

## 儿童髓母细胞瘤两年内复发危险因素分析

刘晶晶<sup>1</sup> 孙艳玲<sup>1</sup> 杜淑旭<sup>1</sup> 李春德<sup>2</sup> 龚小军<sup>1</sup> 李苗<sup>1</sup> 武万水<sup>1</sup> 孙黎明<sup>1</sup>

(1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院儿科, 北京 100038;  
2. 首都医科大学附属北京天坛医院小儿神经外科, 北京 100050)

**[摘要]** **目的** 探讨儿童髓母细胞瘤(MB)两年内复发的危险因素及对无进展生存(PFS)率的影响。**方法** 对2017年1~12月收治的123例MB患儿进行回顾性研究,根据复发与否分为复发组( $n=30$ )和非复发组( $n=93$ ),分析影响儿童MB两年内复发的危险因素,比较不同因素间的PFS率。**结果** 大细胞/间变型、M分期,均为儿童MB两年内复发的危险因素。分期为M+者,其复发风险为M0的3.525倍;大细胞/间变型复发风险为经典型的3.358倍,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。生存分析示分期为M+者,中位PFS期为20个月,M+、M0 20个月PFS率分别为 $50\% \pm 11\%$ 、 $81\% \pm 5\%$  ( $P<0.05$ )。经典型、促纤维增生/结节型、广泛结节型、大细胞/间变型20个月PFS率分别为 $80\% \pm 5\%$ 、 $65\% \pm 10\%$ 、 $86\% \pm 13\%$ 、 $36\% \pm 20\%$ ,不同病理分型之间的PFS率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 复发是影响儿童MB预后的重要因素,分期为M+及大细胞/间变型MB均为复发的危险因素,且PFS率更低。**[中国当代儿科杂志, 2019, 21(8): 761-765]**

**[关键词]** 髓母细胞瘤; M分期; 病理分型; 大细胞/间变型; 儿童

### Risk factors for recurrence within 2 years in children with medulloblastoma

LIU Jing-Jing, SUN Yan-Ling, DU Shu-Xu, LI Chun-De, GONG Xiao-Jun, LI Miao, WU Wan-Shui, SUN Li-Ming.  
Beijing Shijitan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China (Wu W-S, Email: lwxi@sina.com)

**Abstract: Objective** To investigate the risk factors for recurrence of medulloblastoma (MB) within 2 years and their influence on progression-free survival (PFS). **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 123 children with MB who were admitted from January to December, 2017. According to the presence or absence of recurrence, they were divided into recurrence group with 30 children and non-recurrence group with 93 children. The risk factors for recurrence within 2 years were analyzed, and PFS was compared between the children with different risk factors. **Results** Large-cell/anaplastic type and M stage were risk factors for MB recurrence within 2 years. The risk of recurrence in the children with M+ MB was 3.525 times that in those with M0 MB, and the risk of recurrence in the children with large-cell/anaplastic MB was 3.358 times that in those with classic MB ( $P<0.05$ ). The survival analysis showed that the median PFS time was 20 months in the children with M+ MB, and the 20-month PFS rate was  $50\% \pm 11\%$  in the children with M+ MB and  $81\% \pm 5\%$  in those with M0 MB ( $P<0.05$ ). The 20-month PFS rate was  $80\% \pm 5\%$  in the children with classic MB,  $65\% \pm 10\%$  in those with desmoplastic/nodular MB,  $86\% \pm 13\%$  in those with MB with extensible nodularity, and  $36\% \pm 20\%$  in those with large-cell/anaplastic MB ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Recurrence is an important influencing factor for the prognosis of MB, and M+ stage and large-cell/anaplastic MB are risk factors for recurrence. Children with such risk factors tend to have a low PFS rate.

**[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(8): 761-765]**

**Key words:** Medulloblastoma; M stage; Pathological type; Large-cell/anaplastic type; Child

髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)是最常见的儿童神经系统恶性肿瘤,目前该病在15岁以下儿童中患病率为0.5/10万,且患病年龄呈现3~4

岁和8~9岁双峰特点<sup>[1]</sup>。1970年代时,MB的5年生存率仅为30%,随着显微镜下手术切除、病理分型及放化疗等综合诊断及治疗手段的不断提高,

**[收稿日期]** 2019-03-21; **[接受日期]** 2019-06-17

**[作者简介]** 刘晶晶,女,硕士,住院医师。

**[通信作者]** 武万水,男,副主任医师。Email: lwxi@sina.com。

目前其平均长期生存率可达70%左右<sup>[2-3]</sup>。MB患儿肿瘤复发是影响预后的重要因素<sup>[4]</sup>。廖宇翔等<sup>[5]</sup>研究发现术后未行放化疗是复发的危险因素,但该研究并非针对儿童,目前国内未见儿童MB复发危险因素的报道。因此,本文回顾性分析首都医科大学附属北京世纪坛医院儿科收治的MB患儿,总结病例特点并分析其两年内复发的危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析2017年1~12月首都医科大学附属北京世纪坛医院儿科收治的MB患儿123例,随访至2019年1月31日,中位随访时间19(1~25)个月。排除标准:术后失访或病理分型不明。

复发是指在治疗期间或停止治疗后,患儿复查全脑全脊髓MRI出现新的肿瘤病灶<sup>[6]</sup>。根据随访期间是否出现复发分为复发组与非复发组。

本研究获医院医学伦理委员会批准[2015伦审其他第(12号)],患儿监护人均签署知情同意书。

### 1.2 MB分型

所有患儿术后均行组织病理检测或病理会诊,结果均来自北京市神经外科研究所或宣武医院。据其病理特点,目前MB分为经典型(classic medulloblastoma, CMB)、促纤维增生/结节型(desmoplastic/nodular medulloblastoma, DMB)、广泛结节型(medulloblastoma with extensive nodularity, MBEN)、大细胞/间变型(large cell/anaplastic medulloblastoma, LC/A)<sup>[7]</sup>。

94例患儿行分子分型,根据基因检测结果,其分子分型可分为Group4、Group3、SHH、WNT四型<sup>[8]</sup>。

### 1.3 肿瘤分期

根据Chang分期标准<sup>[9]</sup>,M分期如下:(1)无蛛网膜下腔转移证据为M0期;(2)脑脊液细胞学检查发现肿瘤细胞为M1期;(3)在脑部蛛网膜下腔或侧脑室第三脑室发现结节性转移灶为M2期;(4)在脊髓蛛网膜下腔发现结节性转移灶为M3期;(5)神经系统外转移为M4期。本研究将M1~M4合称为M+组。

### 1.4 治疗方法

患儿入院前均经手术切除治疗,术后3~4周

开始化疗。根据HIT 2000治疗方案<sup>[4]</sup>,高危型患儿先给予全身诱导化疗,方案为I、II、III、IV,每2个方案间隔2周,完成4个方案为1个周期,每2个周期间隔3周。每完成1个化疗周期复查全脑全脊髓MRI,化疗1~3个周期后,接受全中枢放疗,放疗剂量为23.4~36 Gy,瘤灶局部放疗54~56 Gy,放疗结束后继续给予6~8个周期的维持化疗:AABAABAA。标危型患儿先给予全身诱导化疗,方案为I、IV,完成后接受全中枢放疗,剂量为23.4~35.2 Gy,瘤灶局部放疗50.4~55 Gy,放疗结束后继续给予6~8个周期的维持化疗,方案为6~8个A或AAB'AAB'AA。见表1。

表1 儿童MB化疗方案

| 化疗方案 | 代码  | 药物   | 剂量                          | 给药时间       |
|------|-----|------|-----------------------------|------------|
| 放疗前  | I   | 环磷酰胺 | 800 mg/(m <sup>2</sup> ·d)  | 第1~3天      |
|      |     | 长春新碱 | 1.5 mg/(m <sup>2</sup> ·d)  | 第1天        |
|      | II  | 甲氨蝶呤 | 5 g/(m <sup>2</sup> ·d)     | 第1天,持续24 h |
|      |     | 长春新碱 | 1.5 mg/(m <sup>2</sup> ·d)  | 第1天        |
|      | III | 甲氨蝶呤 | 5 g/(m <sup>2</sup> ·d)     | 第1天,持续24 h |
|      |     | 长春新碱 | 1.5 mg/(m <sup>2</sup> ·d)  | 第1天        |
|      | IV  | 卡铂   | 200 mg/(m <sup>2</sup> ·d)  | 第1~3天      |
|      |     | 依托泊苷 | 150 mg/(m <sup>2</sup> ·d)  | 第1~3天      |
| 放疗后  | A   | 顺铂   | 70 mg/(m <sup>2</sup> ·d)   | 第1天        |
|      |     | 长春新碱 | 1.5 mg/(m <sup>2</sup> ·d)  | 第1、8、15天   |
|      |     | 洛莫司汀 | 75 mg/(m <sup>2</sup> ·d)   | 第1天        |
|      | B   | 环磷酰胺 | 800 mg/(m <sup>2</sup> ·d)  | 第1~3天      |
|      |     | 长春新碱 | 1.5 mg/(m <sup>2</sup> ·d)  | 第1天        |
|      |     | 卡铂   | 200 mg/(m <sup>2</sup> ·d)  | 第22~24天    |
|      |     | 依托泊苷 | 150 mg/(m <sup>2</sup> ·d)  | 第22~24天    |
|      | B'  | 环磷酰胺 | 1000 mg/(m <sup>2</sup> ·d) | 第1~2天      |
|      |     | 长春新碱 | 1.5 mg/(m <sup>2</sup> ·d)  | 第1天        |

### 1.5 资料收集

所有患儿均在我院规律治疗,收集患儿性别、年龄、起病时表现、肿瘤部位、术后开始放化疗时间、病理分型、分子分型、M分期等资料。

### 1.6 随访内容

化疗结束后患儿每隔3个月复查全脑全脊髓平扫增强MRI扫描,距离上次复查时间超过3个月未复查MRI者采用电话随访,内容包括患儿临床表现变化、影像学改变、并询问变化的时间及是否出现复发。

## 1.7 统计学分析

采用 SPSS 25.0 进行数据处理。非正态分布计量资料以中位数(范围)表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用例数和百分比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,危险因素分析采用 Cox 比例风险回归模型(简称 Cox 回归模型),用 log-rank 法进行检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。无进展生存(progression-free survival, PFS)期定义为以手术切除肿瘤时间为起点,患儿出现肿瘤复发或者死亡的时间为终点。这段时间的生存率称为 PFS 率。

## 2 结果

### 2.1 儿童 MB 两年内复发的单因素分析

共纳入 MB 患儿 123 例,起病年龄为 6.6(0.6~17)岁。复发组 30 例,复发中位时间为 18(2~23)个月,复发率为 24.4%;非复发组 93 例(75.6%),两组起病年龄、性别、肿瘤部位、手术范围、手术到放化疗时间、分子分型间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。复发组 M+、LC/A 比例高于非复发组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 儿童 MB 两年内复发的 Cox 回归模型分析

对单因素分析差异有统计学意义的病理分型、M 分期采用 Cox 回归模型分析,分期为 M+ 者,其复发风险为 M0 的 3.525 倍( $RR=3.525$ , 95%CI: 1.425~8.720),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );病理分型中 LC/A 复发风险为 CMB 的 3.358 倍( $RR=3.358$ , 95%CI: 1.184~9.527),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.3 生存分析

随访时间 6 个月内的 10 例(8.1%),12 个月 12 例(9.8%),18 个月 57 例(46.3%),24 个月 44 例(35.8%)。其中随访时间不足 12 个月的均视为 12 个月内出现复发。

通过对 M 分期进行 Kaplan-Meier 分析:分期为 M+ 者,中位 PFS 期为 20(13~23)个月,20 个月 PFS 率为 50%±11%;分期为 M0 者 20 个月

PFS 率为 81%±5%,与 M+ 组相比,差异有统计学意义( $P=0.001$ )。见图 1。

病理分型为 CMB、DMB、MBEN、LC/A 的 20 个月 PFS 率分别为 80%±5%、65%±10%、86%±13%、36%±20%,不同病理分型之间 PFS 率差异有统计学意义( $P=0.009$ ),见图 2。

表 2 儿童 MB 两年内复发的单因素分析

[例(%)或中位数(范围)]

| 变量       | 复发组<br>(n=30) | 非复发组<br>(n=93) | $\chi^2/Z$ 值 | P 值    |
|----------|---------------|----------------|--------------|--------|
| 性别       |               |                |              |        |
| 男        | 20(67)        | 58(62)         | 0.181        | 0.671  |
| 女        | 10(33)        | 35(38)         |              |        |
| 年龄(岁)    | 5.8(1.2~12.8) | 7.2(0.6~17.0)  | -1.787       | 0.074  |
| 肿瘤部位     |               |                |              |        |
| 多发占位     | 2(7)          | 2(2)           | 5.473        | 0.361  |
| 后颅窝      | 8(26)         | 17(18)         |              |        |
| 四脑室      | 10(33)        | 49(53)         |              |        |
| 小脑蚓部     | 6(20)         | 18(19)         |              |        |
| 右侧小脑     | 2(7)          | 5(6)           |              |        |
| 左侧小脑     | 2(7)          | 2(2)           |              |        |
| 手术范围     |               |                |              |        |
| 全切       | 21(70)        | 70(75)         | 0.327        | 0.567  |
| 非全切      | 9(30)         | 23(25)         |              |        |
| 手术到放化疗时间 |               |                |              |        |
| ≤4 周     | 14(47)        | 41(44)         | 0.061        | 0.801  |
| >4 周     | 16(53)        | 52(56)         |              |        |
| M 分期     |               |                |              |        |
| M0       | 15(50)        | 79(85)         | 15.374       | <0.001 |
| M+       | 15(50)        | 14(15)         |              |        |
| 分子分型     |               |                |              |        |
| Group4   | 9(36)         | 35(51)         | 5.873        | 0.118  |
| SHH      | 12(48)        | 21(30)         |              |        |
| WNT      | 1(4)          | 10(14)         |              |        |
| Group3   | 3(12)         | 3(4)           |              |        |
| 病理分型     |               |                |              |        |
| CMB      | 15(50)        | 66(71)         | 11.213       | 0.011  |
| DMB      | 9(30)         | 19(20)         |              |        |
| MBEN     | 1(3)          | 6(6)           |              |        |
| LC/A     | 5(17)         | 2(2)           |              |        |

注:[CMB]经典型;[DMB]促纤维增生/结节型;[MBEN]广泛结节型;[LC/A]大细胞/间变型。

表 3 儿童 MB 两年内复发的 Cox 回归模型分析

| 变量      | B     | SE    | Wald  | P     | RR    | 95%CI       |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| M 分期    | 1.260 | 0.462 | 7.433 | 0.006 | 3.525 | 1.425~8.720 |
| LC/A 型* | 1.211 | 0.532 | 5.186 | 0.023 | 3.358 | 1.184~9.527 |

注:\*示以经典型髓母细胞瘤为参照。[LC/A]大细胞/间变型。

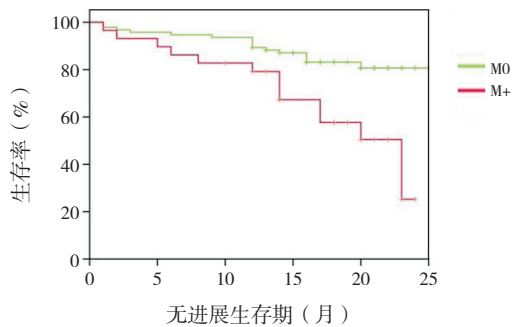


图1 儿童MB M分期的生存分析曲线

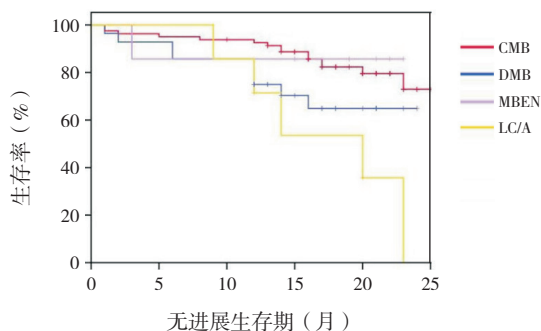


图2 儿童MB不同病理分型的生存分析曲线 [CMB]

经典型; [DMB] 促纤维增生/结节型; [MBEN] 广泛结节型; [LC/A] 大细胞/间变型。

### 3 讨论

MB作为儿童最常见的神经系统肿瘤,虽然目前标危患儿5年生存率可达85%以上,高危患儿5年生存率约70%<sup>[10-11]</sup>,但MB治疗后复发为影响MB预后的重要因素之一<sup>[12]</sup>。有研究提示,MB中位复发时间为23个月<sup>[13]</sup>,故本文中重点研究与儿童MB两年内复发有关的危险因素。

Sabel等<sup>[14]</sup>对338例标危MB患儿随访10年发现,72例患儿出现复发,平均复发时间为32个月,中位复发时间为26个月。Huang等<sup>[15]</sup>研究显示MB的中位复发时间为17个月,且复发后中位生存时间为6个月,CMB与LC/A的5年PFS率分别为76%和34%,5年总体生存率分别为56%和76%,差异有统计学意义,提示LC/A预后较CMB差,且复发、转移率明显高于CMB。本研究复发率为24.4%,中位复发时间18个月,与以上研究结果相近。有些学者认为目前DMB与CMB预后哪个更好尚有争议,但小年龄组中,DMB的预后与MBEN相仿,均较CMB和LC/A要好<sup>[16-17]</sup>,

而本组病例中DMB与MBEN及CMB之间的差异无统计学意义,可能与DMB及MBEN病例数较少有关。

Rutkowski等<sup>[18]</sup>对5个中心270例5岁以下MB患儿进行回顾性分析发现,分期为M+者,其复发风险为M0者的2.28倍,与本研究结果相近,该研究略低的原因可能与其研究对象为5岁以下患儿有关。且该研究发现,与CMB相比,LC/A为预后差的危险因素,与本研究结果相符。

目前研究显示,儿童MB中WNT约占10%,SHH约30%,Group3约20%,Group4约40%<sup>[19]</sup>。本组病例中Group3占比相对较少可能与行分子分型的例数较少有关。WNT型MB的预后相对其他分型要好,该型患儿5年生存率可达95%<sup>[7]</sup>。本组研究中WNT型并未表现出明显的低风险,Group3型也未表现出更高的风险,可能与随访时间较短及病例数较少有关。

Yu等<sup>[20]</sup>通过对40例MB患儿的回顾性分析发现,起病时症状数量、M分期及术后放疗与生存预后相关,起病时症状数 $\geq 2$ 者,其死亡风险为起病时症状 $<2$ 者的2.61倍,而分期为M+者,其死亡风险为M0者的20.76倍。M+组患儿的复发风险明显高于M0组,为复发的独立危险因素,与本研究结果一致,但其复发风险较本研究高,可能与其随访时间较长有关,而应用Cox回归模型分析疾病预后危险因素时,分子分型对预后无影响,与本研究结果一致。

本组病例中,分期为M+者,20个月PFS率为 $50\% \pm 11\%$ ,明显低于M0。Verlooy等<sup>[21]</sup>研究发现,分期为M+者,5年PFS率为43.1%。Kortmann等<sup>[22]</sup>研究发现分期为M2~3者,3年PFS率为30%,结果均提示分期为M+预后不佳,与本文结果一致,但其PFS更低,可能与本组病例随访时间较短有关。Du等<sup>[23]</sup>研究表明,CMB 5年PFS率为 $29.3\% \pm 7.1\%$ ,DMB 5年PFS率为 $40.0\% \pm 15.5\%$ ,LC/A 3年PFS率为 $11.1\% \pm 0.5\%$ ,不同病理类型之间差异有统计学意义。与本组研究结论一致,但由于本组病例随访时间尚短,故无法将两组病例之间的PFS率进行比较。复发后患儿预后极差,3年存活率不足20%<sup>[14]</sup>。Perez-Somarriba等<sup>[24]</sup>报道,某患儿在复发后口服依托泊苷 $[50 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ,服用21 d,每4周为1个治疗周期]

维持治疗, 复发 25 个月后仍可继续上学并像复发前维持正常生活, 提示虽然目前对于复发患儿可采取免疫治疗、靶向治疗等新型治疗, 但传统化疗药物仍可选择。

MB 为儿童最常见的脑恶性肿瘤, 恶性程度高, 虽然目前在多种方式的综合治疗下, 其 5 年生存率有了明显的提高, 但是复发后疾病的预后并不理想, 本研究着重对两年内复发的危险因素进行回顾性分析, 在今后的治疗过程中, 应加强对有以上高危因素患儿的监管, 进一步减少复发, 提高患儿的远期生存率。

### [参 考 文 献]

- [1] Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(Suppl 5): v1-v49.
- [2] 陈立华, 刘运生, 袁贤瑞, 等. 儿童髓母细胞瘤显微手术治疗[J]. *中国当代儿科杂志*, 2002, 4(6): 478-481.
- [3] 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-e163.
- [4] Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K, et al. Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients according to the paediatric HIT 2000 protocol: a prospective observational multicentre study[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(4): 893-903.
- [5] 廖宇翔, 刘博, 李健, 等. 髓母细胞瘤复发相关因素分析及治疗方式探讨[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(3): 234-237.
- [6] Koschmann C, Bloom K, Upadhyaya S, et al. Survival after relapse of medulloblastoma[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016, 38(4): 269-273.
- [7] Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(10): 813-820.
- [8] Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(11): 1408-1414.
- [9] Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas[J]. *Radiology*, 1969, 93(6): 1351-1359.
- [10] Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, 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): 2936-2941.
- [11] Packer RJ, 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): 4202-4208.
- [12] Pizer B, Donachie PH, Robinson K, et al. Treatment of recurrent central nervous system primitive neuroectodermal tumours in children and adolescents: results of a Children's Cancer and Leukaemia Group study[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(9): 1389-1397.
- [13] 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.
- [14] 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]. *J Neurooncol*, 2016, 129(3): 515-524.
- [15] Huang PI, Lin SC, Lee YY, et al. Large cell/anaplastic medulloblastoma is associated with poor prognosis—a retrospective analysis at a single institute[J]. *Childs Nerv Syst*, 2017, 33(8): 1285-1294.
- [16] Aref D, Croul S. Medulloblastoma: recurrence and metastasis[J]. *CNS Oncol*, 2013, 2(4): 377-385.
- [17] Siegfried A, Bertozzi AI, Bourdeaut F, et al. Clinical, pathological, and molecular data on desmoplastic/nodular medulloblastoma: case studies and a review of the literature[J]. *Clin Neuropathol*, 2016, 35(3): 106-113.
- [18] Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(33): 4961-4968.
- [19] Khatua S, Song A, Citla Sridhar D, et al. Childhood medulloblastoma: current therapies, emerging molecular landscape and newer therapeutic insights[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(7): 1045-1058.
- [20] Yu J, Zhao R, Shi W, et al. Risk factors for the prognosis of pediatric medulloblastoma: a retrospective analysis of 40 cases[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2017, 72(5): 294-304.
- [21] Verlooy J, Mosseri V, Bracard S, et al. Treatment of high risk medulloblastomas in children above the age of 3 years: a SFOP study[J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(17): 3004-3014.
- [22] Kortmann RD, Köhl 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.
- [23] Du S, Yang S, Zhao X, et al. Clinical characteristics and outcome of children with relapsed medulloblastoma: a retrospective study at a single center in China[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(8): 598-604.
- [24] Perez-Somarriba M, Andiön M, López-Pino MA, et al. Old drugs still work! Oral etoposide in a relapsed medulloblastoma[J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35(5): 865-869.

(本文编辑: 王颖)