

·专题· 儿童脑肿瘤的诊治·

儿童髓母细胞瘤合并 Gorlin-Goltz 综合征 8 例



全文二维码 开放科学码

张新颜¹ 李建康² 李 伟² Raynald Liu³
 杨 宝³ 李 苗⁴ 李亚农³ 张冰克⁵
 孙黎明⁴ 邱晓光³ 姜 涛³ 李春德³

【摘要】 目的 初步探讨儿童髓母细胞瘤合并 Gorlin-Goltz 综合征的诊治经验。**方法** 2014 年 1 月至 2021 年 1 月,首都医科大学附属北京天坛医院神经外科共收治 8 例髓母细胞瘤合并 Gorlin-Goltz 综合征患者,其中男 4 例,女 4 例。除 1 例 9 岁患者外,其余 7 例年龄均在 3 岁以下(9~36 个月,平均 19 个月)。肿瘤均位于第四脑室,T1 加权 MRI 为中低信号,有明显强化;T2 加权 MRI 中高信号,均伴有明显梗阻性脑积水。7 例为促纤维增生/结节型,1 例为广泛结节形成型髓母细胞瘤。**结果** 8 例平均随访 38 个月(1~78 个月),1 例围手术期死亡,其余 7 例存活。手术后单纯放疗 2 例,单纯化疗 4 例,放疗+化疗 1 例。2 例肿瘤复发,目前化疗中。1 例术后全脑脊髓放疗后 5 年诊断为头皮基底细胞癌,予手术切除。6 例行分子分型检测,均为 SHH 亚型。7 例接受基因检测,发现 *SUFU* 基因胚系突变 4 例,*PTCH1* 基因胚系突变 2 例,*PTCH2* 基因胚系突变 1 例。病例 1、病例 2 和病例 3 属于同一家族,为 *SUFU* 基因胚系突变,表现为常染色体显性遗传模式,其他家族成员可见明显大脑镰和小脑幕钙化。**结论** 髓母细胞瘤合并 Gorlin-Goltz 综合征好发于婴幼儿,病理类型为促纤维增生/结节型或广泛结节形成型髓母细胞瘤,分子亚型为 SHH 亚型,化疗是目前主要治疗方案,放疗可能会诱发基底细胞癌形成。

【关键词】 髓母细胞瘤/并发症; Gorlin-Goltz 综合征; 遗传变异; 儿童

【中图分类号】 R739.4 R392.2

8 cases of Gorlin-Goltz syndrome associated with medulloblastoma in children. Zhang Xinyan¹, Li Wei², Li Jiankang², Jiang Tao³, Raynald Liu³, Yang Bao³, Li Miao⁴, Li Yanong³, Zhang Bingke⁵, Sun Liming⁴, Qiu Xiaoguang³, Li Chunde³. 1. Department of Emergency, Beijing Haidian Hospital, Haidian Section of Peking University Third Hospital, Beijing; 2. BGI-Shenzhen, Shenzhen 518083, China; 3. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 4. Department of Pediatrics, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 5. Department of Neurosurgery, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100038, China.

【Abstract】 Objective Aims To introduce diagnosis and treatment of pediatric medulloblastoma related Gorlin-Goltz syndrome. **Methods** From 2014.01 to 2021.01, 8 medulloblastoma patients were diagnosed with Gorlin-Goltz syndrome at clinics of Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University. 4 patients were male, 4 females. Except one patient aged 9 years old, all seven patients were under three years old (9–36 months old, average 19 months). Tumors all located at fourth ventricle with low to medium signal at T1 weighted MRI with obvious contrast, medium to high signal at T2 weighted MRI. Patients all have obstructive hydrocephalus. Seven tumors were desmoplastic/nodular medulloblastoma, one was medulloblastoma with extensive nodularity. **Re-**

DOI:10.12260/lxewkzz.2021.05.003

基金项目:首都卫生发展科研专项课题(编号:CFH2018-2-2042, 2018-2-1073)

作者单位:1. 北京市海淀区医院 北京大学第三医院(北京市,100080); 2. 深圳华大生命科学研究院(广东省深圳市,518083); 3. 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(北京市,100070); 4. 首都医科大学附属北京世纪坛医院儿科(北京市,100070); 5. 首都儿科研究所附属儿童医院神经外科(北京市,100045)

通信作者:李春德, Email: lichundelid@163.com

sults At median follow-up time of 38 months (1–78 months), one case died at peri-operational period, other seven cases are all alive now. After tumor removal, two patients accepted craniospinal axis irradiation, four patients accepted chemotherapy, one patient accepted both irradiation and chemotherapy. Two tumors relapsed and are under chemotherapy now. One patient had scalp basal cell carcinoma five years later who also accepted post-surgical irradiation. Six tumors belonged to SHH subtype. Four patients were diagnosed as germline SUFU gene mutation, two patients with PTCH1 mutation, one with PTCH2 mutation. Case No. 1–3 belongs to one family with germline SUFU mutation. Cerebral falx calcification at CT scan were found in other family members which could help to make the diagnosis of Gorlin-Goltz syndrome and revealed autosomal dominant inheritance model.

Conclusion Most medulloblastoma patients with Gorlin-Goltz syndrome are infants, with desmoplastic/nodular pathological subtype and SHH subtype. Chemotherapy should be first line treatment; irradiation may cause secondary neoplasm such as basal cell carcinoma.

[Key words] Medulloblastoma/CO; Gorlin-Goltz Syndrome; Genetic Variation; Child

髓母细胞瘤是一种病变位于后颅窝的高度恶性肿瘤,约占儿童期中枢神经系统肿瘤的 20%^[1]。2016 年版世界卫生组织病理分型系统将其分为 5 个病理亚型:经典型(classic)、促纤维增生/结节型(desmoplastic/nodular)、广泛结节形成型(medulloblastoma with extensive nodularity, MBEN)、大细胞型(large cell)和间变型(anaplastic)。其中大细胞型和间变型因预后较差,统称为 LC/A 亚型^[2–4]。国内外统计显示,髓母细胞瘤患者的 5 年存活率为 50%~70%^[5,6]。近年来髓母细胞瘤的研究方向已经深入基因层面,根据肿瘤细胞基因突变情况、甲基化情况对髓母细胞瘤进行分子分型,共分为 4 个亚型:WNT 亚型、SHH 亚型、Group 3 亚型以及 Group 4 亚型。临床通过分子分型、患者年龄、病理类型、是否转移等将髓母细胞瘤分为不同危险等级,给予不同放化疗组合方案。

部分髓母细胞瘤患者存在基因胚系突变,可导致遗传性综合征,最常见为 Gorlin-Goltz 综合征(Gorlin-Goltz syndrome, GS 综合征),又称之为痣样基底细胞癌综合征(nevoid basal cell carcinoma syndrome, NBCCS, MIM #109400),属于临床少见的常染色体显性遗传性疾病^[7]。GS 综合征相关髓母细胞瘤属于 SHH 亚型髓母细胞瘤首选化疗,多预后良好^[8]。国内对于髓母细胞瘤相关的 GS 综合征认识及治疗方案尚不统一。本研究分析了 2014 年 1 月至 2021 年 1 月首都医科大学附属北京天坛医院收治的 8 例 GS 综合征临床资料,以提高对该病的认识。

材料与方法

一、一般资料

本研究获得首都医科大学附属北京天坛医院

伦理委员会批准(KY2019-098-1)。8 例中,男 4 例,女 4 例;7 例年龄在 3 岁以下(9~36 个月,平均 19 个月),1 例 9 岁。临床表现:3 例头围增大,7 例呕吐,5 例走路不稳。患者 5 及患者 7 被纳入本课题组既往研究中^[8]。

二、手术情况及病理分型

8 例均行肿瘤切除手术,其中 2 例首次手术为大部切除术,复发后行二次手术(病例 7 首次手术和病例 5 复发后再次手术为本院手术,其他均为外院手术)。根据病理报告,7 例为促纤维增生/结节型,1 例为广泛结节形成型。

三、分子分型

采用泛生子公司的分子分型平台,通过检测髓母细胞瘤相关的 39 个基因(*APC/ARID1B/BCOR/CDH1/CDK6/CHD7/CREBBP/CSNK2B/CTDNEP1/CTNNB1/DDX31/DDX3X/GABRG1/GF11/GF11B/GLI2/GPS2/KDM4C/KDM6A/KMT2B/LDB1/MLL3/MYC/MYCN/NCOR2/OTX2/PIK3CA/PTCH1/PTCH2/PTEN/SMARCA4/SMARCC2/SMARCD2/SMO/SNCAIP/SUFU/TERT/TP53/ZMYM3*)点突变、插入、缺失和 5 个基因(*CDK6/GLI2/MYC/MYCN/OTX2*)拷贝数变异情况,通过低深度全基因组测序检测大片段缺失/扩增结果(1p/2q/3q/4p/4q/13p/21q)预测髓母细胞瘤四种分子分型。

四、Gorlin-Goltz 综合征诊断标准

采用 2011 年修订版 Gorlin-Goltz 综合征诊断标准,包括 6 个主要标准和 6 个次要标准。主要标准包括:①超过 2 个基底细胞癌,或患者在 20 岁之前患有基底细胞癌;②牙源性角化囊肿;③3 个及以上的掌跖坑状凹陷;④大脑镰或小脑幕钙化;⑤分叉肋或融合肋;⑥家族中一级亲属患有痣样基底细胞癌综合征(Gorlin-Goltz syndrome, GS 综合征)。次

要标准包括:①颅骨畸形:巨头畸形、眶距增宽;②先天性面部畸形:唇裂或腭裂;③其他骨骼畸形:高位肩胛、胸骨畸形和并指畸形;④影像学表现:脊柱畸形、手脚畸形;⑤卵巢纤维瘤;⑥髓母细胞瘤。患者需满足两条主要标准,或者一条主要标准和两条次要标准,或者一条主要标准伴基因检测结果阳性,即可诊断为 Gorlin-Goltz 综合征。随访从手术切除肿瘤开始,至末次随访或者患者死亡时结束,随访方法为电话随访结合门诊复诊。

五、基因检测解读标准

使用 4 种数据库对已鉴定的变异进行频率过滤:1000 Genomes Project (<http://browser.1000genomes.org/>), dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>), ESP6500 (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>), ExAC (<http://exac.broadinstitute.org>)。潜在致病变异使用以下 3 种方法预测:Sorting Intolerant from Tolerant (SIFT, <http://sift.jcvi.org/>), Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2, <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), MutationTaster software (<http://www.mutationtaster.org/>)。最后,剩下的变异使用 ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) 数据库,结合潜在的有害

性影响、基因型-表型关系分析、文献报道以及“ACMG 遗传变异分类标准与指南”,将相关变异分为“致病的”、“可能致病的”、“意义不明的”、“可能良性的”和“良性的”5 类。

结 果

一、临床预后

截至 2021 年 2 月,患者平均随访 38 个月(1~78 个月),1 例围手术期因肺部感染死亡,其余 7 例均存活。7 例中,手术后单纯放疗 2 例,单纯化疗 4 例,放疗+化疗 1 例。2 例肿瘤复发,目前化疗中。1 例发病时 3 岁,因后颅窝肿瘤手术切除,给予全脑脊髓放疗(全脑脊髓轴放疗 30.6 Gy,瘤床 55.0 Gy),手术后 5 年因颌骨囊肿于外院口腔科手术治疗,其后发现头皮基底细胞癌行切除手术。

二、基因检测和 Gorlin-Goltz 综合征诊断结果

除病例 2 外,7 例接受基因检测,其中 *SUFU* 基因胚系突变 4 例, *PTCH1* 基因胚系突变 2 例, *PTCH2* 基因胚系突变 1 例,均可明确诊断为 Gorlin-Goltz 综合征。2 例无分子分型结果,其余均为 SHH 亚型。见表 1。

表 1 8 例儿童髓母细胞瘤合并 Gorlin-Goltz 综合征患者诊治资料

Table 1 Diagnosis and treatment data of 8 children with medulloblastoma-related Gorlin-Goltz syndrome

编号	突变基因	性别	手术时年龄(月)	基因突变位点	病理亚型	肿瘤亚型	家族史	预后	随访时间(月)
1	<i>SUFU</i>	男	19	c.37_53del	DNMB	SHH	是	存活	78
2	未查	女	21	未查	DNMB	未查	是	手术后 1 个月死于肺部感染	1
3	<i>SUFU</i>	男	21	c.37_53del	DNMB	SHH	是	存活	13
4	<i>SUFU</i>	女	15	c.281G>T	DNMB	SHH	是	存活	72
5	<i>SUFU</i>	女	12	c.71dupC	MBEN	SHH	无	肿瘤局部复发,化疗中	26
6	<i>PTCH2</i>	男	108	c.1573C>T	DNMB	SHH	是	肿瘤局部复发,化疗中	31
7	<i>PTCH1</i>	女	36	c.397C>T	DNMB	SHH	是	手术后 5 年发现头皮基底细胞癌,存活	78
8	<i>PTCH1</i>	男	9	c.709G>T	DNMB	SHH	是	存活	5

三、典型病例

表 1 中病例 1、病例 2 和病例 3 属于同一家族(图 1 至图 3),手术时年龄分别为 19 个月、21 个月、21 个月,手术前均表现出“呕吐、进食差、行走不稳”等颅内压升高、小脑受压症状,行头颅 CT/MRI 等检查,发现后颅窝病变,合并梗阻性脑积水,于外院行肿瘤近全切除,病理结果均为促纤维增生/结节型髓母细胞瘤。病例 2 手术后出现肺部感染,于围手术期死亡。病例 1 和病例 3 于外院继续化疗,定期

复查,随访过程中未见肿瘤复发。病例 1、病例 3 于我院行基因检测,明确诊断为 *SUFU* 基因胚系突变,结合发病年龄、病理诊断和基因检测,明确诊断为 GS 综合征。病例 2 手术时未行基因检测,但结合其病理诊断和家属史可确诊 GS 综合征。我们对以上 3 例患者的部分家族成员行头颅 CT 检查,发现颅内大脑镰、小脑幕等异常钙化,可以明确诊断为 Gorlin-Goltz 综合征。

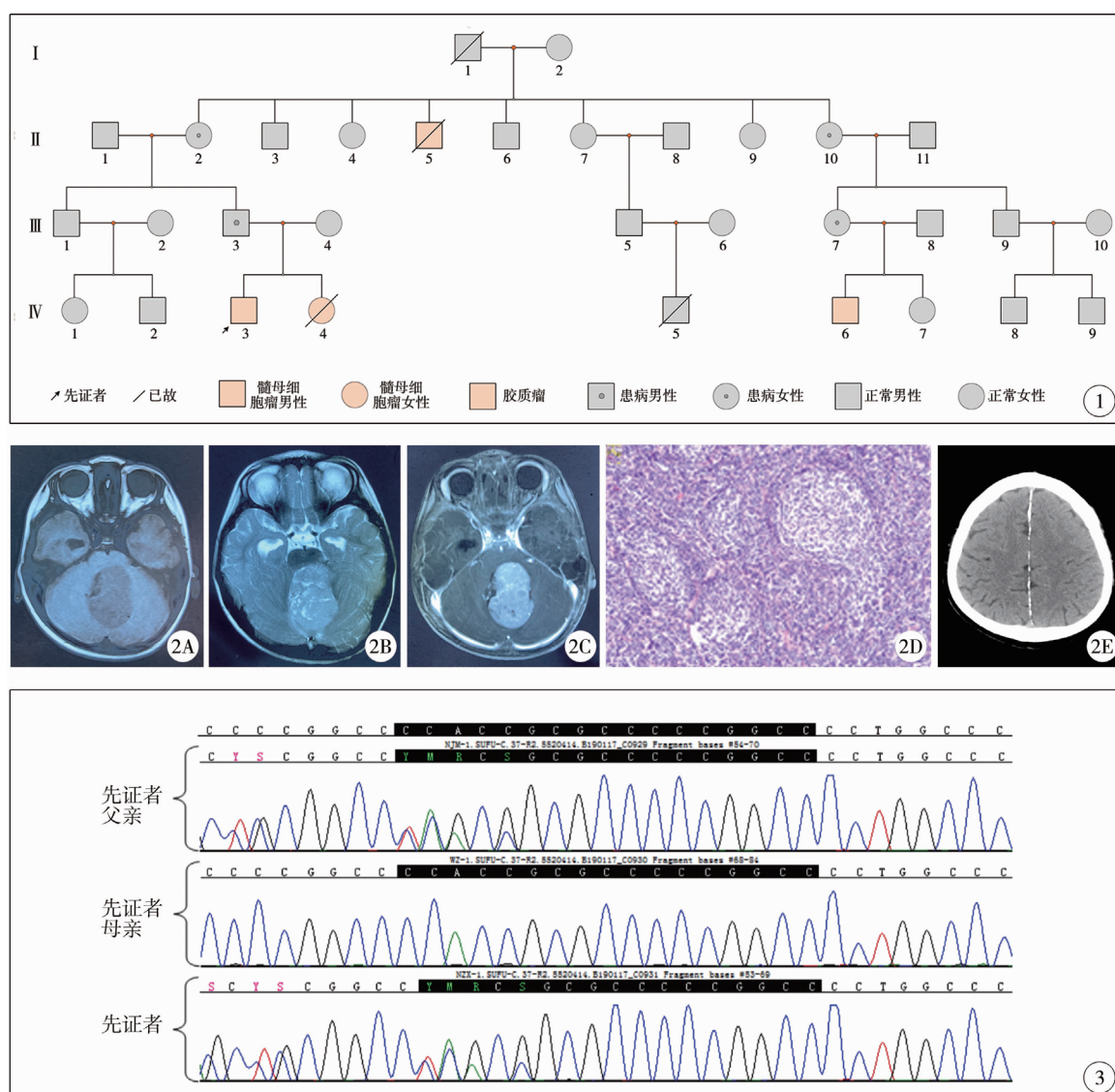


图1 髓母细胞瘤合并 Gorlin-Goltz 综合征患者家系图 图2 患者1的影像学 and 病理学检查图片 注 19 月龄男性患者,肿瘤位于第四脑室,T1 加权 MRI 可见病变位置呈低信号(A),T2 加权 MRI 高信号,肿瘤强化明显(B,C);病理诊断为促纤维增生/结节型髓母细胞瘤(D);患者父亲头颅 CT 见大脑镰钙化明显(E) 图3 *SUFU* 基因突变检测结果,先证者、先证者父亲可见突变,先证者母亲突变检测结果阴性

Fig.1 Family diagram of patients with Gorlin-Goltz syndrome related to medulloblastoma Fig.2 Imaging and pathological examination results of patients with Gorlin-Goltz syndrome related to medulloblastoma Fig.3 *SUFU* gene mutation test results

讨论

GS 综合征在婴幼儿髓母细胞瘤中主要见于 SHH 亚型髓母细胞瘤,和婴幼儿促纤维增生/广泛结节形成型髓母细胞瘤存在密切关联。Garre 等^[9] 调查了 82 例 14 岁以下的髓母细胞瘤患者,共发现 5 例 Gorlin-Goltz 综合征,年龄均在 3 岁以下,病理结果为促纤维增生/结节型或者广泛结节形成型,预后良好。2018 年,Waszak 等^[10] 调查发现 *SUFU*/*PTCH1* 基因胚系突变约占婴幼儿 SHH 亚型髓母细

胞瘤的 21%。

GS 综合征筛查在髓母细胞瘤诊断和治疗中有重要临床意义,对符合 GS 综合征的髓母细胞瘤患者以化疗为一线治疗方案多可获得良好预后;而采用放疗方案,二次肿瘤(基底细胞癌、脑膜瘤等)发生概率会明显增加,应尽量避免^[9,10]。为降低二次肿瘤发生率,此类患者应尽可能减少放射学检查(X 线、CT),建议采用超声或磁共振检查;在日常生活中,也要减少紫外线照射,外出应用遮阳伞、太阳镜等防止日光照射^[9]。本组中病例 7 行全脑脊髓放疗后 5 年出现头皮基底细胞癌,佐证了该观点^[8];

既往我院曾报道 1 例患者放疗后出现胸腔淋巴瘤导致死亡,符合 Gorlin-Goltz 综合征诊断,但暂无基因诊断结果,故未纳入本研究^[11]。

Gorlin-Goltz 综合征的 3 种典型表现为多发基底细胞癌、颌骨囊肿(keratocysts)、颅内钙化(cerebral calcifications)^[12]。研究发现,该综合征的疾病或体征表现具有年龄分布特点,髓母细胞瘤多发于 3 岁以下儿童,而大脑镰/小脑幕钙化 70%~80% 见于成年患者。本研究中的 3 例典型病例属于同一家族,我们对家族中部分成年人行头颅 CT 平扫,均可见小脑幕和大脑镰钙化,符合 GS 遗传性综合征的特点,有助于临床医生诊断。应当注意的是,即使钙化阴性也不能完全排除该诊断,需要进一步行基因检测后明确诊断。如前所述,合并 Gorlin-Goltz 综合征患者年龄大多在 3 岁以下,此时颅内钙化多不可见,本研究中病例均未见大脑镰/小脑幕钙化。因此对于该年龄段患者,由于多无其他症状辅助诊断,导致诊断困难,基因检测和密切随访往往是早期诊断的重要措施。

GS 综合征为遗传性综合征,发生突变的基因包括 *PTCH1*、*SUFU*、*PTCH2* 等,*PTCH1* 突变较为常见,占 60%~75%,但 *SUFU* 突变后发生髓母细胞瘤的概率是 *PTCH1* 的 20 倍,因此靶向治疗成为目前研究的热点^[5]。SMO 抑制剂(sonidegib, vismodegib 等)已开始应用于 SHH 亚型和复发髓母细胞瘤的治疗,SHH 亚型患者无进展生存期明显延长,且和 *PTCH1* 突变相比,*SUFU* 突变患者应用靶向治疗可获得更好的效果^[13-15]。同时 SMO 抑制剂也应用于 Gorlin-Goltz 综合征患者皮肤基底细胞瘤的治疗。

目前国内对于髓母细胞瘤患者尚未常规进行基因检测,有关遗传性髓母细胞瘤的报道极少。2019 年 Bagemann 等^[16]报道了 *GPR161* 基因胚系突变也可以导致类似 Gorlin-Goltz 综合征的症状,患者均为 SHH 亚型,发病年龄均在 3 岁以下,临床预后良好,但后期可以发生基底细胞癌和放疗相关的脑膜瘤等病变。本研究采用的基因检测方法多为 PANEL 靶向测序,未能包含 *GPR161* 基因,目前对于该基因和髓母细胞瘤的关注较少,有待进一步研究。

参考文献

- Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015 [J]. Neuro Oncol, 2018, 20 (suppl_4): iv1 - iv86. DOI: 10. 1093/neuonc/now131.
- Louis DN, 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): 803-820. DOI: 10. 1007/s00401-016-1545-1.
- 余建忠, 施伟, 赵瑞, 等. 儿童髓母细胞瘤的临床特点及预后相关因素分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19 (3): 236-240, 247. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2020. 03. 009.
- Yu JZ, Shi W, Zhao R, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pediatric medulloblastoma [J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19 (3): 236-240. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2020. 03. 009.
- 姜涛, 甲戈, 张玉琪. 髓母细胞瘤的危险度分级和诊疗现状 [J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30 (7): 743-746. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-2346. 2014. 07. 027.
- Jiang T, Jia G, Zhang YQ. Risk stratification and treatment strategy in medulloblastoma [J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2014, 30 (7): 743-746. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-2346. 2014. 07. 027.
- Jiang T, Zhang Y, Wang J, et al. Impact of tumor location and fourth ventricle infiltration in medulloblastoma [J]. Acta Neurochir (Wien), 2016, 158 (6): 1187-1195. DOI: 10. 1007/s00701-016-2779-3.
- 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 (4): 338-343. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-2346. 2016. 04. 005.
- Jiang T, Wang JM, Du J, et al. Analysis of clinical prognosis and risk factors for children with medulloblastoma [J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2016, 32 (4): 338-343. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-2346. 2016. 04. 005.
- 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): 970-972. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112050-20191117-00486.
- Yang B, Jiang T. Medulloblastoma related hereditary syndromes [J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2020, 36 (9): 970-972. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112050-20191117-00486.
- Wang Y, Wu J, Li W, et al. Retrospective investigation of hereditary syndromes in patients with medulloblastoma in a single institution [J]. Childs Nerv Syst, 2021, 37 (2): 411-417. DOI: 10. 1007/s00381-020-04885-z.
- Garre ML, Cama A, Bagnasco F, et al. Medulloblastoma variants: age-dependent occurrence and relation to Gorlin syndrome-a new clinical perspective [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15 (7): 2463-2471. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-

- 08-2023.
- 10 Waszak SM, Northcott PA, 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. DOI: 10. 1016/S1470-2045(18)30242-0.
 - 11 Jiang T, Wang J, Wang Y, et al. Development of mediastinal lymphoma after radiotherapy for concurrent medulloblastoma and PNET in a patient with Gorlin syndrome [J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14 (1) : 215. DOI: 10. 1186/s12957-016-0967-5.
 - 12 McBride KA, Ballinger ML, Killick E, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11 (5) : 260-271. DOI: 10. 1038/nrclinonc. 2014. 41.
 - 13 Li Y, Song Q, Day B. Phase I and phase II sonidegib and vismodegib clinical trials for the treatment of paediatric and adult MB patients: a systemic review and meta-analysis [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7 (1) : 123. DOI: 10. 1186/s40478-019-0773-8.
 - 14 Robinson GW, Orr BA, Wu G, et al. Vismodegib Exerts Targeted Efficacy Against Recurrent Sonic Hedgehog-Subgroup Medulloblastoma: Results From Phase II Pediatric Brain Tumor Consortium Studies PBTC-025B and PBTC-032 [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (24) : 2646 - 2654. DOI: 10. 1200/JCO. 2014. 60. 1591.
 - 15 Wu F, Zhang C, Zhao C, et al. Prostaglandin E1 Inhibits GLI2 Amplification-Associated Activation of the Hedgehog Pathway and Drug Refractory Tumor Growth [J]. *Cancer Res*, 2020, 80 (13) : 2818 - 2832. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-19-2052.
 - 16 Begemann M, Waszak SM, Robinson GW, et al. Germline GPR161 Mutations Predispose to Pediatric Medulloblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (1) : 43 - 50. DOI: 10. 1200/JCO. 19. 00577.

(收稿日期: 2021-01-02)

本文引用格式: 张新颜, 李建康, 李伟, 等. 儿童髓母细胞瘤合并 Gorlin-Goltz 综合征 8 例 [J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20 (5) : 409-414. DOI: 10. 12260/lcxewkzz. 2021. 05. 003.

Citing this article as: Zhang XY, Li JK, Li W, et al. 8 cases of Gorlin-Goltz syndrome associated with medulloblastoma in children [J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20 (5) : 409 - 414. DOI: 10. 12260/lcxewkzz. 2021. 05. 003.

本刊投稿须知

本刊为月刊出版, 欢迎广大作者踊跃投稿。投稿需附单位推荐信, 请自本刊官网投稿, 网址: www.jcps2002.com。联系地址: 湖南省长沙市梓园路 86 号 (湖南省儿童医院内), 《临床小儿外科杂志》编辑部, 邮编: 410007, 联系电话: 0731-85356896, 传真: 0731-85383982, Email: china_jcps@sina.com。投稿前, 请做好以下形式审查:

- ☐ 是否有中英文文题
- ☐ 是否有中英文摘要
- ☐ 文中图表是否有中英文标题
- ☐ 参考文献各要素是否标引齐全, 是否有 DOI 编码
- ☐ 中文参考文献是否为中英文双语著录
- ☐ 欢迎引用本刊文献
- ☐ 稿件是否为可编辑的 doc 或者 docx 格式