

# 儿童髓母细胞瘤的诊疗进展

王永军 综述,马骁 审校

(天津市儿童医院,天津大学儿童医院神经外科,天津市儿科研究所,天津市儿童出生缺陷防治重点实验室,天津 300134)

**摘要** 髓母细胞瘤(MB)是小儿常见的中枢神经系统恶性肿瘤,起源于原始神经干细胞,并向神经元、神经胶质细胞等多种细胞分化,多位于后颅窝的小脑蚓及第四脑室。MB是一种呈浸润性生长的高度恶性肿瘤,常通过脑脊液播散至全脑及脊髓,以手术联合放、化疗为主要治疗方式,但复发率高且预后差。近年来,随着多学科联合诊疗的优化进步,MB的长期生存率明显增加。

**关键词** 髓母细胞瘤;儿童;脑脊液放射治疗;化学治疗;靶向治疗

**中图分类号** R651,R726

**文献标志码** A

**文章编号** 1006-8147(2024)02-0180-05

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%<sup>[1]</sup>,多位于后颅窝的小脑蚓及第四脑室。MB是一种呈浸润性生长的高度恶性肿瘤,且常通过脑脊液播散至全脑组织及脊髓<sup>[2]</sup>,以手术联合放、化疗为其主要治疗方式,但复发率高且预后差,早期即可出现扩散、转移,同时还存在疗程中病情进展加重等难题。近年来,随着多学科联合诊疗的优化进步,MB的长期生存率明显增加。

## 1 MB的分型

2007年《世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类标准》中,根据MB的组织学特点,将其分为经典型(classic, CL)、促结缔组织增生/结节型(desmoplastic/nodular, DN)、广泛结节型(medulloblastoma with extensive nodularity, MBEN)、大细胞/间变型(largecell/anaplastic, LC/A)以及其他类型。近年来,由于分子生物学技术的不断突破,基于基因测序及基因表达的数据分析,WHO中枢神经系统肿瘤分类已将MB划分为4个亚群,即WNT型、SHH型、Group 3型和Group 4型。目前,后者最为常用。

## 2 儿童MB的诊断

**2.1 临床表现** MB多位于后颅窝的小脑蚓及第四脑室。肿瘤压迫小脑可导致走路不稳等共济失调症状;压迫第四脑室阻塞脑脊液循环通路,可导致脑积水、脑脊液外渗,继而出现头痛、呕吐及视乳头水肿的高颅压症状,婴幼儿还可出现头围增大及颅缝增宽等。肿瘤持续增大可压迫脑干,导致呼吸循环骤停,危及生命。

**2.2 影像学检查** 医学影像检查是目前中枢神经系统肿瘤最为重要的检查手段,传统的颅骨X线检查有时可见到颅缝增宽的现象,提示颅压升高,但特异性差,不能直观发现颅内病变,目前已较少使用。颅脑CT检查较X线平片更为直观,常表现为后颅窝占位病变,可发生钙化及囊变。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查对于颅内肿瘤的诊断明显优于前两者,可很好地显示瘤体与周围重要结构的解剖关系,减少术中损伤脑组织的风险,更能评估术后瘤体的残余程度,为后续治疗提供帮助。随着影像学技术的不断发展,更多的核磁共振影像技术应用于临床,弥散加权成像(diffusion weighted image, DWI)、体位不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)可通过探测组织水分子的弥散变化,在瘤体实性区域分别记录出表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值、扩散系数(true diffusion coefficient, D)值、灌注系数值及灌注分数值,通过定量评价在细胞分子水平上评估肿瘤的病理生理特点。DWI通过探测水分子在组织中弥散受限的程度,反映出病变的微结构变化,MB细胞密度大、间隙小、水分子弥散受限程度大,在DWI上呈高信号,ADC值较低<sup>[3]</sup>。IVIM双指数模型可同时顾及单个体素中共存的快慢两种速度的弥散质子池,相较于单指数模型能更好的反映弥散信号的衰减过程,从而更真实地反映出瘤体内水分子的弥散特点,提示瘤体细胞的密度大小。Kikuchi等<sup>[4]</sup>通过IVIM研究发现,儿童高级别脑肿瘤的ADC值、D值明显大于低级别脑肿瘤。相较于普通MRI, DWI、IVIM技术目前可用于MB的定量分析,对MB的诊断及鉴别诊断具有重要的价值。

**2.3 脑脊液细胞游离DNA检查** 脑脊液细胞游离

**基金项目** 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-040A)

**作者简介** 王永军(1987-),男,医师,硕士,研究方向:小儿神经外科;通信作者:马骁, E-mail: 468043090@qq.com。

DNA (cell-free DNA, cfDNA) 是细胞向生物体转化时释放的 DNA 片段,几乎不存在于血浆中<sup>[9]</sup>,而在脑脊液中大量存在,脑脊液中提取的 cfDNA 可用于捕获肿瘤相关基因组的改变<sup>[6]</sup>。可以通过检测其基因组改变,揭示肿瘤组织的基因组改变,通过检测瘤体相关 cfDNA 的基因族谱,明确其分子分型以及危险度分层,为 MB 的个体化治疗提供依据。MB 经过系统治疗后仍可能会残留部分肿瘤细胞,导致复发<sup>[7]</sup>,cfDNA 可作为测量疾病残留的标志物,用于监测治疗后 MB 患儿的病情变化,评估治疗效果,预测复发概率,及早予以干预。以往通过手术切除的肿瘤标本获取 MB 的分子特点,手术需要考虑多方面因素影响,损伤大,操作困难,且手术获取的标本不能全面显示出肿瘤的分子特征信息<sup>[5]</sup>。而脑脊液 cfDNA 的基因组改变可以反映出瘤体的基因组改变<sup>[8]</sup>。Escudero 等<sup>[9]</sup>通过脑脊液 cfDNA 活检,得到许多 MB 的分子改变,如 TP53、PTCH1 的突变,MYCN、GLI2 的扩增、SUFU 缺失以及染色体 17p 的缺失。这表明脑脊液 cfDNA 可以成为一种新型且相对无创的 MB 分子的诊断方式,为临床医师的术前评估及放、化疗提供有力的帮助。

### 3 儿童 MB 的治疗

**3.1 手术** 手术是 MB 最重要的治疗手段,其目的是最大程度的切除瘤体,解除压迫、梗阻,疏通脑脊液通路,并取得病理学诊断。手术切除的程度是影响儿童 MB 患儿预后的重要因素。既往认为,术后瘤体残留越少,其预后越好。目前研究表明,虽然瘤体的全切程度影响其转移及复发时间,但随着放疗及化疗的不断优化,对于局部肿瘤的控制也得到了良好的效果,并没有对总体生存率产生影响,且全切肿瘤会明显增加重要脑组织损伤的风险<sup>[9]</sup>,故是否必须全切肿瘤已经成为一个值得讨论的问题。

**3.2 放射治疗** 放射治疗是 MB 患儿综合治疗的重要组成部分,显著提高了 MB 患儿的长期生存率,但放射线也会对儿童产生严重的不良反应。一些组织器官如大脑、甲状腺及骨髓等对放射线敏感,长期照射可提高继发性肿瘤的发生率,还可影响患儿的认知及生长发育等。这些影响在低龄儿童更为明显,所以对于 3 岁以下的患儿,应避免或推迟放射治疗。对于大龄患儿,应在术后尽快接受放射治疗,推迟放射治疗是导致预后不良的危险因素<sup>[10]</sup>。对于大龄儿童的放射治疗前检查,应在术后 4 周内完成,以便尽快行放射治疗,术后放射治疗联合规律化疗可以显著地改善患儿预后。对于瘤体全切或残留  $\leq 1.5 \text{ cm}^2$  且无转移的 MB 患儿,全脑全脊髓放射

治疗剂量多采用 36 Gy,瘤床可加至 54~56 Gy,目前放射治疗多与化疗联合应用,这使得全脑全脊髓放射治疗量多已降至 23.4 Gy,从而减少了放射治疗的不良反应。从 MB 不同分型的生物学特性分析,WNT 型 MB 一般复发率不高,可以进一步降低放射治疗剂量;SHH 型多以局灶性复发为主,可以着重加强瘤床的放射治疗剂量;Group 3 型的复发及扩散转移率高,Group 4 型仅次之,两者需要加强全脑全脊髓及局部瘤床放射治疗。Michalski 等<sup>[11]</sup>将瘤体全切或残留  $\leq 1.5 \text{ cm}^2$  且无转移的 MB 患儿分为两组,每组均接受全脑全脊髓放射治疗,一组加以后颅窝局部放射治疗,另一组仅瘤床局部放射治疗,两者的 5 年无事件生存率(event free survival, EFS)无明显差异。目前在保证 MB 患儿预后的前提下,还需进一步探究更低的放射治疗剂量以及更小的靶区范围,从而更大程度的减轻放射治疗的不良反应。

**3.3 化疗** MB 患儿在术后极易复发转移,化疗已成为当前 MB 患儿的重要治疗手段,目前的常用化疗药物有卡铂、顺铂、长春新碱、环磷酰胺、甲氨蝶呤、依托泊苷和洛莫司汀等,其主要作用是阻碍 DNA 的复制合成,干扰细胞增殖。目前化疗方案的制定尚无统一标准,主要以 MB 的危险度分级为基础,通过充分考量患儿的生存率及生存质量,不断调整出多种化疗方案。3 岁以上标危组 MB 患儿的判定条件为:瘤体全切或残留  $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ ,同时无扩散转移。术后化疗可以显著提高其生存率,并且在不影响预后的前提下,减少放疗剂量及其产生的不良反应。此组患儿应用顺铂、长春新碱、环磷酰胺组成的化疗方案联合低放疗量 23.4 Gy,其 5 年、10 年的 EFS 均高于单纯高剂量放疗<sup>[12]</sup>。3 岁以上高危组 MB 患儿的判定条件为:术后瘤体残留  $> 1.5 \text{ cm}^2$ ,或伴有转移。其总体预后差,传统的放化疗方案并不能显著提高其生存率,Esbenshade 等<sup>[13]</sup>在全剂量放疗 36 Gy 期间予以依托泊苷口服,放疗后予以 3 个周期的顺铂和依托泊苷,继之以长春新碱和环磷酰胺维持,其 5 年无进展生存率(progression-free survival, PFS)、总生存率(overall survival, OS)分别为 70% 和 77%。对于 3 岁以下的标危组 MB 患儿,其判定条件为 MB 分型为 DN 或 MBEN,同时满足瘤体全切或残留  $\leq 1.5 \text{ cm}^2$  且无扩散转移。鉴于放疗对低龄患儿神经系统的不良反应,并不推荐使用,而化疗就显得尤为重要,可以有效控制肿瘤复发,也为推迟放疗获得时间。AbdelBaki 等<sup>[14]</sup>研究发现,术后单纯化疗可以明显改善 DN 型 MB 患儿的预后。对于 3 岁以下的高危组 MB 患儿,其判定条件为 3 岁以下除标危

组以外的全部患儿,其预后差,术后单纯化疗效果甚微,可以尝试通过脑室注射甲氨蝶呤替代放射治疗,此外,化疗药物通过鞘内注射可以使局部病灶的药物浓度提高,延长作用时间,尤其适用于脑脊液播散转移的患儿。对于早期即发现有脑脊液播散的 MB 患儿,可尽早接受鞘内注射,使化疗药物作用于蛛网膜下腔,减少肿瘤复发率。

**3.4 自体造血干细胞移植** 高危组 MB 经过手术及放化疗后,效果仍不理想,复发时无较好的治疗方法。既往自体造血干细胞移植(*autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT*)一直作为血液恶性肿瘤的治疗方法,被研究用于提高 MB 患儿的生存率及生存质量。对于患有 MB 的低年龄儿童而言,术后放疗会促使其认知障碍的发展,且可能在放疗结束后依然存在很长时间,所以有诸多的限制,导致其生存率较低。研究显示,6 岁以下的儿童化疗后行 ASCT,其 5 年 EFS 和 OS 分别为 $(46\pm 5)\%$ 和 $(62\pm 5)\%$ ,其智力、记忆力总体评分处于一般平均水平,避免了放疗对其认知能力的损害,但对于高危患儿还是应进行放疗以保证疗效<sup>[15]</sup>。ASCT 可以在一定程度上提高 MB 患儿的生存率及生存质量,但还需更多的临床研究予以验证。

**3.5 靶向治疗** 近些年,随着分子生物学技术的不断发展,MB 的靶向治疗取得了丰硕的成果,靶向治疗多以分子生物学为基础,根据不同的致病因子及通路制定针对于靶向目标的治疗方案。转录因子低氧诱导因子(*hypoxia inducible factor, HIF*)-1 $\alpha$  可通过多种途径促进 MB 发展。MB 患儿的脑脊液中含有与肿瘤缺氧相关的指标<sup>[16]</sup>,后者促进 MB 的发展。HIF 主要介导肿瘤缺氧反应信号的转导,HIF 有多个亚型,其中以对氧敏感的 HIF-1 $\alpha$  特征最明确、表达最广泛,其表达严格地受细胞氧浓度的调节,氧含量的高低会明显影响 HIF-1 $\alpha$  的转录活性<sup>[17]</sup>。在缺氧状态下,HIF-1 $\alpha$  快速激活,并通过加强 Notch 信号的激活,促进 MB 衍生细胞的存活以及增殖,维持 MB 细胞继续分化的能力。HIF-1 $\alpha$  在缺氧情况下,还可通过上调葡萄糖转运蛋白 1 和乳酸脱氢酶 A 糖酵解基因的表达来促进肿瘤细胞的长期存活。HIF-1 $\alpha$  可以增加血管内皮生长因子 mRNA 转录并有效减少其降解,从而调节肿瘤血管的生成,在 MB 的血管发育中发挥着重要作用。因此,对于 HIF-1 $\alpha$  的靶向干预有望在 MB 的治疗中发挥重要作用。此外,对于 WNT 型 MB,敲除瘤体细胞 6 号染色体上的 ARID1B 基因可导致 MB 瘤体细胞的增殖,反向抬高 ARID1B 基因的表达可能成为 MB 的治疗<sup>[18]</sup>。

白细胞活化黏附分子亦可导致 WNT 型 MB 细胞的增殖,且能增加其侵袭性,这使其可能成为 MB 治疗的新靶点<sup>[19]</sup>。ATP 结合盒转运蛋白 C4 在 SHH 通路中发挥着重要作用,Wijaya 等<sup>[20]</sup>研究发现,抑制 ATP 结合盒转运蛋白 C4 的表达可降低 SHH 型 MB 小鼠模型的死亡率。相容性复合体 I 可抑制 TP53 突变的 SHH 型 MB 的发展,而肿瘤坏死因子可上调相容性复合体 I 表达,使其可能成为治疗 SHH 型 MB 的靶点。BET 溴结构域抑制剂 JQ1、组蛋白去乙酰化酶 1 抑制剂可通过抑制 MYC 原癌基因的表达,而阻碍 Group 3 型 MB 细胞的发展<sup>[21]</sup>。目前,对于 Group 4 型 MB 的靶向治疗尚缺乏明确的分子生物学依据,临床研究研究也较不足,尚需进一步探究。

## 4 儿童 MB 的预后

**4.1 一般预后情况** 目前 MB 患儿治疗中、治疗后出现的病情进展仍是难点,儿童 MB 通常可通过脑脊液播散转移,且发生率高于 50%,一般预后差。其目前最为主要的治疗手段为手术加以放、化疗,虽然治疗效果肯定,但会导致患儿出现一些不良反应,如放疗引起的嗜睡、放射性皮炎、脱发、食管炎及对神经、内分泌和骨骼系统的影响等,化疗引起的恶心呕吐、骨髓抑制、听力及脏器功能受损等,这些不良反应会不同程度的影响患儿的预后及生存质量。

**4.2 儿童 MB 预后继发第二肿瘤** 儿童 MB 继发第二肿瘤的诊断标准:MB 为原发肿瘤,经过系统治疗后出现新发病灶,且其经过病理证实为非 MB 的肿瘤。第二肿瘤多发生于中枢神经系统<sup>[22]</sup>,以胶质瘤、脑膜瘤最为多见,此外还可发生于内分泌系统及造血系统等多个系统。MB 常会随脑脊液播散至全脑及脊髓,这就需要术后行全脑全脊髓的放射治疗,其辐射面积广泛,累及损伤多个器官组织,其接受射线的剂量及部位与第二肿瘤发生相关。术后维持化疗已成为儿童 MB 的重要手段,一些化疗药物存在潜在致突变的风险,如能够产生烷基化反应的细胞毒性药物与 MB 继发白血病呈显著相关性。随着基因研究水平的不断提高,发现一些相关致病基因突变与第二肿瘤发生相关,如 TP53 基因突变易出现第二肿瘤且预后不良<sup>[23]</sup>,APC 致病基因突变也与第二肿瘤的发生有关<sup>[24]</sup>。儿童 MB 继发第二肿瘤的发生率不高,但严重影响患儿预后,所以应对接受放、化疗的 MB 患儿长期随访,及时发现,早期予以个体化治疗。

**4.3 儿童 MB 与成人 MB 的预后比较** MB 多发于儿童期,成人相对少见,两者原发部位均多位于后

颅窝,其预后因素有较大差异<sup>[25]</sup>。儿童 MB 患儿的预后与年龄、组织学类型、手术术式、放疗史均有密切相关性,对性别、种族、肿瘤的大小及原发部位均无明显相关性。研究发现,儿童 MB 患儿预后的重要因素与年龄相关,3 岁以下的 MB 患儿多预后不良<sup>[26]</sup>。在儿童 MB 组织类型中,LC/A 多预后不良<sup>[27]</sup>。研究表明,手术切除程度与患儿预后密切相关,肿瘤术后残余超过 1.5 cm<sup>2</sup>,多预后差,未接受手术切除的患儿预后更差<sup>[28]</sup>。成人 MB 患者的预后影响因素尚存争议,目前多认为与放、化疗史相关。Coltin 等<sup>[29]</sup>研究发现,成人 MB 患者的预后与年龄相关性不明确。研究发现,成人 MB 患者的肿瘤切除范围与预后无统计学意义<sup>[28]</sup>,但多数专家仍认为术中应尽可能多的切除瘤体组织。放射治疗对于儿童 MB 及成人 MB 患者均有改善预后的效果<sup>[30]</sup>。化疗亦可改善两者预后,对儿童的改善则更为有效。

## 5 小结

目前 MB 患儿的诊疗已经取得了长足的发展。在诊断方面,MRI 的应用极大地提高了 MB 的检出率。随着 MRI 多种序列的研究发展,MB 的诊断已由传统的经验性诊断转变为定量分析,这使得某些与 MB 影像很难鉴别的肿瘤,能够通过定量分析加以鉴别。脑脊液细胞学检查作为一种新型的检查方式,不仅能够揭示肿瘤组织的基因组改变,而且相对无创,未来还需研究更多的脑脊液检验指标,以便在术前就能更加全面的了解 MB 的分子分型及生物学特性。在治疗方面,MB 患儿的治疗方式已由最初的手术联合放、化疗,走向了多学科综合治疗的阶段,由于分子生物学、基因组学以及肿瘤微环境研究的发展,更多的治疗方式参与其中,如靶向治疗、免疫治疗等,虽然 MB 患儿的生存率得到了大幅度提升,但仍有一部分患儿出现复发或转移。在放射治疗上,还应继续探索减少放疗剂量和放疗靶区的可行性。在化学治疗上,需进一步针对不同患儿优化治疗药物的品种、配比、用量及给药途径,减少药物毒性的同时提高患儿存活率。在靶向治疗和免疫治疗上,需进一步发现特异性更强的治疗靶点以及免疫细胞在 MB 微环境中的深层作用机制,进行更多更具体的动物研究及临床试验,不断探索更加优化的综合治疗方案。

## 参考文献:

- [1] MAHAPATRA S, AMSBAUGH M J. Medulloblastoma[M]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2022: 1-16.
- [2] 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): 2028-2040.
- [3] HALES P W, D'ARCO F, COOPER J, et al. Arterial spin labelling and diffusion-weighted imaging in paediatric brain tumours[J]. Neuroimage Clin, 2019, 22: 101696.
- [4] KIKUCHI K, HIWATASHI A, TOGAO O, et al. Intravoxel incoherent motion MR imaging of pediatric intracranial tumors: correlation with histology and diagnostic utility[J]. Am J Neuroradiol, 2019, 40(5): 878-884.
- [5] ESCUDERO L, LLORT A, ARIAS A, et al. Circulating tumour DNA from the cerebrospinal fluid allows the characterisation and monitoring of medulloblastoma[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5376.
- [6] MERKER J D, OXNARD G R, COMPTON C, et al. Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: american society of clinical oncology and college of american pathologists joint review[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(16): 1631-1641.
- [7] LIU A, SMITH K S, KUMAR R, et al. Serial assessment of measurable residual disease in medulloblastoma liquid biopsies[J]. Cancer Cell, 2021, 39(11): 1519-1530.
- [8] SEOANE J, DE MATTOS-ARRUDA L, LE RHUN E, et al. Cerebrospinal fluid cell-free tumour DNA as a liquid biopsy for primary brain tumours and central nervous system metastases[J]. Ann Oncol, 2019, 30(2): 211-218.
- [9] THOMPSON E M, BRAMALL A, HERNDON J N, et al. The clinical importance of medulloblastoma extent of resection: a systematic review[J]. J Neurooncol, 2018, 139(3): 523-539.
- [10] ZHI T, ZHANG W L, ZHANG Y, et al. Clinical features and prognosis of 21 children with medulloblastoma[J]. Int J Pediatr, 2021, 48(1): 68-72.
- [11] 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]. J Clin Oncol, 2021, 39(24): 2685-2697.
- [12] PACKER R J, ZHOU T, HOLMES E, et al. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of children's oncology group trial A9961[J]. Neuro Oncol, 2013, 15(1): 97-103.
- [13] ESBENSHADE A J, KOCAC M, HERSHON L, et al. A phase II feasibility study of oral etoposide given concurrently with radiotherapy followed by dose intensive adjuvant chemotherapy for children with newly diagnosed high-risk medulloblastoma (protocol POG 9631): a report from the children's oncology group[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(6): 10.
- [14] ABDELBAKI M S, BOUE D R, FINLAY J L, et al. Desmoplastic nodular medulloblastoma in young children: a management dilemma[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(8): 1026-1033.
- [15] DHALL G, O'NEIL S H, JI L, et al. Excellent outcome of young children with nodular desmoplastic medulloblastoma treated on "Head Start" III: a multi-institutional, prospective clinical trial[J]. Neuro Oncol, 2020, 22(12): 1862-1872.
- [16] LEE B, MAHMUD I, POKHREL R, et al. Medulloblastoma cerebrospinal fluid reveals metabolites and lipids indicative of hypoxia and cancer-specific RNAs[J]. Acta Neuropathol Commun, 2022, 10(1): 25.
- [17] CIMMINO F, AVITABILE M, LASORSA V A, et al. HIF-1 tran-

- scription activity: HIF1A driven response in normoxia and in hypoxia[J]. BMC Med Genet, 2019, 20(1): 37.
- [18] DEOGHARKAR A, SINGH S V, BHARAMBE H S, et al. Downregulation of ARID1B, a tumor suppressor in the WNT subgroup medulloblastoma, activates multiple oncogenic signaling pathways[J]. Hum Mol Genet, 2021, 30(18): 1721–1733.
- [19] ACHIHA T, KIJIMA N, KODAMA Y, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule expression correlates with the WNT subgroup in medulloblastoma and is involved in regulating tumor cell proliferation and invasion[J]. PLoS One, 2020, 15(12): e243272.
- [20] WIJAYA J, VO B T, LIU J, et al. An ABC transporter drives medulloblastoma pathogenesis by regulating sonic hedgehog signaling[J]. Cancer Res, 2020, 80(7): 1524–1537.
- [21] WANG J, SUI Y, LI Q, et al. Effective inhibition of MYC-amplified group 3 medulloblastoma by FACT-targeted curaxin drug CBL-0137[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(12): 1029.
- [22] NANTAVITHYA C, PAULINO A C, LIAO K, et al. Development of second primary tumors and outcomes in medulloblastoma by treatment modality: a surveillance, epidemiology, and end results analysis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67(8): e28373.
- [23] 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]. Lancet Oncol, 2018, 19(6): 785–798.
- [24] SURUN A, VARLET P, BRUGIERES L, et al. Medulloblastomas associated with an APC germline pathogenic variant share the good prognosis of CTNNB1-mutated medulloblastomas[J]. Neuro Oncol, 2020, 22(1): 128–138.
- [25] LUQUE R, BENAVIDES M, DEL B S, et al. SEOM clinical guideline for management of adult medulloblastoma (2020)[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(5): 940–947.
- [26] 杨平, 刘亮华, 邹兵, 等. 基于 SEER 数据库分析儿童髓母细胞瘤的预后影响因素及列线图预测模型的构建[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(8): 725–732.
- [27] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会. 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(4): 169–174.
- [28] HAQUE W, VERMA V, BRIAN B E, et al. Prognostic role of chemotherapy, radiotherapy dose, and extent of surgical resection in adult medulloblastoma[J]. J Clin Neurosci, 2020, 76: 154–160.
- [29] COLTIN H, SUNDARESAN L, SMITH K S, et al. Subgroup and subtype-specific outcomes in adult medulloblastoma[J]. Acta Neuropathol, 2021, 142(5): 859–871.
- [30] HILL R M, RICHARDSON S, SCHWALBE E C, et al. Time, pattern, and outcome of medulloblastoma relapse and their association with tumour biology at diagnosis and therapy: a multicentre cohort study[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2020, 4(12): 865–874.

(2023-10-19 收稿)

(上接第 179 页)

- [3] MARINKOVICH M P, TAYLOR T B, KEENE D R, et al. LAD-1, the linear IgA bullous dermatosis autoantigen, is a novel 120-kDa anchoring filament protein synthesized by epidermal cells[J]. J Invest Dermatol, 1996, 106(4): 734–738.
- [4] ZAMBRUNO G, MANCA V, KANITAKIS J, et al. Linear IgA bullous dermatosis with autoantibodies to a 290 kD antigen of anchoring fibrils[J]. J Am Acad Dermatol, 1994, 31(5Pt2): 884–888.
- [5] 贾雪松, 钟文英. 儿童线状 IgA 大疱性皮肤病[J]. 临床皮肤科杂志, 2009, 38(8): 519–520.
- [6] 邱云, 迪丽努尔·阿布都热依木, 梁俊琴, 等. 新疆地区儿童线状 IgA 大疱性皮肤病 8 例临床分析[J]. 实用皮肤病学杂志, 2021, 14(4): 217–220.
- [7] LAMMER J, HEIN R, ROENNEBERG S, et al. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: a case report and review of the literature[J]. Acta Derm Venereol, 2019, 99(6): 508–515.
- [8] TIGER J B, RUSH J T, BARTON D T, et al. Urticarial linear IgA bullous dermatosis (LABD) as a presenting sign of chronic lymphocytic leukemia (CLL)[J]. JAAD Case Rep, 2015, 1(6): 412–414.
- [9] 苏俊, 冯素英, 林麟. 线状 9 大疱性皮肤病的研究进展[J]. 国际皮肤性病杂志, 2006, 32(3): 162–164.
- [10] 陈喜雪, 梁建平, 朱学骏. 线状 IgA 大疱性皮肤病 8 例分析[J]. 中国皮肤性病杂志, 2003, 17(2): 56–57.
- [11] 许庆芳, 黄怀球, 朱国兴, 等. 氨苯砜综合征 8 例临床分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2003, 35(9): 560–562.

(2023-03-13 收稿)