
- [12] Mazewski C, Kang G, Kellie S, Gossett J, Leary S, Li B, Aridgides P, Hayes L, Reddy A, Shaw D, Burger P, Judkins A, Geyer J, Fouladi M, Huang A. MBCL - 34. Efficacy of methotrexate (MTX) according to molecular sub-type in young children with medulloblastoma (MB): a report from Children's Oncology Group phase III trial ACNS0334 [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(Suppl 3):iii396.
- [13] Nabors B, Portnow J, Hattangadi-Gluth J, Horbinski C. NCCN CNS tumor guidelines update for 2023 [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25:2114-2116.
- [14] Gajjar A, Robinson GW, Smith KS, Lin T, Merchant TE, Chintagumpala M, Mahajan A, Su J, Bouffett E, Bartels U, Schechter T, Hassall T, Robertson T, Nicholls W, Gururangan S, Schroeder K, Sullivan M, Wheeler G, Hansford JR, Kellie SJ, McCowage G, Cohn R, Fisher MJ, Krasin MJ, Stewart CF, Broniscer A, Buchhalter I, Tatevossian RG, Orr BA, Neale G, Klimo P Jr, Boop F, Srinivasan A, Pfister SM, Gilbertson RJ, Onar-Thomas A, Ellison DW, Northcott PA. Outcomes by clinical and molecular features in children with medulloblastoma treated with risk-adapted therapy: results of an International Phase III Trial (SJMB03) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39:822-835.
- [15] Ramaswamy V, Remke M, Bouffett E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, Kool M, Dufour C, Vassal G, Milde T, Witt O, von Hoff K, Pietsch T, Northcott PA, Gajjar A, Robinson GW, Padovani L, André N, Massimino M, Pizer B, Packer R, Rutkowski S, Pfister SM, Taylor MD, Pomeroy SL. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:821-831.
- [16] Richardson S, Hill RM, Kui C, Lindsey JC, Grabovksa Y, Keeling C, Pease L, Bashton M, Crosier S, Vinci M, André N, Figarella-Branger D, Hansford JR, Lastowska M, Zakrzewski K, Jorgensen M, Pickles JC, Taylor MD, Pfister SM, Wharton SB, Pizer B, Michalski A, Joshi A, Jacques TS, Hicks D, Schwalbe EC, Williamson D, Ramaswamy V, Bailey S, Clifford SC. Emergence and maintenance of actionable genetic drivers at medulloblastoma relapse [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24:153-165.
- [17] Lucas JT, Tinkle CL, Huang J, Onar-Thomas A, Srinivasan S, Tumlin P, Becksfort JB, Klimo P, Boop FA, Robinson GW, Orr BA, Harreld JH, Krasin MJ, Northcott PA, Ellison DW, Gajjar A, Merchant TE. Revised clinical and molecular risk strata define the incidence and pattern of failure in medulloblastoma following risk - adapted radiotherapy and dose - intensive chemotherapy: results from a phase III multi-institutional study [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24:1166-1175.
- [18] Saraf A, Yock TI, Niemierko A, Oh KS, Curry WT, Butler WE, Forst DA, Arrillaga-Romany I, Ebb DH, Tarbell NJ, MacDonald S, Loeffler JS, Shih HA. Long-term outcomes and late toxicity of adult medulloblastoma treated with combined modality therapy: a contemporary single-institution experience [J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24:2180-2189.
- [19] Cohen KJ, Munjapara V, Aguilera D, Castellino RC, Stapleton SL, Landi D, Ashley DM, Rodriguez FJ, Hawkins C, Yang E, London W, Chi S, Bandopadhyay P. A pilot study omitting radiation in the treatment of children with newly diagnosed WNT - activated medulloblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29:5031-5037.
- [20] Gupta T, Pervez S, Dasgupta A, Chatterjee A, Epari S, Chinnaswamy G, Jalali R. Omission of upfront craniospinal irradiation in patients with low - risk WNT - pathway medulloblastoma is associated with unacceptably high risk of neuraxial failure [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28:4180-4185.
- [21] Li JM, Liu SW, Sun QY, Chen Q, Li XP, Pan WH. Comparison between proton and X-ray in the treatment planning of patients with medulloblastoma [J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2006, 33:599-601. [李家敏, 刘素文, 孙启玉, 陈庆, 李新平, 泮卫红. 髓母细胞瘤 X 线与质子适形放射治疗计划比较 [J]. 肿瘤防治研究, 2006, 33:599-601.]

(收稿日期:2024-08-01)

(本文编辑:袁云)