

髓母细胞瘤

名誉主编

樊代明

主 编

陈忠平 孙晓非

副主编

卞修武 赵世光 马 军 夏云飞 张俊平

编 委 (姓氏笔画排序)

于士柱 马 军 马 杰 马晓莉 卞修武

王之敏 王 翦 卢德宏 吕衍春 孙晓非

朴浩哲 初曙光 吴少雄 张玉琪 张旺明

张俊平 张 蓓 折 虹 李春德 李 智

杨学军 杨群英 汪 洋 沈志鹏 邱晓光

陈志峰 陈忠平 陈 乾 林志雄 姜 涛

赵世光 袁晓军 梁碧玲 黄圆圆 曾 敬

葛 明 蒋马伟 甄子俊 廖柏贤 蔡林波

执 笔

孙晓非 汪 洋 王 翦 初曙光 李 智

第一章

概述

髓母细胞瘤（Medulloblastoma, MB）是起源于小脑早期神经祖细胞的胚胎性恶性肿瘤，是儿童期最常见的恶性脑瘤。MB标准治疗策略是根据危险因素进行分层治疗。基本策略是手术联合全脑全脊髓放疗和辅助化疗。MB确切的预后因素包括手术切除程度、诊断时年龄、临床分期、病理类型和分子亚型。经手术、放疗和化疗规范的整合治疗，目前年龄 ≥ 3 岁的标危型MB 5年无复发生存率 $>80\%$ ，高危型MB约为60%。而年龄 <3 岁的MB因放疗有远期副作用，需延迟放疗或不做放疗，生存率30%~70%。手术、放疗和化疗组成的多学科整合诊治模式（MDT to HIM）提高了MB的生存率。但常伴严重远期副作用，如智力下降、生长发育迟缓、内分泌功能紊乱、神经认知功能损伤和继发第二肿瘤等，促使学界正在探索更加合理的整合治疗策略，以降低远期副作用。近年对MB基因分型及其预后意义的研究已达成共识，将MB分成四个分子亚组：WNT、SHH、Group 3和Group 4，四个亚组的组织起源、年龄分布、分子特征和临床结局均有不同。每个亚组又可再分多个亚型。目前国际上已经开展多项将MB分子亚型纳入危险分层，调整MB治疗策略和治疗方式的临床研究，结果将有可能改变目前MB诊治策略。

MB要达到良好治疗效果，多学科合作整合治疗（MDT to HIM）是前提，规范化治疗是基本保障。随着MB分子生物学进展和新的临床研究结果呈现，需要在原有规范治疗基础上与时俱进。为此，我们参考国内外相关临床研究结果和经验，对MB制定相应的整合诊疗指南。希望有助于MB的规范诊疗和进一步提高MB的生存率和减低远期副作用。

第二章

流行病学

MB是儿童最常见的胚胎性脑瘤，占有儿童中枢神经系统（CNS）肿瘤的20%、后颅窝肿瘤的40%、中枢神经系统胚胎性肿瘤的63%。70%的MB发生在10岁以下儿童。MB发病呈双峰型，发病高峰在3~4岁和8~9岁。中位发病年龄8岁。男性多于女性（1.8 : 1）。10%~15%的MB发生在婴儿期。MB在成人期罕见，仅占成人CNS肿瘤<1%。大约5%的MB患者有遗传性癌症易感综合征的背景。

第三章

预防

第一节 环境因素

MB形成的环境因素仍然未知，目前还不能从环境因素对MB发生进行预防。

第二节 遗传因素

MB形成与某些遗传性癌症易感综合征和胚系基因突变相关。已证实大约5%的MB有遗传性癌症易感综合征的背景。SUFU、PTCH1、APC、TP53、BRCA2、PALB2等胚系基因突变与MB的发生相关。认识这些癌症易感综合征和相关基因突变，有助于MB的预防和早诊。

(1) 戈林综合征 (Gorlin syndrome) 也称基底细胞痣综合征或痣样基底细胞癌综合征，与胚系PTCH1和SUFU基因突变相关。Gorlin综合征是一种常染色体显性遗传病，表现发育异常、骨囊肿。患基底细胞癌和MB风险增加，尤其是放疗后的皮肤易患基底细胞癌。与MB的SHH亚型相关。

(2) 李法美尼综合征 (Li-Fraumeni syndrome) 与胚系TP53基因突变相关，是常染色体显性遗传癌症易感综合征。可引起家族性各种癌症发生，包括骨和软组织肿瘤、乳腺癌、肾上腺皮质癌和各种脑瘤 (MB，高级别胶质瘤、脉络丛瘤) 等。与MB的SHH亚型相关。

(3) 特科特综合征 (Turcot syndrome) 与胚系APC基因突变相关，是常染色体显性遗传。结直肠癌和CNS肿瘤发生风险增加，特征为家族性多发性结肠腺瘤性息肉伴中枢神经系统恶性肿瘤。与MB的WNT亚型相关，罕见与SHH亚型相关。

(4) 范可尼贫血 (Fanconi anemia) 与胚系BRCA2突变相关，是一种罕见的常染色体隐性遗传性血液系统疾病，属于先天性再障。这类病人除有典型再障表现外，还伴多发性先天畸形、发育异常、骨髓衰竭，易患MB。

(5) 鲁宾斯坦-泰比综合征 (Rubinstein-Taybi syndrome) 与胚系CREBBP突变相关。小头畸形，生长缺陷，畸形，智力残疾，脑瘤风险增加。

第四章

早诊和筛查

MB属于CNS胚胎性肿瘤，进展迅速。通常出现临床症状后才被诊断，这对于早诊和筛查具有挑战性。然而，MB与某些遗传性癌症易感综合征和胚系基因突变有关，检测这些易感基因可能有助于早诊和筛查。

第一节 遗传咨询和遗传检测

对伴有MB发病相关的遗传性癌症易感综合征的患者，需行遗传咨询和相关基因检测。对已确诊为APC^{mut} WNT和SHH伴胚系突变的MB患者和家属也需行遗传咨询和基因检测。检测MB发病相关的胚系突变基因对受累的儿童、兄弟姐妹、父母以及潜在的其他家庭成员在癌症检测、预防、诊断和治疗都有重要的作用。

第二节 定期颅脑MRI检查

推荐采用脑MRI检查MB。对Li-Fraumeni综合征（伴有TP53胚系突变）患者的亲属进行MB筛查已达成共识，对致病性TP53胚系变异个体进行每年一次脑部MRI检查，已被证明可行，且早期肿瘤检测与长期生存改善相关。戈林综合征（痣样基底细胞癌）涉及SHH途径的胚系突变（PTCH1和SUFU突变），每一个与SUFU基因突变相关的患者通常会在3岁之前发生MB（SHH型）。因此，推荐对伴有SUFU基因突变的携带者，在出生后头几年进行脑部MRI检查。Turcot综合征患伴有APC基因胚系突变的患者，易患MB（WNT型）。需要定期颅脑MRI检查。总之，患有MB发病相关的遗传性癌症易感综合征，或通过基因筛查检测到与MB发病相关的胚系基因的个体，需定期颅脑MRI检查。

第五章

诊断

第一节 临床表现

1 颅内压增高

MB发生在后颅窝，约80%的MB发生于第四脑室区域，肿瘤生长可致第四脑室和中脑导水管受压、堵塞，导致梗阻性脑积水形成引起颅内压增高，表现为头痛、呕吐、视物模糊，嗜睡、甚至意识改变等。

2 共济失调

约20% MB以小脑功能障碍发病，表现为共济失调、步态异常，走路不稳。

3 颅神经、脑和脊髓侵犯

颅神经受压可致复视，斜视，小脑或脑干受压可致眩晕，肿瘤压迫延髓可表现吞咽呛咳和锥体束征，如肌张力及腱反射低下。脊髓转移灶可致背部疼痛、截瘫等。

4 婴儿独特症状表现

婴儿MB表现更加多变，可为非特异性的嗜睡、眼球运动异常，眼睛向下斜视（落日征）、精神运动延迟、发育迟缓和喂养困难。婴儿囟门18个月前还未闭合，颅内高压症状可因囟门隆起和大头畸形而获暂时缓解，容易延迟诊断。

第二节 影像学诊断

无论成人和儿童，MB是影像表现相对有特征的一类肿瘤。虽然MB在CT影像上具有一定特征，但MRI仍是影像学诊断和评估的首选方法。

1 髓母细胞瘤影像表现

1.1 部位

肿瘤发生于后颅窝，儿童多见于中线，成人常见于小脑半球。好发部位依次是中线蚓部/四脑室区、小脑半球、桥臂/CPA区；MRI与分子分型对应研究显示，WNT型MB常见于桥臂/CPA区并沿着四脑室侧隐窝生长，SHH型多见于小脑半球，group3/4型多见于中线/累及小脑蚓部和四脑室。因有重叠，目前基于常规MRI特征术前尚无法准确区别MB分子亚型。

1.2 特征影像表现

典型MB表现为小脑蚓部脑实质内球形或分叶状肿块，常伴四脑室受压向前移位，可出现梗阻性脑积水。

CT：实性或囊实性肿块，实性部分CT平扫呈较均匀稍高密度，可有点状、线状或粗大钙化。增强扫描可见较均匀中等程度强化。

MRI：T1W肿块呈欠均匀低信号，常见囊变；T2W呈高/低混杂信号，肿瘤实性部分T2W信号较低，和肿瘤细胞密集、细胞核浆比高等组织学特点相关；也是基于上述组织学改变，DWI常见扩散受限，ADC呈低信号。有研究显示，group3/4肿瘤实性部分ADC值更低；增强后，多数肿瘤呈较均匀明显强化，此时囊变显示更清楚，且囊多见于实性强化灶周边。部分病例实性肿瘤病灶无强化；ASL扫描，实性肿瘤部分可呈明显高灌注；PWI可见轻至中度灌注增加；MRS可见病灶choline，taurine和lipid升高，NAA下降。

MB易通过脑脊液播散至软脑膜和椎管内，故术前增强全脑和全脊髓MRI检查是必要的，且增强后Flair扫描有助于软脑/脊膜种植肿瘤病灶显示。

2 髓母细胞瘤疗效的影像评估

2017年，国际儿童神经肿瘤疗效评估委员会（RAPNO）制定并发布了“髓母细胞瘤及软脑膜种植肿瘤”治疗反应评价共识，推荐用于儿童和成人MB，以及其他软脑膜种植肿瘤。目的是在开始治疗前对病人进行可靠的危险分层及提高临床试验的可比性。推荐包括：

2.1 使用MRI评价脑和脊髓

(1) 头颅MRI

扫描时间：术后72小时内完成扫描。当残留肿瘤无法明确时，术后2-3周进行颅脑MRI复查。治疗期间评价治疗反应需要每2个治疗周期扫描一次MRI，特殊情况建议不要少于每3个月一次。

扫描序列：常规MRI平扫及增强：平扫T1/T2/Flair/DWI，增强后推荐3D扫描，

如是2D扫描，需要扫描2个方向的切面，且层厚 $\leq 4\text{mm}$ 。对可疑软脑膜播散病例，推荐常规增强后T1后，增加一个增强后Flair序列，以提升软膜病变检出率。

(2) 脊髓MRI

扫描时间：MB软脑/脊膜播散常见，可发生于MB全过程，但目前对脊髓MRI筛查时间无统一标准。总体来说，理想状态是术前即进行脊髓MRI筛查，如果无条件筛查，则推荐术后72小时内完成脊髓MRI扫描。如果此时评价困难，推荐术后2-3周后复查脊髓MRI。

扫描序列：推荐平扫采用3D T2，增强T1可接续在头颅MRI增强扫描后，无需再次注射造影剂，横断面增强T1可行2D（层面4~5mm）或3D扫描。

2.2 髓母细胞瘤危险分层关注的MRI指标

需要关注残留肿瘤负荷，软脑/脊膜播散等影像指标。

第三节 病理组织学诊断

MB是发生于小脑的独特的胚胎性肿瘤，有组织学分型和分子遗传学分型，两种分型间有不同程度联系，但又非一一对应。根据WHO 2016和2021分类定义，MB分为以下四种组织学亚型。

1 经典型髓母细胞瘤（classic medulloblastoma）

最常见，占MB的70%以上，组织学特点是细胞密度明显增高，核呈圆形、卵圆形、瓜子形，体积小至中大小，几乎无明显细胞质，瘤细胞间也缺乏网状纤维。低倍镜下常呈实体性和浸润性生长方式，有时可见“Homer-Wright（H-W）”菊形团和“流水样”平行排列。细胞密度高，细胞核排列常很拥挤并伴不同程度多形性，除非是间变型MB亚型，细胞核多形性并不显著。除了大细胞亚型MB，瘤细胞核仁一般不明显，但常有显著有丝分裂，并可见病理性核分裂象。小灶或单个细胞的坏死常是以核碎裂形式出现，也可见大片肿瘤凝固性坏死灶，但罕见类似于胶质母细胞瘤中的“假栅栏状”坏死，间质血管内皮增生也不显著。瘤细胞可沿软膜播散，形成类似于小脑发育中的“外颗粒层”结构，但更常见的浸润是向周围邻近脑实质、蛛网膜下腔和沿血管周围Virchow-Robin腔播散。

2 促纤维增生/结节型髓母细胞瘤（desmoplastic/nodular medulloblastoma）

多见于小脑半球，而非第四脑室，占MB的20%，但在年龄 < 3 岁者中则占47%~57%。特征是在细胞密度高、增殖活跃和富含网状纤维的小圆形肿瘤背景下，出现灶

性有分化的、细胞密度较低和无网状纤维的结节（苍白岛）。结节内为丰富神经毡成分和不同分化阶段的神经细胞。该亚型的组织学诊断标准是必须观察到网状纤维缺乏的结节和结节间丰富的网状纤维同时存在。如只有结节状结构而无网状纤维背景，或只有网状纤维背景而无结节均不能诊断为该亚型。该亚型最常发生于3~16岁儿童，也可发生于年轻成人，但很少发生于老年人。网状纤维丰富的区域细胞体积小、密度高，核分裂活跃，Ki-67指数高，无网状纤维的结节增殖活性较低，显示更多的神经元分化和少量的神经胶质分化。

3 广泛结节型髓母细胞瘤（medulloblastoma with extensive nodularity, MBEN）

发生率较低，约占MB的3%，几乎只发生在婴儿，其实是促纤维增生/结节型MB的发展延伸，无网状纤维的苍白岛区域明显扩大，占据肿瘤主体，结节间富含网状纤维的小圆形细胞成份明显减少。以致当结节特别大时，影像学或大体检查时肿物呈“葡萄串状（grape-like）”结构。在结节内，瘤细胞显示较明显的神经元分化和部分星形细胞分化，背景具有丰富的神经毡结构，与外周神经系统的分化型神经母细胞瘤相似，因此曾被描述为“小脑神经母细胞瘤”。少数病例在经放、化疗后瘤细胞可分化成熟为神经节样细胞。

4 大细胞/间变型髓母细胞瘤（large-cell/anaplastic medulloblastoma）

约占MB的10%，可见于任何年龄段。大细胞亚型是指肿瘤由体积较大的瘤细胞组成，具有泡状核和突出的核仁，并具有神经元分化。大细胞成份可以与其他常见的小圆细胞性MB成份共存，但具有更强的侵袭性生物学行为。间变型亚型是指瘤细胞具有明显的胞核多型性和异型性、核分裂象高度活跃，并可见细胞凋亡。间变型MB的发生率是大细胞型MB的10倍以上（10：1），且大细胞型MB也常有间变性特征，很少有“纯的”大细胞型肿瘤，因此将二者合为一个MB组织学亚型。

5 其他

除了上述几个特殊亚型外，MB还有2个特殊组织学结构（histological pattern），尽管与预后无关，缺乏明确的临床意义，但因罕见易误诊为其他肿瘤。①MB伴肌源性分化（medulloblastoma with myogenic differentiation），既往称为髓肌母细胞瘤（medullomyoblastoma），其组织学特征是在经典的MB中含有散在分布的横纹肌母细胞或成熟的骨骼肌细胞，细胞质嗜酸性或偶见横纹结构，免疫组化染色表达Desmin和MyoD1等横纹肌细胞标记。②MB伴黑色素分化（medulloblastomas with melanotic differentiation），既往称黑色素性MB（melanotic medulloblastoma），特征是灶性瘤细胞胞

质含黑色素，部分呈管状、乳头状或簇状排列，部分散在随机排列。还有一些MB可伴有视网膜、软骨、骨和上皮分化，其生物学行为与经典型MB相似，不具独特的临床预后意义。

第四节 分子分型

根据2016年和2021年WHO分类，MB主要分为以下几种分子亚型：WNT活化型MB；SHH活化型MB（TP53突变型和TP53野生型）；非WNT/非SHH活化型MB（Group 3，Group 4）。每种亚型与不同的基因组特征、临床行为和预后相关。

1 WNT活化型髓母细胞瘤（Medulloblastoma，WNT-activated）

WNT活化型MB约占MB的10%，主要发生于4岁至年轻成人（中位年龄约11岁），男女比均衡，形态上常有经典型组织学特征，极少为间变型亚型。一般预后良好，5年生存率超过95%。该亚型主要分子遗传学特征为6号染色体单体和/或CTN-NB1基因体细胞突变（编码 β -catenin蛋白），是大多数该亚型的标志性遗传事件（约85%），其余患者则可出现腺瘤性肠息肉病（APC）基因胚系变异。其他常见的基因变异还包括DDX3X、SMARCA4和TP53。据诊断年龄和6号染色体单体状态可将WNT活化型MB分为WNT α （中位年龄10岁和6号染色体单体）和WNT β 两个亚型（中位年龄20岁），但目前对两个亚型的预后差异有争议。

2 SHH活化型髓母细胞瘤（Medulloblastoma，SHH-activated）

约占MB的25%，有两个明确发病年龄群，小于3岁的婴儿和大于17岁的成人，约占这些年龄组病例的三分之二。在儿童和青少年期少见。发病中男性多见（男：女=2：1）。SHH型MB主要的组织学特点是促纤维增生/结节型（包括广泛结节型）。典型的分子遗传学特征是相关基因发生胚系或体细胞突变、扩增、缺失等变异，涉及的基因主要为PTCH1、SUFU、SMO、GLI2、TERT、TP53等。常见染色体变异包括9q、10q、14q和17p染色体丢失，以及2号和9p染色体的增加。

据TP53状态SHH-活化型MB可分为“TP53突变型”和“TP53野生型”，两者的临床特征有明显不同。2016年WHO的分类将伴有TP53突变的SHH型MB确定为一个独特实体。大约25%的SHH活化型MB有TP53突变，其中TP53胚系突变比例较高。肿瘤常为大细胞间变型组织学。患者通常年龄在5至18岁间，预后较差，5年OS低于50%。

SHH活化型MB还可分为4个分子亚型，分别是SHH α 、 β 、 γ 和 δ 亚型。其中SHH α 和 δ 亚型分别发生于儿童/青少年（中位年龄8岁）和成人（中位年龄26岁），

SHH β 和 γ 亚型均发生于婴儿（中位年龄分别为 1.9 岁和 1.3 岁）。SHH α 亚型主要指标是 TP53 基因突变，其他涉及的分子变异包括 MYCN 和 GLI2 基因扩增，少数 PTCH1 基因突变，染色体变异包括 9q、10q、17p 缺失，9p 增加，5 年生存率 70%。SHH β 亚型主要的分子变异是 PTCH1 和 KMT2D 基因突变、SUFU 基因突变或缺失、PTEN 基因缺失，染色体变异主要特征是 2 号染色体增多，5 年生存率 67%。SHH γ 亚型的主要分子变异是 PTCH1、SMO 和 BCOR 基因突变，PTEN 基因缺失，染色体变异是 9q 缺失，5 年生存率 88%。SHH δ 亚型 PTCH1 基因突变和 TERT 启动子突变，染色体变异包括 9q 和 14q 缺失，5 年生存率 89%。另一项临床研究（SJYC07）显示年龄 6 岁（大部分 <3 岁）以下婴儿和儿童 MB，采用 DNA 甲基化芯片可分出两种亚型 iSHH-I 和 iSHH-II，其预后明显不同。iSHH-I 生存率明显低于 iSHH-II（5 年 PFS 27.8% vs. 75.4%；其中低危组：22.2% vs. 90.9%）。

3 非 WNT/非 SHH 活化型髓母细胞瘤（Medulloblastoma, non WNT/non SHH）

包括 Group 3（G3）和 Group 4（G4）两个亚型，但二者并非同一细胞起源。G3 亚型约占 MB 的 25%，主要发生于婴儿和儿童，超过 18 岁的人群中几乎不发生，G4 亚型约占 35%，可见于所有年龄人群。两个亚型均是男性占比高，男女比达 2:1 或更高。组织学分型基本是大细胞/间变亚型和经典型，但大细胞/间变亚型主要见于 G3 亚型中。MYC 基因扩增是 G3 亚型最特征的分子变异，且与较差的预后关系密切。MYCN 和 CDK6 基因的扩增则是 G4 亚型较为显著的分子变异。17q 等臂染色体（Isochromosome 17q）在两个亚型中都常见（>50%），是较为特征的染色体异常。

G3 和 G4 亚型在发生人群、组织学亚型和分子遗传学特征有高度重叠，明确区分两型有时是困难的。近年根据基因表达和 DNA 甲基化等特征区分 G3 和 G4 亚型，还可进一步细分为 8 个亚群，更好地与临床生物学行为相联系。亚群 I 最少见，由原 G3 和 G4 型肿瘤混合组成，主要分子变异是 GFII1 和 GFII1B 基因活化和 OTX2 基因扩增，无染色体异常，5 年生存率 77%。亚群 II、III、IV 均为原 G3 型肿瘤，其中 II、III 亚群有特征性 MYC 基因扩增预后较差。亚群 II 的主要分子变异是 MYC 基因扩增、GFII1 和 GFII1B 基因活化、KBTBD4、SMARCA4、CTDNEP1、KMT2D 基因突变，染色体变异包括少量 17q 等臂染色体、8 号染色体和 1q 增多，5 年生存率 50%。亚群 III 的主要分子变异是少数 MYC 基因扩增，染色体变异有 17q 等臂染色体、7 号染色体增多和 10q 缺失，5 年生存率 43%。亚群 IV 主要发生在婴幼儿（中位年龄 3 岁），非婴儿患者的预后较好，而婴儿的 PFS 较低，提示全脑全脊髓放疗可能是亚群 IV 的独立预后因素。亚群 IV 目前无发现驱动基因变异，也无 17q 等臂染色体，主要染色体变异包括 7、14 号染色体增多，以及 8、10、11、16 号染色体缺失，5 年生存率 80%。亚群 V、VI、

VII主要是原G4型肿瘤，但也少量混有G3型肿瘤。亚群V的主要分子变异是MYC和MYCN基因扩增，染色体变异包括7号染色体增多、17q等臂染色体和16q缺失，5年生存率59%。亚群VI的分子异常主要有PRDM6基因活化和少量MYCN基因扩增，染色体异常包括7号染色体增多、17q等臂染色体和8号、11号染色体缺失，5年生存率81%。亚群VII主要是KBTBD4基因突变，7号染色体增多和8号染色体缺失，少数17q等臂染色体，5年生存率85%。亚群VIII最多见且均为原G4型肿瘤，主要发生在较大的儿童（中位年龄10岁），主要分子变异有PRDM6基因活化、KDM6A、ZMYM3和KMT2C基因突变，染色体变异只有17q等臂染色体，5年生存率81%。尽管亚群VIII的5年生存率较高，但常出现晚期复发而死亡，是这个该亚群独特的临床表现。

用DNA甲基化芯片可以准确获得上述的各种MB分子亚型。二代测序方法不能可靠区分Group 3和Group 4亚型。DNA甲基化芯片是确定MB各亚组以及亚组结构内各亚型的金标准。目前国际上推荐采用DNA甲基化芯片分析鉴定MB亚群，以获更加准确的MB分子分型，用于临床精准的危险分层和治疗。

第五节 分期评估和临床分期

1 分期评估

肿瘤侵犯范围评估对于临床分期、危险度分层和后续治疗方案选择非常重要，需行术前、术中和术后评估。据评估结果将患者分为局限期和转移期。分期常规检查必须包括全脑全脊髓MRI检查和脑脊液瘤细胞学检测。单纯采用其中一项，诊断肿瘤软脑膜浸润的遗漏率达14%~18%。具体评估内容如下：

1.1 术前肿瘤评估

颅脑MRI平扫+增强；全脊髓MRI平扫+增强（条件许可）。

1.2 术中肿瘤评估

肿瘤大小和位置，肿瘤与周围组织关系、有无颅内扩散；肿瘤切除程度等。

1.3 术后评估

(1) 颅脑MRI复查：术后颅内肿瘤残留灶评估最好是术后72小时内颅脑MRI平扫+增强检查。如术后有广泛实质改变，有可能掩盖残留肿瘤，建议术后2-3周行再次脑MRI检查。

(2) 脊髓MRI复查：全脊髓MRI检查应在术后72小时内进行。对出现广泛术后强化硬膜下积液的患者，建议术后约2-3周再行全脊髓MRI平扫+增强检查。

(3) 术后脑脊液细胞学检查：术后14天或术后治疗前必须进行脑脊液瘤细胞检查。

(4) 其他检查：胸片、腹部B超、心电图、血象、生化功能、内分泌等常规检查。骨髓和骨扫描不作常规检查，除非出现相应症状或者血象异常。

1.4 术后肿瘤残留病灶的程度定义

- A. 肿瘤肉眼全切除/近全切除：指术后无或仅残留肿瘤病灶 $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ ；
- B. 肿瘤次全切除：指术后残留可测量的肿瘤病灶 $> 1.5 \text{ cm}^2$ ；
- C. 活检：肿瘤未切除，仅是取肿瘤组织标本活检。

2 临床分期（参照Chang分期系统）

2.1 局限期

M0：肿瘤局限，无转移证据。

2.2 转移期

M1：仅脑脊液肿瘤细胞阳性；

M2：小脑-大脑蛛网膜下腔和/或侧脑室或第三脑室肉眼结节状种植；

M3：脊髓蛛网膜下腔肉眼结节状种植；

M4：颅外转移。

第六节 危险分层

危险分层旨在对影响预后的相关危险因素进行预后分层，为临床制定精准分层治疗提供依据。MB主要根据初诊年龄、术后肿瘤残留病灶程度、临床分期、病理亚型和分子亚型等因素进行危险分层。根据治疗毒性风险因素和复发风险因素，将初诊MB分为年龄 ≥ 3 岁和年龄 < 3 岁两大治疗队列。每一队列都行相应危险分层。

1 年龄 ≥ 3 岁髓母细胞瘤

(1) 标危：肿瘤完全切除或近全切除，残留病灶 $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ ，而且无转移（M0）。

(2) 高危：肿瘤次全切除，残留病灶 $> 1.5 \text{ cm}^2$ ；肿瘤转移；神经影像学播散性转移证据。术后14天腰穿或脑室脑脊液瘤细胞阳性或颅外转移；病理示弥漫间变型。见表2-5-1。

2 年龄 < 3 岁髓母细胞瘤

(1) 标危：需同时符合下述标准：肿瘤完全切除或近全切除（残留病灶 $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ ），无扩散转移（M0）和病理亚型为促进纤维增生型和广泛结节型。见表2-5-1。

(2) 高危：除标危外全部定为高危。见表2-5-1。

表 2-5-1 髓母细胞瘤危险分层（不含分子亚型）

初诊年龄≥3岁	
标危	肿瘤完全切除或近全切除（残留病灶≤1.5cm ² ），无扩散转移（M0）
高危	手术次全切除（残留病灶>1.5cm ² ）
	扩散转移（M1-M4）
	病理组织学弥漫间变型
初诊年龄<3岁	
标危	需要同时满足以下条件： 肿瘤完全切除或近全切除（残留病灶≤1.5cm ² ），无扩散转移（M0） 病理亚型为促进纤维增生型和广泛结节型
高危	除标危外全部定为高危

3 结合分子亚型的危险分层

在现有危险分层基础上结合分子亚型和基因组信息，对 MB 进行更精准危险分层，从而给予最佳治疗策略尚待临床研究确定。近年来，MB 的分子亚型正被整合到危险分层的模式中，并正在进行前瞻性临床研究。目前共识是在原有危险分层基础上结合分子分型将年龄≥3 岁的 MB 分为 4 个危险组：①低风险（>90% 生存率）；②中风险（75%~90% 生存率）；③高风险（50%~75% 生存率）；④极高风险（<50% 生存率）。表 2-5-2 是可供参考的 MB 结合分子亚型的危险分层。

表 2-5-2 年龄≥3 岁髓母细胞瘤结合分子亚型的危险分层

	WNT	SHH	Group 3	Group 4	生存率
低危	<16 岁 且无转移			无转移伴 11 号染色体丢失	>90%
中危		TP53 野生型 •无 MYC 扩增 •无转移	无转移和无 MYC 扩增	无转移和无 11 号染色体丢失	75%~90%
高危		1 或 2 个 •转移 •MYC 扩增		转移	50%~75%
极高危		TP53 突变	转移		<50%
不详	LCA ^a , 转移		无转移伴 MYC 扩增 LCA ^a 染色体 17q	LCA ^a	

注：a. LCA: 大细胞/间变型 MB

第六章

初诊髓母细胞瘤的治疗

第一节 手术治疗

1 肿瘤切除

(1) 目的：外科手术是 MB 标准治疗的重要部分，目的是尽可能安全地最大程度切除肿瘤、明确诊断、重建脑脊液循环。原则是尽可能减少正常脑组织损伤前提下实现肿瘤的最大切除。

(2) 手术方式：第四脑室区肿瘤多采用枕下后正中经小脑延髓裂入路，利用自然间隙，避免对小脑蚓部和小脑半球的损伤。小脑脚区肿瘤可采用枕下乙状窦后入路切除；小脑半球肿瘤可采用后正中一侧拐或旁正中开颅切除。如术中发现肿瘤侵及脑干，则不应盲目追求全切，以防严重不良后果，需结合电生理监测行脑干面肿瘤切除。术中严格保护术区周边结构，尤其脑脊液流动的通路，避免导致瘤细胞播散。切除程度和患儿预后相关，术后肿瘤残余大于 1.5 cm^2 者在临床上被归为高危组，需要更加激进的治疗，预后也相对较差。术后 72h 内行颅脑 MR 检查评价肿瘤切除程度。对直径超过 2cm 的复发肿瘤，可再次手术，以减少肿瘤负荷，缓解对周围组织的压迫。

2 脑积水的处理

因存在导致小脑上疝及肿瘤腹腔播散风险，不常规建议术前行脑室腹腔分流术。肿瘤切除术前行脑室镜下第三脑室底造瘘、切除术中留置外引流管，是处理 MB 合并梗阻性脑积水的主要方法。术后外引流管先持续夹闭，保持一定脑脊液的向下压力，有利于脑脊液循环通路建立。确认无颅内高压后，72 小时内拔除外引流管。对小于 3 岁、伴软膜下肿瘤播散的 MB 导致的脑积水，首选脑室腹腔分流，因此类患儿肿瘤切除术后脑积水很难缓解（脑脊液吸收障碍），不做分流，术后皮下积液极难缓解。处理脑积水同时，需尽可能减少肿瘤细胞随脑脊液流动而产生播散风险。术后结合颅

内压监护、临床表现及影像判断脑积水是否得以解除。肿瘤全切或近全切后，中脑导水管充分开放，约80%患儿脑积水可同时缓解。如术后或在放化疗中出现脑室扩大，颅高压表现，且不能缓解，可行脑室腹腔分流术治疗脑积水。

3 手术并发症处理

(1) 小脑性缄默综合征：是MB术后最常见并发症，发生率可高达39%，是一种以术后语言功能障碍、运动功能障碍、情感功能障碍和认知障碍为特征的复杂临床综合征。患儿在术后立即或术后2~10天内出现缄默，不能讲话。同时表现为肌力及肌张力下降、共济失调、不自主运动；情感上表现复杂，有的为情绪不稳定，容易暴躁；有的为淡漠，缺乏情感回应；同时可能伴有吞咽功能障碍等脑干功能障碍表现。男性、肿瘤位于中线是小脑性缄默综合征的高危因素。目前发病机制尚不清楚，可能与齿状核与小脑中、下脚术中干预有关。尽管多数患儿经1~3个月可以从缄默中恢复，开始讲话，但是运动功能障碍常会持续较长时间，严重影响生活质量。少数患儿会出现永久性缄默。目前尚无明确治疗方案，有报道溴隐亭有一定疗效，言语和咽喉功能训练对康复有重要作用。

(2) 反复颅内感染：骨瓣开颅、严密缝合硬膜、消灭入路死腔、控制脑积水等可降低皮下积液发生率，同时减少颅内感染风险。术野反复冲洗和术后积极腰穿是减少颅内感染的重要方法。

(3) 术后后组颅神经麻痹：肿瘤侵蚀延髓或侧隐窝，后组颅神经受累可致呛咳，声音嘶哑，术后应鼻饲，必要时气管切开。

第二节 放射治疗

1 放疗策略

1.1 初诊年龄 ≥ 3 岁 MB 放疗

(1) 放疗时机：肿瘤切除术后应尽早放疗，延迟放疗可能导致预后欠佳，理想的开始放疗时机在术后4~6周内。应尽量避免因机器维修和假期等因素造成不必要的放疗中断，在SIOPNET-3研究中，术后开始放疗时间超过50天者PFS和OS明显低于放疗时间在45~47天的患儿。如因骨髓抑制导致必须中断全脑全脊髓放疗(CSI)，在等待血象恢复正常期间建议后颅窝或局部肿瘤床的局部放疗。

(2) 放疗前评估：充分评估患者年龄、生长发育情况、手术切除程度、术后体能状况、影像学有无转移、脑脊液检查结果和术后病理类型。根据不同危险度，采用不同放疗策略，包括放疗范围、放疗剂量和放疗技术等。CSI是术后放疗的重要组

成部分。放疗策略如下。

(3) 放疗剂量和范围：

1) 标危：对儿童患者，推荐采用减低剂量的CSI 23.4Gy，局部肿瘤床加量至54~55.8Gy（瘤床外扩1~2cm）；每次1.8~2Gy；放疗期间±同期化疗。国外研究≥3岁标危MB放疗期间用VCR同期化疗，5年EFS>81%。我国有学者对年龄≥3岁标危MB放疗期间不做VCR同期化疗，生存率也>80%。放疗后需要接受辅助化疗。对成人患者，可以采用标准剂量的放疗方案，即CSI 30~36Gy，后颅窝或局部肿瘤床加量至54~55.8Gy；每次1.8~2Gy；放疗后可接受辅助化疗。成人患者也可采用减低剂量的CSI 23.4Gy，后颅窝或局部肿瘤床加量至54~55.8Gy；每次1.8~2Gy；放疗期间可行同期化疗，值得注意的是，成人患者对同期化疗耐受性不及儿童；放疗后需要接受辅助化疗。

2) 高危：CSI剂量给予36Gy，后颅窝或局部肿瘤床加至54~55.8Gy；脊髓转移灶，局部放疗加至45~50.4Gy；每次1.8~2Gy；在放疗期间需行同期化疗；放疗后必须接受辅助化疗。

3) 局部加量的放疗靶区：以往多是后颅窝，目前有逐步缩小趋势，一般是肿瘤床外放1~2cm，可减少正常组织接受高剂量放疗的照射容积，相应减少放疗不良反应。ACNS 0331研究显示对3~21岁标危患者，瘤床加量的疗效并不劣于后颅窝加量。

(4) 放疗期间同期化疗：初诊高危MB需做同期化疗，最佳放化同期药物仍在研究中。采用单药VCR同期放化疗治疗转移性MB，5年PFS 67%。美国ACNS0332是一项对高危MB的随机研究，主要评估放疗期间采用卡铂+VCR或VCR同期化疗对生存的影响，结果显示仅Group3型MB获益，卡铂组与非卡铂组5年EFS分别为73.2% vs. 53.7%，P=0.047。目前推荐MB放化同期主要是以下2个方案：

1) VCR：VCR 1.5mg/m²，每周1次，静注，共6~8次。

2) VCR联合卡铂：VCR用法同上。卡铂用法：35mg/m²/d，静脉滴注15分钟，放疗前1~4小时应用，每周5次，共6周30次。卡铂是放疗增敏剂，临床研究显示卡铂作为Group3型高危MB放化同期药物有较好疗效。但伴有较明显骨髓抑制，需要密切监测血象（放疗期间隔日检测血常规），同期应用G-CSF积极处理。

1.2 初诊年龄<3岁MB放疗

(1) 放疗时机：初诊年龄<3岁的MB，术后不先放疗。建议延迟放疗或不做放疗。

1) 标危：无转移、无残留的促纤维增生/广泛结节型和/或SHH分子亚型（无TP53突变）的MB，定义为标危组，术后行全身化疗联合脑室内化疗，不做放疗。

2) 高危：先行化疗，延迟至3岁后再行放疗。转移患者可据具体病情行放疗。

(2) 放疗剂量和范围：先行化疗，随着年龄增长到3岁后，可据情选择类似于年龄≥3岁MB的放疗剂量和范围。德国HIT-2000研究对年幼局限性MB，化疗后仅对原

发瘤行局部放疗，虽降低了局部复发率，但仍现脊髓转移，EFS和OS并没有改善。

(3) 放疗期间同期化疗：可选择类似于年龄 ≥ 3 岁高危MB的同期化疗药物。

2 放疗技术

MB放疗一般采用4~6 MV光子以及基于直线加速器的三维适形放疗(Three Dimensional Conformal Radiation Therapy, 3DCRT)、调强放疗(Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT)、容积旋转调强放疗(Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy, VMAT)、螺旋断层放射治疗(TOMO Therapy)、影像引导放疗(Image guarded radiation therapy, IGRT)和立体定向放疗(Stereotactic Radiotherapy, SRT)。质子治疗具特殊放射剂量学分布，能降低非靶区正常组织受照剂量，能减少放疗对内分泌和神经认知功能的损伤。

MB大多为儿童和青少年。制定放疗计划要严格审核危及器官(Organs at Risk, OARs)范围，满足剂量和体积限定。OARs包含垂体、视交叉、视神经、眼睛、晶状体、海马、脑干、耳蜗和卵巢等。注意随访放疗后生活质量，做好对症治疗。

3 放疗不良反应

3.1 急性放疗不良反应

(1) 骨髓抑制

放疗所致骨髓抑制程度通常取决于患者年龄、放疗技术、CSI剂量，以及是否联合使用化疗等。I~II级白细胞降低可继续放疗，给予升白药物及营养支持。III级需暂停放疗，给予G-CSF治疗，如有粒细胞减少伴发热，需予抗生素预防继发感染。IV级需暂停放疗，给予G-CSF治疗，无论有无发热，均须预防性使用抗生素。I~II级血小板降低可继续放疗，给予升血小板药物。III级及以上血小板降低，存在出血风险，需暂停放疗，给予白细胞介素-11、重组人血小板生成素等。IV级血小板减少或有出血表现时，尤其是 $<20 \times 10^9/L$ 时，需血小板输注治疗。放疗对红细胞和血红蛋白影响较小，如血红蛋白降低或有明显的贫血症状时，给予对症治疗。

(2) 放射性脑水肿

CSI早期可致急性脑水肿。常出现头晕、头痛和明显恶心呕吐。一般给予甘露醇和糖皮质激素治疗，症状迅速改善，不会影响放疗过程。

(3) 其他一般症状

患者有脱发、疲劳和胃肠道反应等，给予对症及支持治疗。

3.2 远期放疗不良反应

儿童和青少年正处生长发育阶段，放疗尤其是高剂量放疗对生长发育、内分泌

代谢和神经认知功能等造成不同程度影响，少数会在放疗后若干年出现继发性肿瘤。

(1) 骨生长

理论上，椎体骨受到 $>10\text{Gy}$ 照射后，可能会影响骨生长。临床上，部分患儿脊椎接受高剂量放疗后可能会出现上半身略短表现。在制定CSI计划时，如存在不同椎体放疗剂量均匀性差，有可能引起椎体生长不对称。SIOP PNET4研究显示超分割放疗方案较常规分割方案明显减少对患儿身高的不良影响。放疗物理师在制定放疗计划时，需要采用更合理的放射剂量分布，以降低放疗对骨组织的影响。

(2) 内分泌和代谢

对女孩实施CSI要避免卵巢接受超过正常限量的照射。设计放疗计划时，需要将卵巢组织设定为OARs，可以选择最下面的射野采用侧野照射，尽量避免单纯前后野照射。儿童垂体发育尚未成熟，放疗对垂体功能可能有影响，受照剂量过高，会致垂体功能减退。制定放疗计划时，要尽量减少垂体受照剂量。需要密切观察内分泌和代谢指标，出现异常，及时在专科医师指导下使用激素类药物替代。临床研究发现，高危型MB接受CSI后对肿瘤床补量的疗效不劣于对整个后颅窝进行补量，因此，正常垂体接受的放疗剂量一般不会超过正常垂体耐受剂量，对内分泌代谢功能影响很小。

(3) 神经认知功能损伤

神经认知功能损伤主要表现为智力损伤、认知功能下降和运动能力下降等。全中枢 36Gy 放疗后，神经认知功能可能会低于平均水平。智力损伤与年龄有关，放疗时年龄越小-损伤发生率越高，智力损伤呈迟发性进行性加重。有研究显示：部分低龄儿童接受 $>30\text{Gy}$ 的全脑放疗后5年，58%智商高于80，放疗后10年只有15%智商高于80。因此近年来，放疗前需对患者尤其是低龄儿童进行准确的危险分层，分别给予不放疗、局部放疗和不同强度的CSI，尽量在不降低疗效情况下，减免放疗所致神经认知功能损伤程度。

(4) 放疗致第二肿瘤

MB好发于儿童和青少年，部分患者能长期生存，随着精准放疗技术如IMRT、VMAT、TOMO Therapy和SRT的广泛使用，目前MB放疗效果得以提高，但这些技术也使全身接受低剂量照射容积增加，理论上增加了辐射致癌风险。个别报道儿童MB10年累积放疗所致继发恶性肿瘤的发生率是3.7%，其中最常见的继发性恶性肿瘤是胶质瘤。因此对儿童、青少年和有基因缺陷的MB，临床上需要关注辐射致癌。在放疗中可以尝试在有效化疗支持下减少CSI剂量和范围的临床研究；物理师也可尝试通过优化放疗技术、减少机器输出量和减少照射野数目等多种物理学方法降低辐射致癌风险。

第三节 常规化疗

1 初诊年龄 ≥ 3 岁 MB 化疗

化疗是 MB 综合治疗的重要组成部分。初诊年龄 ≥ 3 岁标危 MB 采用现代标准的手术-放疗-化疗，5年 EFS 可达 81%，OS 86%。高危 MB 大约 60%。大部分患者均是完成全脑全脊髓放疗后才接受化疗，骨髓耐受性较差。因此，化疗需密切监测血象。必要时 G-CSF 支持。

1.1 标危患者

(1) 化疗时机：放疗结束后 4 周开始辅助化疗。尽管 MB 对化疗敏感，但研究证实，先化疗再放疗生存率较差，因此建议放疗后再化疗。

(2) 化疗方案：标危 MB 术后放疗后辅助化疗为 CTX+DDP+VCR 方案，每 4 周重复，共 6 个疗程。或 CCNU+DDP+VCR 方案，每 6 周重复，共 8 个疗程，（表 2-6-1 和表 2-6-2）。化疗前要求中性粒细胞 $>0.75 \times 10^9/L$ ，血小板 $>75 \times 10^9/L$ ，肝肾功能正常。使用顺铂须按大剂量顺铂化疗常规进行水化、利尿、监测尿量和尿常规等，慎防顺铂的肾毒性，定期检测听力。CCNU 口服前需用止呕药。化疗后需要 G-CSF 支持治疗。

表 2-6-1 CTX+DDP+VCR 方案（每 4 周重复，共 6 个疗程）

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
环磷酰胺 (CTX)	750 mg/m ²	静脉滴注	第 2~3 天	每 4 周
顺铂 (DDP)	75mg/m ²	静脉滴注	第 1 天	
长春新碱 (VCR)	1.5mg/m ²	静脉注射	第 1, 8, 15 天	

表 2-6-2 CCNU+DDP+VCR 方案（每 6 周重复，共 8 个疗程）

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
洛莫司汀 (CCNU) ^a	75mg/m ²	口服	第 1 天，睡前	每 6 周
顺铂 (DDP)	75mg/m ²	静脉滴注	第 1 天	
长春新碱 (VCR)	1.5mg/m ²	静脉注射	第 1, 8, 15 天	

注：a. 甲环亚硝脲 (Me-CCNU, 司莫司汀) 可以取代洛莫司汀 (CCNU)，Me-CCNU 用法 75mg/m²，口服，QN，d1。

1.2 高危患者

(1) 化疗时机：可选术后先放疗或先化疗。美国 POG 9031 研究证实高危 MB 术后先放疗或先化疗生存率无差别。德国 HIT '91 研究显示对 M1 转移者，术后先放疗生存率优于术后先化疗。对 M2/M3 转移者，术后先放疗或先化疗生存率无差别。

(2) 化疗方案：放疗结束后4周开始化疗。可选 CTX+DDP+VCR 方案，每4周重复，共6个疗程；或 CCNU+DDP+VCR 方案，每6周重复，共8个疗程。化疗方案用法和剂量同标危（表2-6-1和表2-6-2）。顺铂使用须按大剂量顺铂化疗常规行水化、利尿、监测尿量和尿常规等，慎防顺铂的肾毒性，定期检测听力。CCNU口服前需止呕药。化疗后需G-CSF支持。

2 初诊年龄<3岁MB化疗

鉴于放疗对年幼儿童生长发育、内分泌功能和神经认知能力有影响，对初诊年龄<3岁MB，建议术后先接受化疗，延迟放疗或不做放疗。

对年龄<3岁标危MB，可不做放疗，但需同时加强全身系统化疗。强化化疗方案包括CTX、大剂量甲氨蝶呤（HD-MTX）、依托泊苷（VP16）、卡铂（CBP）和VCR等药物，同时用Ommaya囊脑室内MTX化疗。化疗同期可行Ommaya囊脑室MTX化疗或腰穿鞘内MTX化疗。德国HIT-2000研究证实：年幼儿童MB术后单纯采用多药化疗联合Ommaya囊脑室内MTX化疗，促纤维增生型/广泛结节型和/或SHH分子亚型的局限期MB，不做放疗，5年EFS 90%。然而，其他亚型生存率仍然差，经典型和间变型MB 5年EFS分别为30%和33%。美国COG-ACNS1221研究对年幼儿童促纤维增生型/广泛结节型MB和/或SHH分子亚型的局限期MB，采用与德国HIT-2000研究相同的方案，但是不做Ommaya囊脑室内MTX化疗，结果复发率较高，2年PFS 52%，导致研究提前终止。SJYC07研究则对年龄<3岁MB单纯手术+化疗，不做放疗和脑室内MTX化疗和ASCT，结果显示：SHH-II型生存率明显优于SHH-I型，5年PFS分别为90.9% vs. 22.2%， $P=0.0007$ 。而Group 3和Group 4型MB预后极差，5年PFS分别为8.3%和13.3%。据此，建议对<3岁促纤维增生型/广泛结节型的标危MB患者，需全身化疗联合脑室内MTX化疗或者鞘内化疗。然而，脑室内MTX化疗伴有中枢感染和脑白质病的风险，需要谨慎。

对年龄2~2.5岁高危MB，可先行HIT-2000方案全身化疗，不做脑室或鞘内MTX化疗。化疗结束后接近或达3岁衔接放疗。年龄<2岁高危患儿，建议化疗+自体外周血造血干细胞移植（ASCT）。ASCT结束后根据肿瘤情况决定是否放疗。

2.1 标危患者

(1) 化疗时机：手术后2~4周开始辅助化疗。

(2) 化疗方案：建议采用目前国际上公认对年幼儿童MB最好的化疗方案。即德

国 HIT-2000 方案：系统性多药化疗联合脑室内 MTX 化疗。主要药物和用法：HIT-2000 方案三个周期共 12 个疗程。每个周期 4 个疗程，每疗程间隔 2 周。每周期间隔 3 周。年龄小于 6 个月化疗剂量是标准剂量 66%，年龄 7~12 个月化疗剂量是标准剂量 80%（表 2-6-3 和表 2-7-1）。

(3) 脑室或鞘内化疗：有条件建议埋置 Ommaya 囊行脑室内 MTX 化疗。无条件者采用常规鞘内 MTX 化疗，见表 2-6-3。

表 2-6-3 HIT-2000 方案

第一周期：第 1, 3, 5, 7 周（第 1, 2, 3, 4 疗程）			
第 1 周	CTX 800mg/m ² iv drip d1-3	VCR 1.5mg/m ² iv d1	^b MTX2mg/d, 脑室注射, d1-4 或 ^c 鞘注（按年龄）, dl
第 3 周	^a HD-MTX 5g/m ² CIV 24h, d1	VCR1.5mg/m ² iv d1	^b MTX2mg/d, 脑室注射, d1-2 或 ^c 鞘注（按年龄）, dl
第 5 周	^a HD-MTX 5g/m ² CIV 24h, d1	VCR1.5mg/m ² iv d1	^b MTX2mg/d, 脑室注射, d1-2 或 ^c 鞘注（按年龄）, dl
第 7 周	CBP 200mg/m ² iv drip d1-3	VP16 150mg/m ² iv drip d1-3	^b MTX2mg/d, 脑室注射, d1-4 或 ^c 鞘注（按年龄）, dl
第二周期：从第 10 周开始，第 10, 12, 14, 16 周，重复第 1 周期方案（第 5, 6, 7, 8 疗程）			
第三周期：从第 19 周开始，第 19, 21, 23, 25 周，重复第 1 周期方案（第 9, 10, 11, 12 疗程）			

注：CBP：卡铂；CTX：环磷酰胺；HD-MTX：大剂量甲氨蝶呤；VP16：依托泊苷；VCR：长春新碱。

a. HD-MTX 按标准水化碱化和 CF 救援。HD-MTX 5g/m²，总剂量的 10% 在 0.5h 中滴注，其余 90% 在 23.5h 中滴注，36hCF15mg/m²解救，q6h×6 次，根据 MTX 血药浓度调整 CF 剂量和次数。

b. 脑室 Ommaya 囊内注射 MTX 2mg/d。

c. 鞘内注射 MTX 剂量：<1 岁-6mg；1~3 岁-9mg；3~9 岁-12mg；>9 岁-15mg。

2.2 高危患者

(1) 化疗时机：术后 2-4 周开始化疗。

(2) 化疗方案：用法和剂量同标危。给予 HIT-2000 方案交替化疗三个周期 12 疗程。每个周期 4 个疗程。每个周期间隔 3 周，每个疗程间隔 2 周（表 2-6-3 和表 2-7-1）。年龄<6 个月化疗剂量是标准剂量 66%，年龄 7~12 个月化疗剂量是标准剂量 80%。

对初诊年龄 2.5 岁左右高危 MB，可先用 HIT-2000 方案化疗 12 疗程，不做脑室或鞘内化疗，化疗结束后，年龄达 3 岁者可衔接放疗。对年龄<2 岁高危 MB 婴幼儿，建议行 ASCT。采用 Head start 4 序贯化疗+ASCT 方案。ASCT 结束后如果仍然持续 CR，

年龄仍未到3岁，观察。如治疗中进展或ASCT后出现转移或复发则根据实际情况行放疗。如不选择ASCT，可用HIT-2000或者其他方案治疗。

3 自体造血干细胞支持下超大剂量化疗

适应证：年龄<3岁高危MB。这类病人目前治疗结果仍较差。大剂量化疗联合ASCT是治疗选择之一。可用1次或多次ASCT。对初诊≤2岁的高危MB，建议参照美国head start 4方案予以序贯化疗+ASCT。具体方案如下：

(一) 诱导化疗：

诱导化疗第1-3疗程，每疗程间隔21天：

长春新碱（VCR）：0.05mg/kg，d1，8，15

顺铂（CDDP）：3.5 mg/kg，d1

依托泊苷（VP16）：4 mg/kg，d2，3

环磷酰胺（CTX）：65 mg/kg，d2，3（需要美司钠解毒）

甲氨蝶呤（MTX）：400 mg/kg，d4（需要按常规CF解救）

诱导化疗第4-5疗程，每疗程间隔21天：

顺铂（CDDP）：3.5 mg/kg，d1

依托泊苷（VP16）：4 mg/kg，d2，3

环磷酰胺（CTX）：65 mg/kg，d2，3（需要美司钠解毒）

甲氨蝶呤（MTX）：400 mg/kg，d4（需要按常规CF解救）

(二) 巩固治疗：

方案1：3疗程串联移植，预处理方案（TC）如下：

噻替派（Thiotepa）10mg/kg/d×3d，d-4，-3

卡铂（Carboplatin）16.7mg/kg /d×3d，d-4，-3

自体造血干细胞回输 d0

方案2：单次移植，预处理方案（TCE）如下：

噻替派（Thiotepa）10mg/kg/d×3d，d-5，-4，-3

卡铂（Carboplatin）16.7mg/kg/d×3d，d-8，-7，-6

依托泊苷（Etoposide）8.3mg/kg/d×3d，d-5，-4，-3

自体造血干细胞回输 d0

第四节 初诊髓母细胞瘤的治疗流程

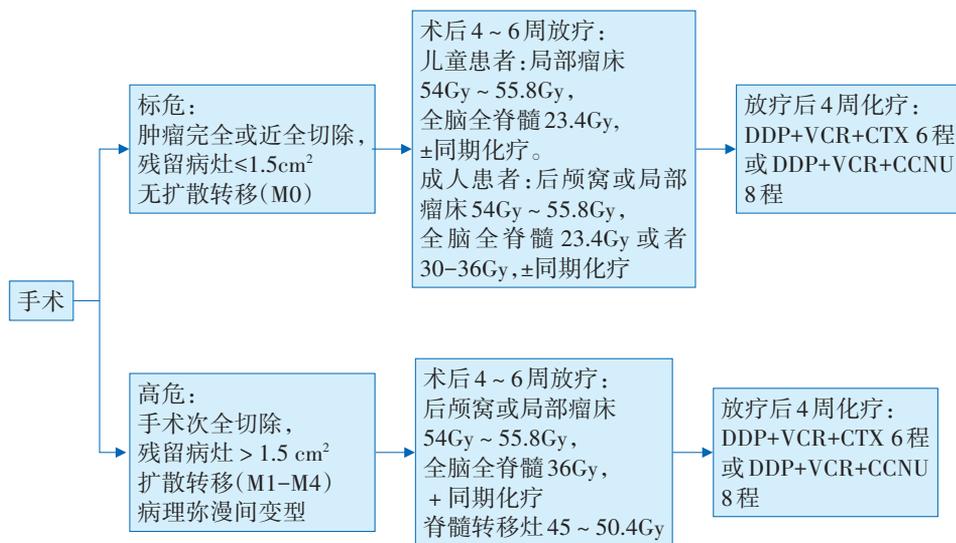


图 2-6-1 年龄≥3岁髓母细胞瘤治疗流程图

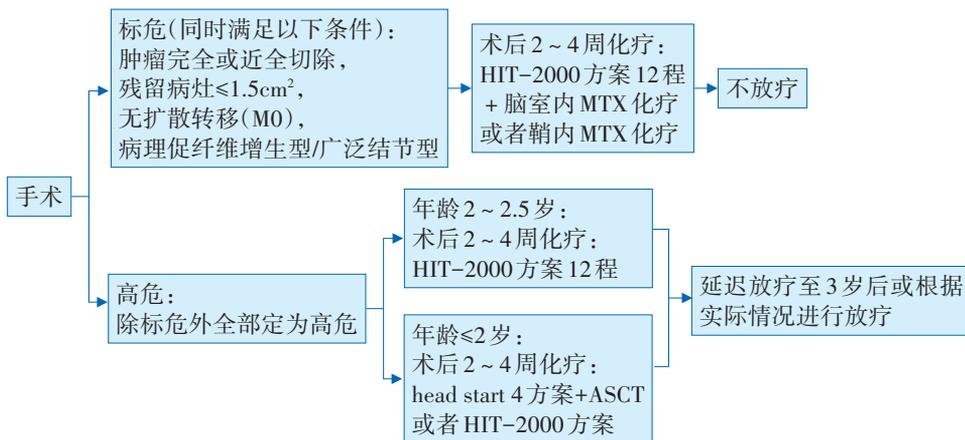


图 2-6-2 初诊年龄<3岁髓母细胞瘤治疗策略

第五节 结合分子亚型危险分层的临床研究

MB分子亚型与预后明显相关。有必要将MB分子亚型逐步纳入危险分层。但需前瞻性临床试验证实分子亚型行危险分层的有效性，从而为MB提供更精准的治疗策略。目前这种试验主要集中对低危或标危MB的治疗干预，微调放疗和化疗的治疗强度，特别是对年幼儿童MB，以其降低治疗所致的远期副作用。

(1) 基于髓母细胞瘤分子亚型危险分层的治疗研究：SJMB12研究(NCT01878617)在既往标准治疗基础上，对低危WNT-MB降低全中枢放疗剂量。

SHH-MB在常规化疗基础上增加维莫德吉（Vismodegib）靶向药物。非WNT/SHH型常规化疗增加化疗药物培美曲塞和吉西他滨。探讨基于MB分子亚型的危险分层进行治疗可否改善MB生存率，降低远期副作用。目前研究正在进行中。

（2）低危WNT-MB减低治疗强度研究：COG-ACNS1422（NCT02724579）研究是对分子分型为WNT亚型的初诊MB进行降低治疗强度的临床研究。入组需同时满足以下标危标准：年龄 ≥ 3 岁，无LC/A或MYC/MYCN扩增，无残留病灶和/或转移病灶。研究降低放疗剂量：全脑全脊髓18Gy取代23.4Gy；瘤床54Gy放疗取代后颅窝放疗。减少化疗药物DDP、VCR和CCNU的应用。放疗期间不做VCR同期化疗。探讨对低危WNT-MB降低治疗强度可否获益。目前研究正在进行中。

（3）降低低危/标危儿童MB治疗强度的国际前瞻性临床研究：国际儿科肿瘤学会（SIOP）PNET-5髓母细胞瘤（NCT02066220）研究是一项针对3~5岁以上伴有低危或标危生物学特征的儿童MB，进行降低放疗和化疗强度的国际前瞻性研究。此项研究对于低危MB降低CSI剂量至18Gy，维持化疗减少DDP和CTX用量。而对标危MB放疗期间同期卡铂化疗，维持化疗减少DDP和CTX用量，以探讨对这类患者降低治疗强度是否获益。目前研究正在进行中。

（4）高危非WNT/SHH型高危MB加强治疗强度研究：Head Start4研究（NCT02875314）主要是比较年龄 < 10 岁，高危非WNT/SHH型MB常规化疗后随机接受1个或者2个序贯大剂量化疗（ASCT）的生存率。目前研究即将结束，期待最终的研究结果。

第七章

复发髓母细胞瘤的治疗

复发和难治MB预后差。一线综合治疗（手术+放疗+化疗）后复发生存率低于10%。SHH亚型MB大多数是局部复发。而Group 3和Group 4亚型MB则更多是远处转移。复发/难治MB的治疗取决于初诊治疗模式和复发转移部位。

第一节 手术

局部复发病灶，如能手术尽量争取手术切除肿瘤。如肿瘤广泛，不能手术，建议活检病理确诊后行挽救化疗，肿瘤缩小、转移病灶消失后再作手术评估。治疗后3-5年复发需手术或活检确诊排除第二肿瘤。

第二节 放疗

1 既往无放疗

局部复发患者，手术切除病灶获得缓解后可参考上述高危方案进行放疗。转移性复发不可手术者，采用挽救化疗方案获得好转或缓解后，可参考上述高危患者的放疗策略进行放疗。

2 既往已放疗

建议根据患者年龄、术后体能状况、曾接受的放疗技术、放疗剂量和范围、间隔时间、肿瘤进展部位，以及是否有可替代的系统性药物治疗方案，仔细计算如再程放疗，OARs接受的累积放疗等效生物学剂量，以及是否已超过最大耐受体积剂量限值，评估再程放疗的可行性。尽量采用有效的系统性药物治疗推迟再程放疗时间。如考虑行再程放疗，建议以局部放疗为主。如复发病灶局限，再程放疗可用SRT。再

次 CSI 需非常谨慎。

第三节 挽救化疗

MB 是化疗较敏感肿瘤。复发后可用以往未曾应用的化疗药物和方案。主要包括 IE, CE, VIT, VIP, CT, TT 和 VP16 口服等方案, 见表 2-7-1~表 2-7-7。

表 2-7-1 IE 方案

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
异环磷酰胺 (IFO) 美司钠 (解毒)	1.5g/m ² 300mg/m ² /次	静脉滴注 静脉推注	第 1-5 天 IFO 0, 4, 8h	每 3 周
依托泊苷 (VP16)	100mg/m ²	静脉滴注	第 1-5 天	

表 2-7-2 CE 方案

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
卡铂 (CBP)	500mg/m ²	静脉滴注	第 1 天	每 3 周
依托泊苷 (VP16)	150mg/m ²	静脉滴注	第 1-3 天	

表 2-7-3 VIP 方案

药物	剂量	给药途径	给药时间	给药间隔
异环磷酰胺 (IFO) 美司钠 (解毒)	1.5g/m ² 300mg/m ² /次	静脉滴注 静脉推注	第 1-4 天 IFO 0, 4, 8h	每 3 周
依托泊苷 (VP16)	100mg/m ²	静脉滴注	第 1-4 天	
顺铂 (DDP)	20 mg/m ²	静脉滴注	第 1-4 天	

表 2-7-4 TT 方案

药物	剂量	用药途径	用药时间	用药间隔
替莫唑胺 (TMZ)	150mg/m ²	口服	第 1-5 天	每 4 周
托泊替康 (Topotecan)	0.75mg/m ²	静脉滴注	第 1-5 天	

表 2-7-5 VIT 方案

药物	剂量	用药途径	用药时间	用药间隔
替莫唑胺 (TMZ)	150mg/m ²	静脉滴注/口服 ^a	第 1-5 天	每 3 周
伊立替康 (Irinotecan)	50mg/m ²	静脉滴注	第 1-5 天	
长春新碱 (VCR)	1.5mg/m ²	静脉注射	第 1 天	

注: a. 如口服替莫唑胺, 需整个胶囊吞服。不能打开或咀嚼替莫唑胺胶囊, 如胶囊有破损, 应避免皮肤或黏膜与胶囊内粉状内容物接触。对不能吞咽整颗胶囊的患儿, 可注射替莫唑胺。

表 2-7-6 CT 方案

药物	剂量	用药途径	用药时间	用药间隔
环磷酰胺 (CTX)	750mg/m ²	静脉滴注	第 1-2 天	每 3 周
托泊替康 (Topotecan)	0.75mg/m ²	静脉滴注	第 1-5 天	

表 2-7-7 VP16 口服方案

药物	剂量	用药途径	用药时间	用药间隔
依托泊苷 (VP16)	50mg/m ²	口服	第 1-21 天	每 4 周

第四节 靶向治疗

复发/难治 MB 采用挽救化疗方案和/或手术±放疗后，生存率仍差。需积极探索新疗法，下列是目前国际上正在进行的分子靶向治疗的临床试验：

(1) 用细胞周期蛋白 D1/CDK4/6 抑制剂 Ribociclib (瑞博西尼) 和吉西他滨治疗复发/难治 Group 3 和 group 4 MB 的临床试验 (NCT03434262)。

(2) 用 Ribociclib (瑞博西尼) 联合 MEK1/2 抑制剂 Trametinib (曲美替尼) 治疗复发/难治 SHH 或者 WNT 的 MB 的临床试验 (NCT03434262)。

(3) 用 Ribociclib (瑞博西尼) 和 Sonidegib (索尼德吉) 治疗复发/难治的骨骼发育成熟、染色体 9q 丢失或 PTCH 突变的 SHH 的 MB 的临床试验 (NCT03434262)。

(4) 用细胞周期检查点激酶 1/2 抑制剂 Prexasertib 和环磷酰胺治疗复发/难治的 Group 3、Group 4、SHH 和不确定亚型的 MB 的临床试验 (NCT04023669)。

(5) 采用细胞周期检查点激酶 1/2 抑制剂 Prexasertib 和吉西他滨治疗复发/难治的 Group 3 和 Group 4 型 MB 的临床试验 (NCT04023669)。

第五节 免疫治疗

免疫治疗也是难治/复发 MB 探索性研究之一。主要包括：免疫检查点抑制剂、PD-1、B7-H3、CAR-T、NK 细胞和溶瘤病毒等。然而，大多数免疫治疗的临床试验都处早期阶段，尚未证实在 MB 的有效性，期待更多研究为未来创造希望。

第八章

康复管理

第一节 肿瘤本身和治疗所致的远期副作用

MB本身以及综合治疗所致的损伤可使部分存活患者出现听力下降（放疗和铂类化疗所致）、视力异常、认知能力下降、智力受损、生长发育障碍、学习能力下降、运动功能受损、中风、脑白质病、内分泌功能异常、继发于铂类化疗的肾毒性、生育功能受损、心理问题和继发第二肿瘤等。年幼儿童这些远期副作用更加明显。

第二节 远期副作用的管理

综合治疗结束后需对患者进行终身定期随访，针对相关问题进行后续治疗，改善康复服务和训练。随访康复工作需要内分泌学、听力测量学、眼科学、心脏病学、皮肤病学、神经学、神经心理学、心理学、物理疗法和能量疗法等方面的专业团队介入。内分泌失调，激素异常或生长发育障碍需要就诊内分泌专科进行相关治疗。运动功能受损需要康复训练。学习能力下降或智力受损可通过特殊学校或特殊教育以获改善。工作技能下降可进行改善工作技能的电脑化训练等。对这一患者群体进行适当和标准化的随访将有助于早期和有针对性的康复训练，在教育、工作、社会交往以及更大程度上独立于家庭和社会等方面带来更好的生活质量。

第九章

中医治疗

第一节 病因病机

中医学认为“脑为髓海”，正气亏虚，则外邪得以袭之，导致瘀毒内结，日久形成脑部肿瘤。该类疾病因发病年龄小，小儿具有“肝常有余，肾常虚”的特点，故“先天禀赋不足，肾气不足”是本病主要病因病机。

第二节 中医治疗

1 原发病基本治疗原则（辨病治疗）

(1) 早期：早期多见毒瘀内结之证，治当化痰软坚、行气活血散瘀为主，佐以补虚以防邪毒伤正之虞。

(2) 中期：宜攻补并重，多采用益气行瘀、软坚化痰治法。

(3) 晚期（或术后，或放化疗后）：以补为主，治以益气养阴、补脑填髓、滋补肝肾、滋阴潜阳等，兼以祛邪抗癌。

基本辨证治疗详见：《中枢神经系统生殖细胞肿瘤—基本辨证分型与治疗》部分。

2 伴随共济失调的基本治疗原则

共济失调，在中医上叫做痿症。基本病机是肺胃肝肾等脏腑精气受损，肢体筋脉失养。

(1) 祛除外邪：即治疗原发疾病。

(2) 开通经络：活血化瘀是治疗共济失调的原则，血不活则瘀不去，瘀不去则经络不通，经络不通则脑失之营养。

(3) 补益脾肾：脾主气血，肾主藏精。肾精必须依赖气血的滋养，脾主四肢充肌肉，肾主骨，通经络，肾生骨髓，肾精充足则骨髓生化有源，血行畅通，筋骨强健，肌肉发达，肢体活动有力。

(4) 补益肝肾：“肝肾同源”，肝藏血，肾藏精，精与血都化源于脾胃消化吸收的水谷精微，故称“精血同源”。

(5) 固护正气：增强机体免疫力，气血充沛，卫气固密，使得外邪的侵袭得到防御，不易发病。

3 脊髓播散的治疗

主症：肢体不遂，肢体麻木，大便不调（秘结或失禁），小便不调（癃闭或失禁）。

次症为辨证参考：

(1) 瘀血阻络：局部肿胀，痛有定处，或有皮下瘀斑，腹胀。舌质紫暗，苔薄白，脉细涩。

治法：活血化瘀，理气通络。

方药：桃红四物汤或血府逐瘀汤

(2) 气虚血瘀：转移部位肿痛，肌肉萎缩，面色淡白，腹胀，气短乏力，心悸自汗。舌质暗淡，苔薄白或白腻，脉细缓或细涩。

治法：健脾益气，活血通络。

方药：补阳还五汤加减

(3) 脾胃虚弱：肌肉萎缩，神倦，气短自汗，食少腹胀，面色少华。舌质淡，苔白，脉细缓。

治法：健脾益气，升阳举陷。

方药：补中益气汤加减。

(4) 肝肾阴虚：病久肌肉消减，形瘦骨立，腰膝酸软，头晕耳鸣。舌质红绛，少苔，脉细数。

治法：滋养肝肾，养阴填精。

主方：补肾健髓汤或益髓丹

(5) 气血两虚：面色苍白或萎黄，头晕目眩，气短懒言，心悸怔忡，饮食减少。舌质淡，苔薄白，脉细弱或虚大无力。

治法：健脾益胃，益气养血。

方药：八珍汤加减。

第十章

随访

MB 尽管综合治疗后获得完全缓解，但仍然有部分患者复发或继发第二肿瘤。需要及早发现及时治疗。还需监测治疗所致的远期副作用。因此，定期随访非常重要。

随访时间和检查项目：治疗停止后第 1 年：每 3 个月复查颅脑+脊髓 MRI；第 2 年：每 4 个月复查颅脑+脊髓 MRI；第 3~5 年：每 6 个月复查颅脑+脊髓 MRI；第 5 年后：每年复查颅脑+脊髓 MRI。

还需定期复查血常规、生化常规、内分泌检测、听力检查、视力检查、心脏功能检测、腹部彩超和胸片等相关检查，或根据临床需要进行其他相关检查。

参考文献

- [1] J P R, N S L, R E, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy [J]. *Journal of neurosurgery*, 1994, 81 (5) .
- [2] PACKER R J, GAJJAR A, VEZINA G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (25): 4202–8.
- [3] MICHALSKI J M, JANSS A J, VEZINA L G, et al. Children’s Oncology Group Phase III Trial of Reduced-Dose and Reduced-Volume Radiotherapy With Chemotherapy for Newly Diagnosed Average-Risk Medulloblastoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39 (24): 2685–97.
- [4] KORTMANN R D, KÜHL J, TIMMERMANN B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT ’91 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46 (2): 269–79.
- [5] HOFF K V, HINKES B, GERBER N U, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT’91 [J]. *European journal of cancer (Oxford, England; 1990)*, 2009, 45 (7): 1209–17.
- [6] RUTKOWSKI S, BODE U, DEINLEIN F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone [J]. *The New England journal of medicine*, 2005, 352 (10): 978–86.
- [7] GRILL J, SAINTE-ROSE C, JOUVET A, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children [J]. *Lancet Oncology*, 2005, 6 (8): 573–580.
- [8] RUTKOWSKI S, GERBER N U, VON HOFF K, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy [J]. *Neuro Oncol*, 2009, 11 (2): 201–10.
- [9] N L D, ARIE P, GUIDO R, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. *Acta neuropathologica*, 2016, 131 (6): 803–820.
- [10] SCHWALBE E C, LINDSEY J C, NAKJANG S, et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study [J]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18 (7): 958–971.
- [11] CAVALLI F M G, REMKE M, RAMPASEK L, et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31 (6): 737–754.e6.
- [12] KYLE J, D T M. Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review [J]. *Journal of neurosurgery Pediatrics*, 2019, 24 (4): 353–363.
- [13] MAJD N, PENAS-PRADO M. Updates on Management of Adult Medulloblastoma [J]. *Current treatment options in oncology*, 2019, 20 (8): 64.
- [14] WASZAK S M, NORTHCOTT P A, BUCHHALTER I, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort [J]. *The Lancet Oncology*, 2018, 19 (6): 785–798.
- [15] EVANS D G, FARNDON P A, BURNELL L D, et al. The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma [J]. *British journal of cancer*, 1991, 64 (5): 959–61.
- [16] J S M, CHRISTIAN B, G W S, et al. Germline mutations in *SUFU* cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with *PTCH1* mutations [J]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2014, 32 (36): 4155–4161.

- [17] 张新颜, 李建康, 李伟, 等. 儿童髓母细胞瘤合并 Gorlin-Goltz 综合征八例 [J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20 (05): 409-14.
- [18] 杨宝, 姜涛. 髓母细胞瘤相关遗传综合征的研究进展 [J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36 (09): 970-2.
- [19] Wang Y, Wu J, Li W, et al. Retrospective investigation of hereditary syndromes in patients with medulloblastoma in a single institution [J]. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 2021, 37 (2): 411-7.
- [20] PEARSON A D, CRAFT A W, RATCLIFFE J M, et al. Two families with the Li-Fraumeni cancer family syndrome [J]. *Journal of medical genetics*, 1982, 19 (5): 362-5.
- [21] HAMILTON S R, LIU B, PARSONS R E, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome [J]. *The New England journal of medicine*, 1995, 332 (13): 839-47.
- [22] DE CHADARÉVIAN J P, VEKEMANS M, BERNSTEIN M. Fanconi's anemia, medulloblastoma, Wilms' tumor, horseshoe kidney, and gonadal dysgenesis [J]. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 1985, 109 (4): 367-9.
- [23] MILLER R W, RUBINSTEIN J H. Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome [J]. *American journal of medical genetics*, 1995, 56 (1): 112-5.
- [24] FRANCESCHI E, HOFER S, BRANDES A A, et al. EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma [J]. *The Lancet Oncology*, 2019, 20 (12): e715-e28.
- [25] REDDY N, ELLISON D W, SOARES B P, et al. Pediatric Posterior Fossa Medulloblastoma: The Role of Diffusion Imaging in Identifying Molecular Groups [J]. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*, 2020, 30 (4): 503-11.
- [26] ALRAYAHI J, ZAPOTOCKY M, RAMASWAMY V, et al. Pediatric Brain Tumor Genetics: What Radiologists Need to Know [J]. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 2018, 38 (7): 2102-22.
- [27] DANGOULOFF-ROS V, VARLET P, LEVY R, et al. Imaging features of medulloblastoma: Conventional imaging, diffusion-weighted imaging, perfusion-weighted imaging, and spectroscopy: From general features to subtypes and characteristics [J]. *Neuro-Chirurgie*, 2021, 67 (1): 6-13.
- [28] WARREN K E, VEZINA G, POUSSAINT T Y, et al. Response assessment in medulloblastoma and leptomeningeal seeding tumors: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology committee [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20 (1): 13-23.
- [29] LOUIS D N, 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): 803-20.
- [30] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23 (8): 1231-51.
- [31] LIAN H, HAN Y P, ZHANG Y C, et al. Integrative analysis of gene expression and DNA methylation through one-class logistic regression machine learning identifies stemness features in medulloblastoma [J]. *Molecular oncology*, 2019, 13 (10): 2227-45.
- [32] JIANG T, ZHANG Y, WANG J, et al. A Retrospective Study of Progression-Free and Overall Survival in Pediatric Medulloblastoma Based on Molecular Subgroup Classification: A Single-Institution Experience [J]. *Frontiers in neurology*, 2017, 8: 198.
- [33] THOMPSON M C, FULLER C, HOGG T L, et al. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (12): 1924-31.
- [34] NORTHCOTT P A, BUCHHALTER I, MORRISSY A S, et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes [J]. *Nature*, 2017, 547 (7663): 311-7.

- [35] CAVALLI F M G, REMKE M, RAMPASEK L, et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31 (6): 737–54.e6.
- [36] SHIH D J, NORTHCOTT P A, REMKE M, et al. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (9): 886–96.
- [37] REMKE M, HIELSCHER T, NORTHCOTT P A, et al. Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (19): 2717–23.
- [38] KOOL M, JONES D T, JÄGER N, et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25 (3): 393–405.
- [39] NORTHCOTT P A, SHIH D J, PEACOCK J, et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes [J]. *Nature*, 2012, 488 (7409): 49–56.
- [40] ZHUKOVA N, RAMASWAMY V, REMKE M, et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (23): 2927–35.
- [41] HOVESTADT V, AYRAULT O, SWARTLING F J, et al. Medulloblastomics revisited: biological and clinical insights from thousands of patients [J]. *Nature reviews Cancer*, 2020, 20 (1): 42–56.
- [42] ROBINSON G W, RUDNEVA V A, BUCHHALTER I, et al. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2018, 19 (6): 768–84.
- [43] CHO Y J, TSHERNIAK A, TAMAYO P, et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (11): 1424–30.
- [44] SHARMA T, SCHWALBE E C, WILLIAMSON D, et al. Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138 (2): 309–26.
- [45] SCHWALBE E C, WILLIAMSON D, LINDSEY J C, et al. DNA methylation profiling of medulloblastoma allows robust subclassification and improved outcome prediction using formalin-fixed biopsies [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125 (3): 359–71.
- [46] NORTHCOTT P A, ROBINSON G W, KRATZ C P, et al. Medulloblastoma [J]. *Nature reviews Disease primers*, 2019, 5 (1): 1–20.
- [47] FOULADI M, GAJJAR A, BOYETT J M, et al. Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (10): 3234–7.
- [48] ZHAO Y, JIANG F, WANG Q, et al. Cytoplasm protein GFAP magnetic beads construction and application as cell separation target for brain tumors [J]. *Journal of nanobiotechnology*, 2020, 18 (1): 169.
- [49] ZELTZER P M, BOYETT J M, FINLAY J L, et al. 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 (3): 832–45.
- [50] HARISIADIS L, CHANG C H. Medulloblastoma in children: a correlation between staging and results of treatment [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1977, 2 (9–10): 833–41.
- [51] 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 (04): 169–74.
- [52] 姜涛, 王军梅, 杜江, 等. 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 (04): 338–43.
- [53] 杜淑旭, 李苗, 张金, 等. 儿童髓母细胞瘤的预后因素和生存分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, (24): 1886–7–8–9–90.
- [54] GIANGASPERO F, WELLEK S, MASUOKA J, et al. Stratification of medulloblastoma on the basis

- of histopathological grading [J]. *Acta Neuropathol*, 2006, 112 (1): 5-12.
- [55] GOTTARDO N G, HANSFORD J R, MCGLADE J P, et al. Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127 (2): 189-201.
- [56] RAMASWAMY V, REMKE M, BOUFFET E, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131 (6): 821-31.
- [57] ALBRIGHT A L, SPOSTO R, HOLMES E, et al. Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors [J]. *Neurosurgery*, 2000, 47 (4): 879-85; discussion 85-7.
- [58] 陈立华, 孙恺, 陈文锦, 等. 儿童髓母细胞瘤的显微手术治疗 [J]. *中华脑科疾病与康复杂志 (电子版)*, 2020, 10 (04): 197-204.
- [59] 张玉琪, 王忠诚, 马振宇. 减少小儿髓母细胞瘤手术中出血 73 临床分析 [J]. *中华神经外科杂志*, 2000, (02): 4-6.
- [60] 张俊廷, 王忠诚, 贾桂军, 等. 经小脑延髓裂入路切除第四脑室及桥脑上中段占位性病变的临床研究 [J]. *中华医学杂志*, 2001, (11): 8-10.
- [61] 王翦, 杨宏, 梁建民, 等. 儿童后颅窝中线肿瘤术后脑积水的原因及其防治 [J]. *广东医学*, 2011, 32 (11): 1380-2.
- [62] NOMAN Z S, MARTIN W. Experiences with the telovelar approach to fourth ventricular tumors in children [J]. *Pediatric neurosurgery*, 2010, 46 (5): 340-343.
- [63] 耿亚东, 魏新亭, 薛亚珂, 等. 儿童髓母细胞瘤伴梗阻性脑积水的手术治疗策略及并发症分析 [J]. *中国实用医刊*, 2018, 45 (13): 1-3.
- [64] Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, et al. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg* 2006; 105: 444-51.
- [65] Wells EM, Khademan ZP, Walsh KS, et al.: Postoperative cerebellar mutism syndrome following treatment of medulloblastoma: neuroradiographic features and origin. *J Neurosurg Pediatr* 5 (4): 329-34, 2010.
- [66] Pollack IF, Polinko P, Albright AL, et al.: Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathophysiology. *Neurosurgery* 37 (5): 885-93, 1995.
- [67] Tomita T, McLone DG. Medulloblastoma in childhood: results of radical resection and low-dose neuraxis radiation therapy. *J Neurosurg* 1986; 64: 238-42.
- [68] Taylor RE, Balley CC, Robinson KJ, et al. Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Pediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotherapy chemotherapy for M0-M1 medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, 58 (4): 1184-1193.
- [69] 甄子俊, 路素英, 夏云飞, 等. 72 例标危型髓母细胞瘤放疗剂量对生存的影响 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2015, 24 (05): 540-3.
- [70] LIU A P, ZHEN Z, YANG Q, et al. Treatment barriers and clinical outcome of children with medulloblastoma in China: a report from the Chinese Children's Cancer Group (CCCCG) [J]. *Neuro-oncology advances*, 2021, 3 (1): vdab134.
- [71] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Adult Medulloblastoma. NCCN Guidelines Version 2.2021.
- [72] LEARY S E S, PACKER R J, LI Y, et al. Efficacy of Carboplatin and Isotretinoin in Children With High-risk Medulloblastoma: A Randomized Clinical Trial From the Children's Oncology Group [J]. *JAMA oncology*, 2021, 7 (9): 1313-21.

- [73] MYNAREK M, VON HOFF K, PIETSCH T, et al. Nonmetastatic Medulloblastoma of Early Childhood: Results From the Prospective Clinical Trial HIT-2000 and An Extended Validation Cohort [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (18): 2028-40.
- [74] VATNER R E, NIEMIERKO A, MISRA M, et al. Endocrine Deficiency As a Function of Radiation Dose to the Hypothalamus and Pituitary in Pediatric and Young Adult Patients With Brain Tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (28): 2854-62.
- [75] PULSIFER M B, DUNCANSON H, GRIECO J, et al. Cognitive and Adaptive Outcomes After Proton Radiation for Pediatric Patients With Brain Tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102 (2): 391-8.
- [76] YOCK T I, YEAP B Y, EBB D H, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study [J]. *The Lancet Oncology*, 2016, 17 (3): 287-98.
- [77] KHALIL J, QING Z, CHUANYING Z, et al. Twenty years experience in treating childhood medulloblastoma: Between the past and the present [J]. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 2019, 23 (3): 179-87.
- [78] 殷蔚伯, 谷铎之. 肿瘤放射治疗学 (M). 中国协和医科大学出版社, 2002, 1025-1029.
- [79] KENNEDY C, BULL K, CHEVIGNARD M, et al. Quality of survival and growth in children and young adults in the PNET4 European controlled trial of hyperfractionated versus conventional radiation therapy for standard-risk medulloblastoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88 (2): 292-300.
- [80] TIAN S, SUDMEIER L J, ZHANG C, et al. Reduced-volume tumor-bed boost is not associated with inferior local control and survival outcomes in high-risk medulloblastoma [J]. *Pediatric blood & cancer*, 2020, 67 (1): e28027.
- [81] HOPPE-HIRSCH E, RENIER D, LELLOUCH-TUBIANA A, et al. Medulloblastoma in childhood: progressive intellectual deterioration [J]. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 1990, 6 (2): 60-5.
- [82] BAVLE A, TEWARI S, SISSON A, et al. Meta-analysis of the incidence and patterns of second neoplasms after photon craniospinal irradiation in children with medulloblastoma [J]. *Pediatric blood & cancer*, 2018, 65 (8): e27095.
- [83] WANG C, YUAN X J, JIANG M W, et al. Clinical characteristics and abandonment and outcome of treatment in 67 Chinese children with medulloblastoma [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2016, 17 (1): 49-56.
- [84] BAILEY C C, GNEKOW A, WELLEK S, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II [J]. *Medical and pediatric oncology*, 1995, 25 (3): 166-78.
- [85] BOUFFET E. Management of high-risk medulloblastoma [J]. *Neuro-Chirurgie*, 2021, 67 (1): 61-8.
- [86] TARBELL N J, FRIEDMAN H, POLKINGHORN W R, et al. High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (23): 2936-41.
- [87] VON BUEREN A O, VON HOFF K, PIETSCH T, et al. Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology [J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13 (6): 669-79.
- [88] NAUNG H, COHEN K J. An intrathecal limited postoperative chemotherapy regimen for the treatment of young children with nodular/desmoplastic medulloblastoma and medulloblastoma with extensive nodularity [J]. *Journal of neuro-oncology*, 2021, 152 (3): 567-72.
- [89] LAFAY-COUSIN L, BOUFFET E, STROTHER D, et al. Phase II Study of Nonmetastatic Desmo-

- plastic Medulloblastoma in Children Younger Than 4 Years of Age: A Report of the Children's Oncology Group (ACNS1221) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (3): 223-31.
- [90] COHEN B H, GEYER J R, MILLER D C, et al. Pilot Study of Intensive Chemotherapy With Peripheral Hematopoietic Cell Support for Children Less Than 3 Years of Age With Malignant Brain Tumors, the CCG-99703 Phase I/II Study. A Report From the Children's Oncology Group [J]. *Pediatric neurology*, 2015, 53 (1): 31-46.
- [91] LAFAY-COUSIN L, SMITH A, CHI S N, et al. Clinical, Pathological, and Molecular Characterization of Infant Medulloblastomas Treated with Sequential High-Dose Chemotherapy [J]. *Pediatric blood & cancer*, 2016, 63 (9): 1527-34.
- [92] THOMPSON E M, ASHLEY D, LANDI D. Current medulloblastoma subgroup specific clinical trials [J]. *Translational pediatrics*, 2020, 9 (2): 157-62.
- [93] MENYHÁRT O, GYÓRFFY B. Molecular stratifications, biomarker candidates and new therapeutic options in current medulloblastoma treatment approaches [J]. *Cancer metastasis reviews*, 2020, 39 (1): 211-33.
- [94] HUYBRECHTS S, LE TEUFF G, TAUZIÈDE-ESPARIAT A, et al. Prognostic Clinical and Biologic Features for Overall Survival after Relapse in Childhood Medulloblastoma [J]. *Cancers*, 2021, 13 (53) .
- [95] 孙艳玲, 刘晶晶, 杜淑旭, 等. 101例儿童复发髓母细胞瘤的序贯治疗生存分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23 (02): 164-8.
- [96] MAGNUS S, GUDRUN F, STEPHAN T, et al. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study [J]. *Journal of neuro-oncology*, 2016, 129 (3): 515 - 524.
- [97] 樊代明. 整合肿瘤学·临床卷[M]. 北京: 科学出版社, 2021.
- [98] 李丽, 冷军, 周霞. 外伤性脊髓不完全损伤症中医临床诊疗专家共识 [J]. *康复学报*, 2019, 29 (05): 1-4.
- [99] 樊代明. 整合肿瘤学·基础卷[M]. 西安: 世界图书出版西安有限公司, 2021.

