

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002181

儿童髓母细胞瘤化疗的研究进展

李珊珊, 李映良

(重庆医科大学附属儿童医院神经外科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室、
重庆市儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)是儿童中枢神经系统常见的肿瘤,单纯手术预后不良,辅助放疗毒副反应严重,化疗是儿童 MB 重要的辅助治疗,但到目前没有标准的化疗方法。研究表明标准风险组通过强化化疗联合减量放疗可以提高生存率和降低副反应;而高风险组 MB 年龄大于 3 岁者可采用放疗、强化化疗联合干细胞移植提高生存率,在 3 岁及以下 MB 患儿应避免放疗,可通过甲氨蝶呤的脑室应用、强化化疗联合自体干细胞移植来改善预后。而化疗的使用时间尚不能确定。本文从各级风险组 MB 化疗的应用,化疗开始时间,放疗与化疗的先后顺序等方面的研究进展进行综述。

【关键词】髓母细胞瘤;化疗**【中图分类号】**R730.264**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-12-24

Research progress in chemotherapy for childhood medulloblastoma

Li Shanshan, Li Yingliang

(Department of Neurosurgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorder, Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity)

【Abstract】Medulloblastoma(MB) is a common tumor in the central nervous system of children. It has a poor prognosis after surgery alone and severe side effects with adjuvant radiotherapy. Chemotherapy is an important adjuvant treatment for children with MB, but there is no standard chemotherapy. Studies have shown that the standard-risk group can improve survival rate and reduce side effects through intensified chemotherapy and dose-reduced radiotherapy. In the high-risk group, children more than 3 years old can use radiotherapy and intensified chemotherapy combined with stem cell transplantation to improve survival rate. Radiotherapy should be avoided in children aged ≤ 3 years with MB, and prognosis can be improved by intraventricular application of methotrexate and intensified chemotherapy combined with autologous stem cell transplantation. The duration of chemotherapy is still uncertain. In this article, the application of MB chemotherapy, the timing of chemotherapy, and the sequence of radiotherapy and chemotherapy in MB groups with different levels of risk are reviewed.

【Key words】medulloblastoma; chemotherapy

髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)是儿童中枢神经系统常见的肿瘤,恶性程度较高,好发于 1~9 岁,多位于小脑蚓

部^[1]。MB 化疗和其危险度分级几乎同步发展。手术是首选治疗方法,但单纯手术治疗后患者易复发转移。20 世纪 70 年代以前,术后放疗是 MB 重要且唯一的辅助治疗方法,但具有严重的毒副作用,尤其是对婴幼儿患者。20 世纪末,化疗逐渐发展成为儿童 MB 治疗与放疗同样重要的辅助治疗方法。尽管靶向治疗、免疫治疗等新兴治疗方法正在加速进入 MB 的治疗备选方案,化疗仍是目前非常重要的一种治疗方法。多年来研究者不断调整治疗方法来权衡患儿生存率与生存质量,得到关于化疗的方式多样,治疗效果多样,本文就儿童 MB 化疗的研究进展作简单总结。

作者介绍:李珊珊, Email: 532136997@qq.com,

研究方向:儿童颅内肿瘤的诊治。

通信作者:李映良, Email: 1978605122@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(编号:81800186);
国家临床重点专科资助项目(编号:国卫办医函[2013]544
号);重庆市卫生计生委后备高端医学人才资助项目(编号:
2017HBRC007)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190527.1453.006.html>
(2019-05-28)

1 化疗的背景

MB 与第四脑室关系密切,往往有脑干及后组颅神经的浸润,综合治疗的发展使得少许肿瘤残余并不影响预后,故而目前小儿神经外科医生更愿意在不严重影响预后的前提下选择次全或大部切除肿瘤^[1]。手术可以明确诊断、减轻症状以及降低肿瘤局部负荷,但单纯手术几乎会复发。20 世纪 50 年代人们发现放疗可以改善患儿预后,但相关副反应发生率较高、生存质量较低^[2],直到 70 年代术后辅助化疗的逐渐推广,MB 患儿的生存率及生存质量才有了明显提高,故单纯手术和放疗已不推荐使用。自 20 世纪 70 年代开始化疗逐渐成为儿童 MB 有效的治疗方法,化疗的使用以 MB 风险分级为基础,研究者通过调整化疗方案来平衡患儿生存率及生存质量,目前国际上将 MB 分为标准风险组及高风险组,标准风险组 5 年生存率超 70%,高风险组 5 年生存率可超 60%^[4-6],值得提出的是结节/促结缔组织增生型 MB 和 WNT 分子型生存率超过 90%^[7]。

2 3 岁以上标准风险组 MB 中化疗的应用

化疗加入术后辅助治疗行列明显提高了标准危险组 MB 患儿的生存率,但放疗有关的晚期并发症如神经认知功能的损害,注意力无法集中,记忆、社交和学习困难,还有内分泌障碍等,却严重地影响了他们的生存质量。如何在维持和提高治疗效果的同时减少相关副反应成为研究的新方向,强化化疗的引入使标准风险组 MB 患儿降低放疗剂量的目标得到实现,COG-A9961 研究^[4]采用减量放疗(23.4 Gy)联合顺铂(cisplatin, CDDP)+长春新碱(vincristine, VCR)+洛莫司汀(lomustine, CCNU)/环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)组成的强化化疗,5 年和 10 年无事件生存率(event-free survival, EFS)分别为(81±2)%和(75.8±2.3)%,总生存率(overall survival, OS)分别为(87.0±1.8)%和(81.3±2.1)%,明显高于先前报道的高剂量放疗的生存率。尽管放疗剂量减量,强化辅助化疗仍能改善标准风险 MB 患儿预后。近年针对亚洲人的一项研究^[8]表明,采用低于 25 Gy 剂量放疗联合不同强化化疗方案,几种化疗方案的生存率相当,3 年和 5 年无瘤生存率(disease-free survival, DFS)分别为(78.0±6.5)%和(75.0±6.9)%,OS 分别为(85.3±5.6)%和(76.8±6.9)%。因此,患儿良好预后的关键在于不影响生存率同时放疗剂量达到减量,以及强化化疗的应用,而非具体是哪一种强化化疗方案,由于现在缺乏接受不同强化化疗方案患儿相关生存质量的专项高质量对比研究,还不能明确各种化疗方案的差别,但减

少放疗剂量联合强化化疗目前得到广泛认可,仍然是治疗标准风险 MB 的首选,而最低放疗剂量尚无标准,全脊髓放疗通常在 18~25 Gy,最常用为 23.4 Gy,后颅窝剂量通常在 36 Gy,术后瘤床 54~55.8 Gy;目前临床研究倾向于在组织或分子分型中预后良好的患者中尝试降低放疗剂量。也有研究尝试使用超分割放疗方法来减轻副反应^[9]。

3 3 岁以上高风险组 MB 中化疗的应用

高风险 MB 总体预后差,传统化疗联合标准剂量放疗并没有使高风险 MB 生存率得到大幅度改善,直到大剂量化疗及自体干细胞移植联合治疗 MB 自 2000 年开始蓬勃发展。Dufour 等^[10]发表的研究评估了使用塞替派(thiotepa, TSPA)组成的大剂量化疗联合干细胞移植加放疗方案的可行性和有效性,该方案使用卡铂(carboplatin, CBP)+依托泊苷(etoposide, VP-16)诱导化疗,随后大剂量 TSPA 化疗,再行放疗,后再替莫唑胺(temozolomide, TMZ)维持化疗 6 个循环,5 年 EFS 和 OS 分别为 72%和 83%。Gandola 等^[11]曾报道肿瘤转移的患儿使用 2 个疗程的 MTX 化疗和自体干细胞移植,在脊髓和后颅窝使用超分割加速放疗,后续接受 1 年 VCR 和 CCNU 的维持化疗,中位随访时间达 82 个月,5 年 EFS、PFS、OS 分别为 70%、72%、73%。这 2 项大剂量化疗联合干细胞移植这些研究内高危 MB 预后已经接近标准风险组,虽然病例数和随访时间还有局限,但足以说明放化疗联合自体干细胞移植在治疗高危 MB 患儿中具有可以预期的潜力。

放疗同时使用化疗药物,可以增加机体对放疗的敏感度,最常用的是放疗期间使用 VCR,可降低放疗副反应发生率,Jackacki 等^[12]研究表明,放疗期间使用 CBP 及 VCR,之后 VCR 和 CTX 维持化疗,达到 PFS 和 OS 分别 71%和 82%,但 CBP 的最佳耐受剂量未知,而且这种优势限于近期,远期并发症,如肿瘤复发、神经认知功能的损害还有待评估。POG-9631 研究^[13]中,在全剂量 36 Gy 放疗期间口服 VP-16,放疗后使用 CDDP 和 VP-16 3 个周期,再使用 CTX 和 VCR 维持化疗治疗新诊断高危 MB,5 年无进展生存率(progression-free survival, PFS)为 70%,OS 为 77%,研究得出 VP-16 的耐受剂量为 35 mg/m²。化疗与放疗同步的有效性是明确的,但由于存在许多未知性,化疗同步放疗的应用并不作为首要推荐,但却是待进一步研究的方向。

4 年龄 3 岁及以下 MB 中化疗的应用

婴幼儿 MB 预后比年长儿更差,且由于放疗会导致严重的神经系统功能损害,故 3 岁以下是放疗绝对禁忌,而 5 岁

以下是相对禁忌,故 3~5 岁 MB 患儿治疗特别困难,这些要么患儿必须推迟或者避免放疗,因而化疗就显得更为重要。

4.1 年龄 3 岁及以下的低风险 MB 中化疗的应用

完全切除肿瘤且无转移患者与切除不完全或肿瘤转移的患者相比预后更好;结节/促结缔组织亚型 MB(desmoplastic nodular medulloblastoma, DNMB)对单独化疗表现良好^[7],人们开始尝试低风险 MB 患儿避免或推迟放疗, HIT 2000 试验中 DNMB 患者的 5 年 EFS 及 OS 竟达到 95%、100%。通过系统性的高剂量化疗和静脉或脑室 MTX 的应用来替代放疗^[12-14],但是关于 2 种方案的毒性、晚期并发症等方面尚未明确。CTX、VCR、MTX、CBP 及 VP-16 等为常用药物,这些化疗药物通过组合、循环来使用,但是不同治疗方案的剂量和疗程数之间存在差异。

4.2 年龄 3 岁及以下的高风险 MB 中化疗的应用

多项研究使用传统化疗加上推迟放疗的治疗方案,均表明只对手术全切且无转移患儿有明显的效果,而肿瘤转移或者术后有肿瘤残余的患者病情不能得到有效控制^[1]。低风险患儿可单独使用传统化疗,高风险患儿使用脊髓抑制性化疗或者脑室 MTX 的治疗方案^[13-14];也可结合局部瘤床放疗或推迟放疗至 3 岁后实施^[15]。

4.3 MTX 脑室注射化疗

研究者尝试使用在脑室内注入化疗药物的办法替代放疗,发现患儿预后较先前化疗方案好,直到 HIT 2000 研究^[13]中,患儿年龄小于 4 岁,术后接受 3 个周期多药化疗和 MTX 脑室注入,再加 2 个周期维持化疗,45 名患者 5 年 EFS 和 OS 分别为 $(57 \pm 8)\%$ 和 $(80 \pm 6)\%$,预后最佳。Pompe 等^[16]也证明脑室注射 MTX 治疗高危 MB 是可行且有效的,脑室 MTX 的累积量是良好预后的相关因素。脑室注射 MTX 治疗 MB 有明确良好效果,缺点是脑室注药的方法有发生颅内感染的风险,有白质脑病风险,且其晚期毒性相关并发症 HIT-SKK 系列研究还在评估中。尽管如此,人们仍从它的疗效中看到希望,在国内已有开展,武万水等^[17]研究发现 HIT-2000 方案适合国内 MB 患儿手术后序贯治疗,且疗效显著,患儿可耐受。

4.4 强化化疗+自体干细胞移植

为了提高化疗疗效,达到避免放疗的目的,人们开始提加大化疗剂量, CCG-99703 试验 I/II 期研究^[18],对无肿瘤进展患儿采用强化化疗(TSPA+CBP)和自体干细胞移植方案,5 年 EFS 和 OS 分别为 $(44 \pm 5)\%$ 和 $(63 \pm 5)\%$ 。Guerra 等^[14]研究也指出骨髓消融式化疗(TSPA 为基础)串联自体造血细胞移植治疗婴幼儿 MB 是可行且安全的,避免放疗同时存活率也令人鼓舞,并且指出接受不止一次干细胞移植的患儿对比仅接受一次的患儿相关毒性更低。Yamada 等^[19]研究使用拓扑替康(topotecan, TPT)+美法仑(melphalan, MEL)+CTX 组成的

大剂量化疗及自体干细胞移植联合 TPT 鞘内注射维持化疗,也是一种有效的治疗策略,但仅谈到有效性,缺少化疗副作用分析。这种强化化疗联合干细胞移植治疗婴幼儿 MB 的方法的晚期并发症更少,缺点是不能完全避免严重化疗毒副反应发生和听力和语言表达能力丧失等,仍有神经认知功能受损,但在可接受范围内^[20-21]。总之,强化化疗联合自体干细胞移植已变成治疗婴幼儿 MB 的重要方案,大多是以 TSPA 为基础的大剂量化疗,疗效肯定,现在这种大剂量化疗引起的长期副作用随访总结较少,人们已开始将更多研究重心放在患儿生存质量上。

5 复发 MB 的化疗应用

如果 MB 经过系列治疗后出现复发,其预后往往不良,除去年龄较小且在治疗期间未接受放疗患儿复发后的 5 年生存率小于 10%,即使是初发为标准风险组患儿^[22]。复发患儿可以通过化疗挽救,但方案不统一,如脊髓消融性化疗或强化化疗联合自体干细胞移植,但仅对少数患儿有效。口服药物被认为可以暂时控制病情,如依托泊苷或单独使用替莫唑胺或联合其他药物,如伊利替康,还有鞘内注射化疗药物如 VP-16、MTX,此方法让疾病获得暂时的控制,但不能得到更长的生存时间。放疗可明确让复发患者收益,但是考虑其副作用,应用还有待进一步评估^[23]。

6 化疗的使用时间及放疗使用顺序

在化疗和放疗的使用时间及顺序上研究者们有分歧,德国 HIT-91 研究^[24]结果显示术后即刻的放疗联合化疗比夹心化疗更有优势。而在 2004 年的多中心研究 PNET-3 中^[25]指出手术+化疗+放疗模式效果显著。Kortmann 等^[26]在 POG-9031 研究中指出,放疗为先组与化疗为先组相比较无统计学差异。目前放疗与化疗的顺序尚没有统一论,但多数研究者倾向于先放疗后化疗。是否选择术后先化疗的关键在它是否引起放疗延迟,在有限范围内开始放疗并不会引起不良后果,放疗推荐在手术之后 4~6 周进行,不晚于 90 d^[27-28]。

7 分子分型相关的危险度分级的化疗应用

MB 分子层面的研究表明其具有异质性,由不同的分子亚型组成,大致可分为以下 4 型:SHH 型、WNT 型、G3 型和 G4 型,现 WHO 颅内肿瘤病理分型修订版已将分子分型加入 MB 的危险分级中,分子分型为 WNT 型、G4 型和 SHH(TP53 野生)型归为标准风险组,而将分子分型为 G3 型及 SHH

(TP53 突变)型归为高风险组。WNT 亚型 MB 同其他分型比较预后最好,辅助化疗对 SHH 亚组、WNT 亚组效果显著。非 SHH/WNT 亚型化疗效果不显著,G3 亚型对化疗最不敏感,预后最差。目前已趋向于降低 WNT 亚组的治疗强度,但不能推迟或取消化疗。将来更多化疗相关的研究会放在非 SHH/WNT 亚型上^[29-30]。当然,MB 目前的分子分型方案只是一个开端,随着基础和临床研究的不断深入,MB 的分子分型将更加细化和准确,同时相应的辅助治疗方案也会不断完善,实现个体化精准治疗。

8 新型靶向药物的展望

分子分型的研究为靶向药物的出现指出了方向,如 HDAC 和 PI3K 结合剂抑制 MYC 基因主导 MB,使用细胞周期核检查点抑制剂与细胞毒性化疗联合应用,GFI1 和(或)GFI6 主导下的 MB 使用多样的具有或不具有细胞毒性的 CDK 抑制剂和靶向 LSD1 的药物;补充或替代治疗的概念,如嵌合抗原受体 T 细胞的方法,免疫接种策略,谱系靶向等值得考虑^[31]。然而,在进行临床试验之前,这些方法都还处于临床前的评估阶段,靶向药物相关治疗策略仍处于起步阶段。

9 总 结

儿童 MB 应按不同的风险分层采取适应性的化疗原则,标准风险 MB 推荐联合减量放疗及强化化疗的治疗原则,标准风险患儿总体预后较好,良好预后的关键在于强化化疗的应用使放疗剂量得到减低,目前没有最佳的化疗方案,联合化疗以降低放疗剂量和范围是值得研究的。而高风险组患儿总体预后较差,大于 3 岁的高危组采用放化疗联合自体干细胞移植的方法可改善患儿预后。3 岁及以下患儿治疗总体已经走向使用强化化疗来避免放疗,认可度高的治疗方案是 MTX 的脑室应用及强化化疗联合自体干细胞移植。而放疗与化疗的准确顺序及时间尚不能确定,关键在化疗是否引起放疗延迟,放疗推荐在手术之后 4~6 周进行,不晚于 90 d,复发患儿可以通过化疗挽救,但方案不统一。

目前,多数方案关于长期副作用随访总结较少。研究者们不仅仅关注 MB 预后,更多关注预后很差的类型以及患者远期生活质量,去寻求可适当降低治疗强度的方案以及毒性更小且针对性更强的药物,寻找药物最佳耐受剂量,这都有赖于 MB 分子生物学领域的进步。例如,发现分子型为 SHH 型 MB 婴幼儿其组织学类型通常是结节/促结缔组织增生型或广泛结节形成型,预后较好;分子型为 Group3 患儿其组织学类型通常是大细胞型/渐变型,其预后很差,而含有 MYC 基因

增强的 MB 患儿发生肿瘤转移概率更高^[32]。从分子层对 MB 进行危险分层,采取针对性治疗。将分子病理学的进展纳入 MB 患儿的治疗中可以提高患者存活率,同时有效改善幸存者的生活质量。这对该领域的进展必然有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Massimino M, Biassoni V, Gandola L, et al. Childhood medulloblastoma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 105: 35–51.
- [2] Thompson EM, Bramall A, Herndon JE, et al. The clinical importance of medulloblastoma extent of resection: a systematic review[J]. J Neurooncol, 2018, 139(3): 523–539.
- [3] Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma[J]. J Child Neurol, 2016, 31(12): 1341–1353.
- [4] Packer RJ, 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.
- [5] Esbenshade AJ, Kocak 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): 26373.
- [6] Dufour C, Kieffer V, Varlet P, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with newly diagnosed high-risk medulloblastoma or supratentorial primitive neuro-ectodermic tumors[J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(8): 1398–1402.
- [7] AbdelBaki MS, Boue DR, Finlay JL, et al. Desmoplastic nodular medulloblastoma in young children: a management dilemma[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(8): 1026–1033.
- [8] Yoon JH, Park KD, Kang HJ, et al. Treatment of pediatric average-risk medulloblastoma using craniospinal irradiation less than 2500 cGy and chemotherapy: single center experience in Korea[J]. World J Pediatr, 2017, 13(4): 367–373.
- [9] Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, et al. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70(3): 782–787.
- [10] Gandola L, Massimino M, Cefalo G, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(4): 566–571.
- [11] Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, et al. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal

- radiotherapy; a Children's Oncology Group Phase I/II study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21):2648–2653.
- [12] Dhall G, Grodman H, Ji L, et al. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols[J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2010, 50(6):1169–1175.
- [13] von Bueren AO, 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):669–679.
- [14] Guerra JA, Dhall G, Marachelian A, et al. Marrow-ablative chemotherapy followed by tandem autologous hematopoietic cell transplantation in pediatric patients with malignant brain tumors[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(11):1543–1548.
- [15] Cynthia W, Danielle H, Tong L, et al. Reirradiation of recurrent medulloblastoma; does clinical benefit outweigh risk for toxicity? [J]. *Cancer*, 2015, 120(23):3731–3737.
- [16] Pompe RS, von Bueren AO, Mynarek M, et al. Intraventricular methotrexate as part of primary therapy for children with infant and/or metastatic medulloblastoma; Feasibility, acute toxicity and evidence for efficacy[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(17):2634–2642.
- [17] 武万水, 杜淑旭, 任思其, 等. 采用 HIT-2000 方案治疗的 41 例髓母细胞瘤患儿疗效分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(3):191.
- [18] Cohen BH, Geyer JR, Miller DC, 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]. *Pediatr Neurol*, 2015, 53(1):31–46.
- [19] Yamada A, Moritake H, Kamimura S, et al. Proposed strategy for the use of high-dose chemotherapy with stem cell rescue and intrathecal topotecan without whole-brain irradiation for infantile classic medulloblastoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(12):2316–2318.
- [20] Saha A, Salley CG, Saigal P, et al. Late effects in survivors of childhood CNS tumors treated on Head Start I and II protocols[J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2014, 61(9):1644–1672.
- [21] Fay-McClymont TB, Ploetz DM, Mabbott D, et al. Long-term neuropsychological follow-up of young children with medulloblastoma treated with sequential high-dose chemotherapy and irradiation sparing approach[J]. *Neuro-Oncology*, 2017, 133(1):119–128.
- [22] Johnston DL, Keene D, Strother D, et al. Survival following tumor recurrence in children with medulloblastoma[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(3):e159–163.
- [23] Sabel M, Fleischhack G, Tippelt S, 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.
- [24] Kortmann RD, 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):269–279.
- [25] Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, et al. Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotherapy chemotherapy for M0–M1 medulloblastoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(4):1184–1193.
- [26] Kortmann RD. The chemotherapy before or after radiation therapy does not influence survival of children with high-risk medulloblastomas; results of the multicenter and randomized study of the Pediatric Oncology Group (POG 9031)[J]. *Strahlenther Onkol*, 2014, 190(1):106–108.
- [27] Paulino AC, Jaboin JJ. Radiotherapy deferral in medulloblastoma[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12):1582.
- [28] Kann BH, Park HS, Lester-Coll NH, et al. Postoperative radiotherapy patterns of care and survival implications for medulloblastoma in young children[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(12):1574–1581.
- [29] Zhang ZY, Xu J, Ren Y, et al. 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(9):e99490.
- [30] 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):821–831.
- [31] Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, et al. Medulloblastoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):11.
- [32] Robinson GW, Rudneva VA, 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):768–784.

(责任编辑:张辉洁)