

• 指南与共识 •

中国髓母细胞瘤整合诊治指南

中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会

【摘要】 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,其标准治疗策略是手术联合全脑全脊髓放疗和辅助化疗。MB需要根据危险因素进行分层治疗。MB要达到良好的治疗效果,多学科合作综合治疗是前提,规范化治疗则是基本保障。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。本指南参考国内外相关临床研究的结果和经验,规范了MB从预防、早诊和筛查、诊断、治疗策略和流程、康复管理和随访的全程管理,有助于进一步提高MB的生存率和减低远期不良反应。

【关键词】 髓母细胞瘤;整合诊断;整合治疗;指南

1 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患者的5年无复发生存率 $> 80\%$,高危型MB患者的5年无复发生存率约为 60% 。而年龄 < 3 岁的MB患者因放疗有远期不良反应,需延迟放疗或不做放疗,生存率为 $30\% \sim 70\%$ ^[1]。由手术、放疗和化疗组成的多学科整合诊治模式提高了MB患者的生存率,但常伴有严重的远期不良反应,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,促使医生和研究人员正在探索更加合理的整合治疗策略,以期降低远期不良反应。近年来,对MB的基因分型及其预后意义的研究已达成共识,将MB分成4个分子亚型:WNT、SHH、Group3和Group4,4个亚型的组织起源、年龄分布、分子特征和临床结局均有不同^[2,3]。每个亚型又可再分为多个亚群。目前,国际上已经开展了多项将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。本共识根据《中国肿瘤整合诊治指南》^[4]撰写而成。

2 流行病学

MB是儿童最常见的胚胎性脑瘤,占所有儿童中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤的20%、后颅窝肿瘤的40%、中枢神经系统胚胎性肿瘤

*通讯作者:

孙晓非,中山大学肿瘤防治中心儿童肿瘤科, sunxf@sysucc.org.cn

陈忠平,中山大学肿瘤防治中心神经外科, chenzhp@sysucc.org.cn

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。中位发病年龄为8岁。男性多于女性(1.8:1)。10%-15%的MB发生在婴儿期。MB在成人中极其罕见,在成人CNS肿瘤中占比不到1%^[5,6]。

3 预防

MB形成的环境因素仍然未知,目前还不能从环境因素对MB的发生进行预防。约有5%的MB有遗传性癌症易感综合征的背景,包括戈林综合征(Gorlin syndrome)、李法美尼综合征(Li-Fraumeni syndrome)、特科特综合征(Turcot syndrome)、范可尼贫血(Fanconi anemia)、鲁宾斯坦-泰比综合征(Rubinstein-Taybi syndrome)^[7,8]。融合抑制因子(suppressor of fused, SUFU)、补丁同源基因1(patchd homolog 1, PTCH1)、腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因、突变肿瘤蛋白53(mutant tumor protein 53, TP53)、乳腺癌易感基因2(breast cancer susceptibility gene 2, BRCA2)、乳腺癌易感基因相关蛋白2(breast cancer susceptibility gene related protein 2, PALB2)等胚系基因突变与MB的发生相关^[9]。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。

4 早诊和筛查

检测MB相关遗传性癌症易感综合征和易感基因,可能有助于MB的早诊和筛查。对伴有MB发病相关的遗传性癌症易感综合征的患者,需进行遗传咨询和相关基因检测。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、诊断和治疗都有着重要的作用。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,需定期进行颅脑MRI检查。

5 诊断

5.1 临床表现

5.1.1 颅内压增高症状

患者表现为头痛、呕吐、视物模糊、嗜睡,甚至意识改变等。

5.1.2 共济失调症状

患者表现为共济失调、步态异常,走路不稳。

5.1.3 颅神经、脑和脊髓侵犯症状

患者表现为复视、斜视、眩晕、吞咽呛咳和锥体束征、背部疼痛和截瘫等。

5.1.4 婴儿独特症状

患者表现为非特异性的嗜睡、眼球运动异常、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。

5.2 影像学诊断

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是影像学诊断和评估的首选方法。

5.2.1 影像表现

5.2.1.1 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。好发部位依次为:中线蚓部/四脑室区、小脑半球、桥臂/桥小脑角(CPA)区。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。

5.2.1.2 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。MRI表现: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,DWI常见扩散受限,ADC呈低信号。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。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,且增强后液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, Flair)扫描有助于软脑/脊膜种植肿瘤病灶显示。

5.2.2 疗效的影像评估

2017年,国际儿童神经肿瘤疗效评估委员会(Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology,

RAPNO) 制订并发布了“髓母细胞瘤及软脑膜种植肿瘤”治疗反应评价共识^[10], 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, 对患者进行可靠的危险分层及提高临床试验的可比性, 推荐内容包括:

5.2.2.1 使用MRI评价脑和脊髓

A. 头颅MRI

术后72 h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。治疗期间每2个治疗周期扫描1次MRI评价治疗反应, 不要少于每3个月1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。

B. 脊髓MRI

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 h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。

5.2.2.2 危险分层关注的MRI指标

残留肿瘤负荷, 软脑/脊膜播散等影像指标。

5.3 病理组织学诊断

MB分为以下4种组织学亚型^[2]: (1) 经典型(classic medulloblastoma), 最为常见, 占MB的70%以上。(2) 促纤维增生/结节型(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%。(3) 广泛结节型(medulloblastoma with extensive nodularity, MBEN), 发生率较低, 占MB的3%, 几乎只发生在婴儿中, 其为促纤维增生/结节型MB的发展延伸。(4) 大细胞/间变型(large-cell/anaplastic medulloblastoma), 占MB的10%, 可见于任何年龄段。(5) 其他亚型: 除了上述几个亚型外, MB还有2个特殊组织学结构[MB伴肌源性分化, 既往称为髓肌母细胞瘤(medullomyoblastoma); MB伴黑色素分化, 既往称黑色素性MB(melanotic medulloblastoma)]缺乏明确的临床意义, 但因罕见, 易被误诊为其他肿瘤,

5.4 分子分型

MB主要分为以下几种分子亚型, 每种亚型与不同的基因组特征、临床行为和预后相关^[2]。

5.4.1 WNT活化型

WNT活化型占MB的10%, 主要发生于4岁至年轻成人(中位年龄11岁), 男女比例均衡, 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%。

5.4.2 SHH活化型

SHH活化型占MB的25%, 有2个明确发病年龄群, 小于3岁的婴儿和大于17岁的成人, 占这些年龄组患者的2/3。SHH型主要的组织学特点为促纤维增生/结节型(包括广泛结节型)。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。25%的SHH活化型MB有TP53突变, 肿瘤常为大细胞间变型组织学, 预后较差, 5年总生存(overall survival, OS)率低于50%。

5.4.3 非WNT/非SHH活化型

非WNT/非SHH活化型包括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亚型占35%, 可见于所有年龄人群。组织学分型包括大细胞/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亚型最具特征的分子变异, 且与较差的预后密切相关。MYCN和CDK6基因的扩增则是G4亚型较为显著的分子变异。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, 要明确区分这两种亚型较为困难。

用DNA甲基化芯片可以准确获得上述各种MB分子亚型。采用二代测序方法不能有效区分Group 3和Group 4亚型。

5.5 分期评估和临床分期^[1]

5.5.1 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:

5.5.1.1 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)。

5.5.1.2 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。

5.5.1.3 术后评估

术后颅内肿瘤残留灶评估最好是术后 72 h 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。全脊髓 MRI 检查应在术后 72 h 内进行。对出现广泛术后强化硬膜下积液的患者,建议术后 2-3 周再行全脊髓 MRI 平扫+增强检查。术后 14 d 或术后治疗前必须进行脑脊液瘤细胞检查。

5.5.1.4 术后肿瘤残留病灶的程度定义

肿瘤肉眼全切除/近全切除:指术后无或仅残留肿瘤病灶 $\leq 1.5\text{ cm}^2$;

肿瘤次全切除:指术后残留可测量的肿瘤病灶 $> 1.5\text{ cm}^2$;

活检:肿瘤未切除,仅是取肿瘤组织标本活检。

5.5.2 临床分期 (参照 Chang 分期系统)^[1]

局限期M0:肿瘤局限,无转移证据;

转移期M1:仅脑脊液肿瘤细胞阳性;

M2:小脑-大脑海网膜下腔和/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。

5.6 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 < 3 岁两大治疗队列,每一队列都行相应危险分层^[1]。

5.6.1 年龄 ≥ 3 岁MB

5.6.1.1 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)。

5.6.1.2 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 d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。

5.6.2 年龄 < 3 岁MB

5.6.2.1 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)和病理亚型为促纤维增生型和广泛结节型。

5.6.2.2 高危

除标危外全部定为高危。

6 初诊髓母细胞瘤的治疗

6.1 手术治疗^[11-15]

6.1.1 肿瘤切除

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、明确诊断、重建脑脊液循环。

6.1.2 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。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。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。

6.2 放射治疗^[16-22]

6.2.1 放疗策略

6.2.1.1 初诊年龄 ≥ 3 岁MB放疗

A. 放疗时机

肿瘤切除术后应尽早放疗,理想的开始放疗时机在术后4-6周内。

B. 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。

C. 放疗剂量和范围

a. 标危:对儿童患者,推荐采用减低剂量的CSI 23.4 Gy,局部肿瘤床加量至54-55.8 Gy(瘤床外扩1-

2 cm)；每次1.8–2 Gy；放疗期间±化疗。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 30–36 Gy，后颅窝或局部肿瘤床加量至54–55.8 Gy；每次1.8–2 Gy；放疗后可接受辅助化疗。成人患者也可采用减低剂量的CSI 23.4 Gy，后颅窝或局部肿瘤床加量至54–55.8 Gy；每次1.8–2 Gy；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。

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

c. 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1–2 cm，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。

D. 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，目前推荐长春新碱（vincristine，VCR）或VCR联合卡铂。

6.2.1.2 初诊年龄<3岁MB放疗

A. 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。

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。

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。

B. 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。

C. 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。

6.2.2 放疗技术

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（3-dimensional conformal radiation

therapy, 3DCRT）、调强放疗（intensity modulated radiation therapy, IMRT）、容积旋转调强放疗（volumetric modulated arc therapy, VMAT）、螺旋断层放射治疗（tomotherapy, TOMO）、影像引导放疗（imaging guided radiation therapy, IGRT）和立体定向放疗（stereotactic radiation therapy, SRT）。MB大多为儿童和青少年。制订放疗计划要严格审核危及器官范围，满足剂量和体积限定。危及器官包含垂体、视交叉、视神经、眼睛、晶状体、海马、脑干、耳蜗和卵巢等。

6.2.3 放疗不良反应

6.2.3.1 急性放疗不良反应

包括骨髓抑制、放射性脑水肿和其他一般症状，注意对症及支持治疗。

6.2.3.2 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。

6.3 常规化疗^[23–29]

6.3.1 初诊年龄≥3岁MB化疗

初诊年龄≥3岁标危MB采用标准的手术–放疗–化疗，5年无事件生存率（event free survival, EFS）可达81%，OS达86%。高危MB约占60%。大部分患者为完成全脑全脊髓放疗（craniospinal irradiation, CSI）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。

6.3.1.1 标危患者

A. 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。

B. 化疗方案

标危MB术后放疗后辅助化疗为环磷酰胺（cyclophosphamide, CTX）+ 顺铂（cisplatin, DDP）+ VCR方案，每4周重复，共6个疗程。或洛莫司汀（lomustine, CCNU）+ DDP + VCR方案，每6周重复，共8个疗程，详见表1和表2。

6.3.1.2 高危患者

A. 化疗时机

可选术后先放疗或先化疗。

B. 化疗方案

放疗结束后4周开始化疗，化疗方案用法和剂量同标危（表1、2）。

6.3.2 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（high-dose methotrexate, HD-MTX）、依托泊苷（etoposide, VP16）、卡铂（carboplatin, 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。

6.3.2.1 标危患者**A. 化疗时机**

手术后2-4周开始辅助化疗。

B. 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^[29]：系统性多药化疗联合脑室内 MTX 化疗（表3）。

C. 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。

6.3.2.2 高危患者**A. 化疗时机**

术后2-4周开始化疗。

B. 化疗方案

用法和剂量同标危。给予HIT-2000方案交替化疗3个周期12个疗程。

6.3.3 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。这类患者目前治疗结果仍较差。大剂量化疗联合自体干细胞移植（autologous stem cell transplantation, ASCT）是治疗选择之一。可用1次或多次ASCT。

6.4 初诊髓母细胞瘤的治疗流程

初诊髓母细胞瘤的治疗流程详见图1、2。

表 1 环磷酰胺+顺铂+长春新碱方案（每4周重复，共6个疗程）^[1,4]

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）	75 mg/m ²	静脉滴注	第 1 天	每 4 周
长春新碱（VCR）	1.5 mg/m ²	静脉注射	第 1、8、15 天	每 4 周

表 2 洛莫司汀+顺铂+长春新碱方案（每6周重复，共8个疗程）^[1,4]

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

^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：75 mg/m²，口服，每晚1次。

表 3 环磷酰胺+顺铂+长春新碱方案(每4周重复, 共6个疗程)^[1,4]

第一周期: 第 1、3、5、7 周 (第 1、2、3、4 疗程)			
第 1 周	CTX: 800 mg/m ² 静脉滴注, 第 1-3 天	VCR: 1.5 mg/m ² , 静脉注射, 第 1 天	^b MTX: 2 mg/d, 脑室注射, 第 1-4 天或 ^c 鞘注 (按年龄), 第 1 天
第 3 周	^a HD-MTX: 5 g/m ² 持续输注 24 h, 第 1 天	VCR: 1.5 mg/m ² 静脉注射, 第 1 天	^b MTX: 2 mg/d, 脑室注射, 第 1-2 天或 ^c 鞘注 (按年龄), 第 1 天
第 5 周	^a HD-MTX: 5 g/m ² 持续输注 24 h, 第 1 天	VCR: 1.5 mg/m ² 静脉注射, 第 1 天	^b MTX: 2 mg/d, 脑室注射, 第 1-2 天或 ^c 鞘注 (按年龄), 第 1 天
第 7 周	CBP: 200 mg/m ² 静脉滴注, 第 1-3 天	VP16: 150 mg/m ² 静脉滴注, 第 1-3 天	^b MTX: 2 mg/d, 脑室注射, 第 1-4 天或 ^c 鞘注 (按年龄), 第 1 天
第二周期: 从第 10 周开始, 第 10、12、14、16 周, 重复第一周期方案 (第 5、6、7、8 疗程)			
第三周期: 从第 19 周开始, 第 19、21、23、25 周, 重复第一周期方案 (第 9、10、11、12 疗程)			

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。

^aHD-MTX按标准水化、碱化和甲酰四氢叶酸钙 (CF) 救援。HD-MTX的用法和剂量: 5 g/m², 总剂量的10%在0.5 h内滴注, 其余90%在23.5 h内滴注; 36 h CF (15mg/m²) 解救, 每6 h一次, 进行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, 2 mg/d。

^c鞘内注射MTX的剂量: 小于1岁, 6 mg; 1-3岁 (包括1岁), 9 mg; 3-9岁 (包括3岁), 12 mg; 大于9岁 (包括9岁), 15 mg。

6.5 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实用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不良反应。

7 复发髓母细胞瘤的治疗^[30-32]

复发和难治MB预后差。一线综合治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。

7.1 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。

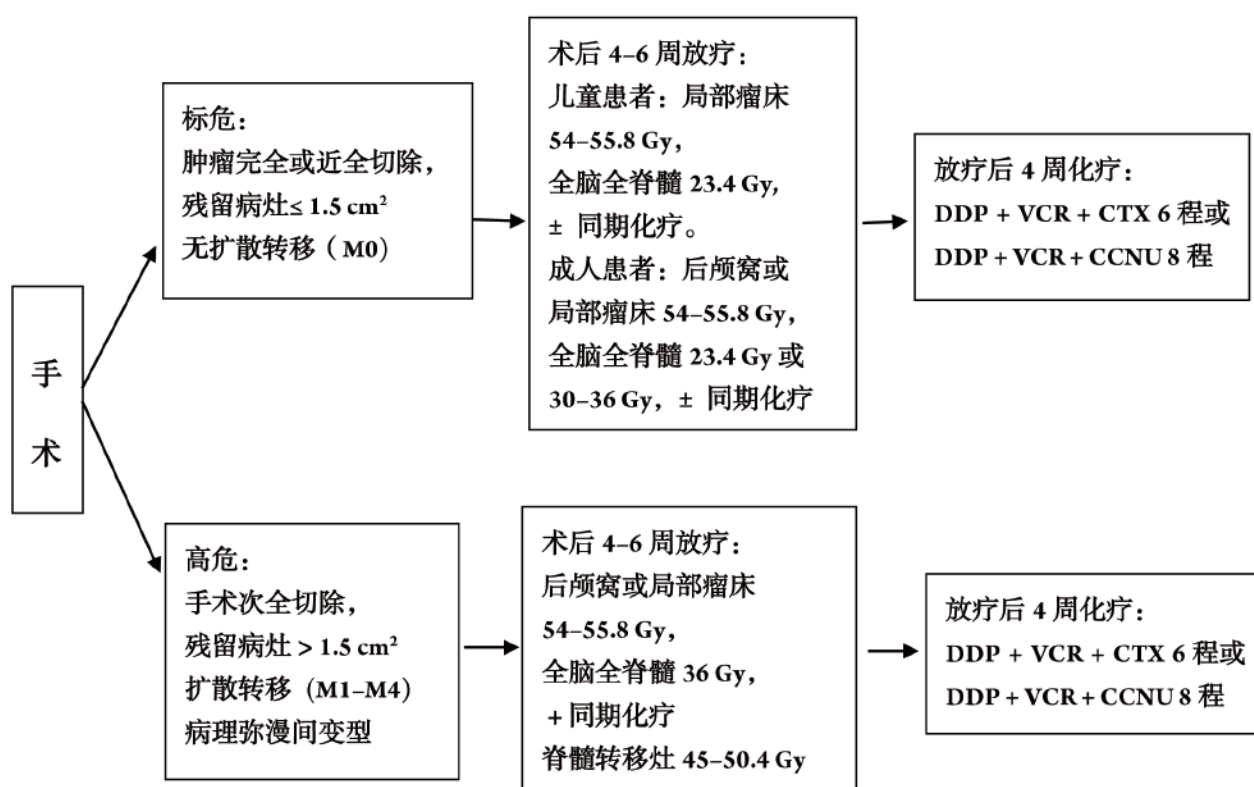
7.2 放疗

7.2.1 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。

7.2.2 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, 危及器官 (organ at risks, 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

图 1 年龄 ≥ 3 岁髓母细胞瘤治疗流程图^[1,4]

DDP, 顺铂; VCR, 长春新碱; CTX, 环磷酰胺; CCNU, 洛莫司汀。

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。

7.3 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。主要包括异环磷酰胺 (ifosfamide, IFO) + 依托泊苷 (etoposide, VP16)、卡铂 (carboplatin, CBP) + VP16、替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) + 伊立替康 (irinotecan) + 长春新碱 (vincristin, VCR)、IFO + VP16 + 顺铂 (cisplatin, PDD)、环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) + 托泊替康 (topotecan)、TMZ + 托泊替康和 VP16 胶囊口服等方案。

8 康复管理

8.1 肿瘤本身和治疗所致的远期不良反应

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、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不良反应。年幼儿童这些远期不良反应更加明显。

8.2 远期不良反应的管理

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。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地独立于家庭和社会等方面带来更好的生活质量。

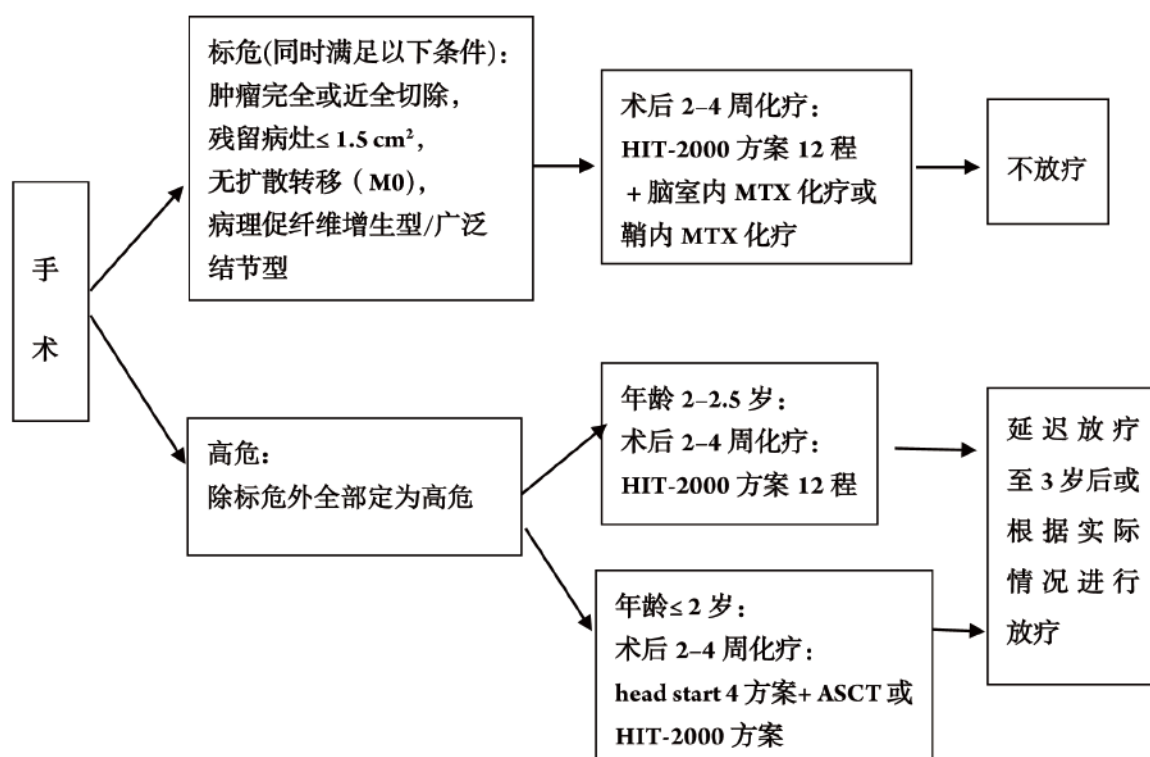


图 2 初诊年龄 < 3 岁髓母细胞瘤治疗策略^[1,4]

MTX, 甲氨蝶呤; ASCT, 自体干细胞移植。

9 中医治疗

中医学认为“先天禀赋不足，肾气不足”是本病主要病因病机。基本治疗原则：早期化痰软坚、行气活血散瘀为主，中期宜攻补并重，多采用益气行瘀、软坚化痰治法。晚期以补为主，兼以祛邪抗癌^[33]。

10 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不良反应。因此，定期随访非常重要。随访时间和检查项目：（1）治疗停止后第 1 年，每 3 个月复查颅脑+脊髓 MRI；（2）第 2 年，每 4 个月复查颅脑+脊髓 MRI；（3）第 3-5

年，每 6 个月复查颅脑+脊髓 MRI；（4）第 5 年后，每年复查颅脑+脊髓 MRI。还需定期进行血常规、生化常规、内分泌、听力、视力、心脏功能、腹部彩超和胸片等相关复查，或根据临床需要进行其他相关检查。

参考文献

1. 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(4): 169-74.
2. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. Neuro Oncol. 2021; 23(8): 1231-51.
3. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma

- in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6):821-31.
4. 樊代明主编. 中国肿瘤整合诊治指南[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2022.
 5. Franceschi E, Hofer S, Brandes AA, Frappaz D, Kortmann RD, Bromberg J, et al. EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. *Lancet Oncol.* 2019; 20(12): e715-28.
 6. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Central nervous system cancers. Adult medulloblastoma. NCCN guidelines version 2. 2021.
 7. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, Bhaskar SS, O'Sullivan J, Anderson B, et al. Germline mutations in *SUFU* cause *gorlin* syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with *PTCH1* mutations. *J Clin Oncol.* 2014; 32(36): 4155-61.
 8. 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(9): 970-2.
 9. Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, Robinson GW, Sutter C, Groebner S, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* 2018; 19(6): 785-98.
 10. Warren KE, Vezina G, Poussaint TY, Warmuth-Metz M, Chamberlain MC, Packer RJ, et al. Response assessment in medulloblastoma and leptomeningeal seeding tumors: recommendations from the response assessment in pediatric neuro-oncology committee. *Neuro Oncol.* 2018; 20(1): 13-23.
 11. 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; 16(2): 72-4.
 12. 张俊廷, 王忠诚, 贾桂军, 吴震, 吕刚. 经小脑延髓裂入路切除第四脑室及桥脑上段占位性病变的临床研究[J]. *中华医学杂志.* 2001; 81(11): 645-7.
 13. 王翦, 杨宏, 梁建民, 陈晔. 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.
 14. Zaheer SN, Wood M. Experiences with the telovelar approach to fourth ventricular tumors in children. *Pediatr Neurosurg.* 2010; 46(5): 340-3.
 15. 耿亚东, 魏新亭, 薛亚珂, 杜伟, 杨凤东, 刘夏桐, 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.
 16. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(25): 4202-8.
 17. Michalski JM, Janss AJ, Vezina LG, Smith KS, Billups CA, Burger PC, 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 Clin Oncol.* 2021; 39(24): 2685-97.
 18. Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, Gnekow A, Bode U, Graf N, Berthold F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro Oncol.* 2009; 11(2): 201-10.
 19. 甄子俊, 路素英, 夏云飞, 吴少雄, 王翦, 朱佳, 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.
 20. Mynarek M, von Hoff K, Pietsch T, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Bison B, et al. Nonmetastatic medulloblastoma of early childhood: results from the prospective clinical trial HIT-2000 and an extended validation cohort. *J Clin Oncol.* 2020; 38(18): 2028-40.
 21. Kennedy C, Bull K, Chevignard M, Culliford D, Dörr HG, Doz F, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88(2): 292-300.
 22. Robinson GW, Rudneva VA, Buchhalter I, Billups CA, Waszak SM, Smith KS, et al. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(6): 768-84.
 23. Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46(2): 269-79.
 24. Hoff KV, Hinkes B, Gerber NU, Deinlein F, Mittler U, Urban C, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer.* 2009; 45(7): 1209-17.
 25. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-

- Metz M, Soerensen N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med*. 2005; 352(10):978-86.
26. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvett A, Gentet JC, Lejars O, Frappaz D, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol*. 2005; 6(8): 573-80.
27. Bouffet E. Management of high-risk medulloblastoma. *Neurochirurgie*. 2021; 67(1): 61-8.
28. Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, Yock T, Zhou T, Chen Z, Burger P, et al. High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol*. 2013; 31(23): 2936-41.
29. von Bueren AO, von Hoff K, Pietsch T, Gerber NU, Warmuth-Metz M, Deinlein F, 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. *Neuro Oncol*. 2011; 13(6):669-79.
30. Huybrechts S, Le Teuff G, Tauziède-Espariat A, Rossoni C, Chivet A, Indersie É, et al. Prognostic clinical and biologic features for overall survival after relapse in childhood medulloblastoma. *Cancers (Basel)*. 2020; 13(1):53.
31. 孙艳玲, 刘晶晶, 杜淑旭, 武万水, 孙黎明. 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(2): 164-8.
32. Sabel M, Fleischhack G, Tippelt S, Gustafsson G, Doz F, Kortmann R, et al. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol*. 2016; 129(3): 515-24.
33. 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.

(收稿: 2022-12-28 接受: 2023-02-08 发表: 2023-03-20)

Cite this article as: 中国髓母细胞瘤整合诊治指南. 中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会. 癌症. 2023; 42(3): 146-57.

本指南撰写专家组成员

主 编	
陈忠平	中山大学肿瘤防治中心
孙晓非	中山大学肿瘤防治中心
副主编	
卞修武	陆军军医大学西南医院
赵世光	深圳大学总医院
马 军	首都医科大学附属北京天坛医院
夏云飞	中山大学肿瘤防治中心
张俊平	首都医科大学三博脑科医院
编 委 (姓氏笔画排序)	
于士柱	天津医科大学总医院
马 杰	上海交通大学医学院附属新华医院
马晓莉	首都医科大学附属北京儿童医院
王之敏	上海交通大学医学院苏州九龙医院
王 翦	中山大学肿瘤防治中心
卢德宏	北京首都医科大学宣武医院
吕衍春	中山大学肿瘤防治中心
朴浩哲	辽宁省肿瘤医院
初曙光	上海同济大学附属东方医院
吴少雄	中山大学肿瘤防治中心
张玉琪	清华大学玉泉医院
张旺明	南方医科大学珠江医院
张 蓓	中山大学肿瘤防治中心
折 虹	宁夏医科大学总医院肿瘤医院
李春德	首都医科大学附属北京天坛医院
李 智	广东省人民医院
杨学军	北京清华长庚医院
杨群英	中山大学肿瘤防治中心
汪 洋	上海复旦大学附属华山医院
沈志鹏	浙江大学儿童医院
邱晓光	首都医科大学附属北京天坛医院
陈志峰	香港儿童医院

陈 乾	深圳儿童医院
林志雄	福建三博福能脑科医院
姜 涛	首都医科大学附属北京天坛医院
袁晓军	上海交通大学医学院附属新华医院
梁碧玲	中山大学孙逸仙纪念医院
黄圆圆	中山大学肿瘤防治中心
曾 敬	中山大学肿瘤防治中心
葛 明	首都医科大学附属北京儿童医院
蒋马伟	上海交通大学医学院附属新华医院
甄子俊	中山大学肿瘤防治中心
廖柏贤	香港儿童医院
蔡林波	广东三九脑科医院
执 笔	
孙晓非	中山大学肿瘤防治中心
汪 洋	上海复旦大学附属华山医院
王 翦	中山大学肿瘤防治中心
初曙光	上海同济大学附属东方医院
李 智	广东省人民医院