

·综述·

髓母细胞瘤分子分型及危险分层的研究进展

李伟清 综述 董子龙 陈 乾 审校



全文二维码



开放科学码

【摘要】 近年来髓母细胞瘤的分子分型为疾病的预后提供了较为精准的信息,目前推荐用 DNA 甲基化图谱取代基因表达图谱作为髓母细胞瘤分子分型诊断的金标准。为进一步改善髓母细胞瘤患者预后,国内外学者重新定义了危险分层,更新了治疗策略,取得了良好的效果。本文通过文献复习,对髓母细胞瘤目前各分子亚型的特点及预后危险分层的研究进展作一综述。

【关键词】 髓母细胞瘤; 分子分型; 危险分层; 预后

【中图分类号】 R730.56 R726.12

Research advances in molecular subgroups and risk stratifications of medulloblastoma. Li Weiqing, Dong Zilong, Chen Qian. Department of Neurosurgery, Affiliated Shenzhen Children's Hospital, Medical College of Shantou University, Shenzhen 518038, China.

【Abstract】 In recent years, molecular subgrouping of medulloblastoma (MB) has provided relatively accurate information for its prognosis. Currently DNA methylation profiling is recommended for replacing gene expression analysis as a gold standard for determining MB subgroup status and substructure within subgroups. For further improving the prognosis of MB children, both domestic and foreign scholars redefined risk stratifications, updated treatment strategies and achieved excellent outcomes. This review summarized the characteristics of each molecular subgroup and its prognostic risk stratification.

【Key words】 Medulloblastoma; Molecular Subgroups; Risk Stratification; Prognosis

髓母细胞瘤 (medulloblastoma, MB) 是儿童时期最常见的中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 恶性肿瘤, 约占有儿童 CNS 肿瘤的 15% ~ 20%^[1]。WHO 中枢神经系统肿瘤分级将其归类为 IV 级, 组织学上恶性程度高, 极易通过脑脊液传播, 主要分为经典型 (classic)、促结缔组织增生/结节型 (desmoplastic/nodular, DN)、广泛结节型 medulloblastoma with extensive nodularity, MBEN) 和大细胞/间变型 (large cell/anaplastic, LC/A) 四种病理亚型^[2]。MB 儿童患病年龄呈现 3 ~ 4 岁和 8 ~ 10 岁双峰特点^[2,3]。目前基于病理分型的手术联合放化疗的综合治疗方法可在一定程度上提高患者远期生存率, 5 年生存率标危组已提高到 85%, 高危组也提高到 70%^[4]。然而, MB 预后与治疗并发症密切相关, 如神经认知障碍、内分泌缺陷和继发性肿瘤等^[5]。另外, 婴幼儿和有转移、复发的患者长期生

存率仍然很低^[6,7]。近年来, 整合基因组学研究表明, MB 不是一个单一形态的实体肿瘤, 在分子水平上, 至少可以分出四种在生物学表现、临床特征及预后方面均具有明显差异的分子亚型^[8]。国内外学者对 MB 进行了分子分型及危险分层, 进一步改善了患者的预后。2016 年 WHO 更新了中枢神经系统肿瘤的分类, 新增 MB 四种分子分型, 分别为 WNT 活化型、SHH 活化型、Group 3 型、Group 4 型, SHH 活化型再分为 TP53 突变型和野生型^[2]。目前推荐采用 DNA 甲基化图谱取代基因表达图谱作为 MB 分子分型诊断的金标准^[9-11]。伴随研究方法的不断更新, 肿瘤内的异质性进一步被识别, 可将 MB 根据原来的研究基础进一步细分为 7 ~ 12 个亚型^[12,13]。

一、髓母细胞瘤分子分型特点

(一) WNT 型 MB

WNT 型 MB 起源于胚胎下唇祖细胞, 根据在该亚群的发病机制中起重要作用的 WNT 信号通路命名^[14,15]。此类发病人数占比最少, 约占有 MB 的 11%, 青少年多见, 极少见于婴幼儿, 男女性别比例约 1 : 1。在组织学水平上, 几乎均为经典型, 极

DOI: 10.12260/lcxewkzz.2021.07.018

作者单位: 汕头大学医学院附属深圳市儿童医院神经外科 (广东省深圳市, 518038)

通信作者: 陈乾, Email: chenqian68@126.com

少部分为 LC/A 型^[16]。该型是所有亚型中预后最好的,很少发生转移,16岁以下的 MB 患者 5 年生存率超过 95%,可能与该型缺乏完整的血脑屏障,允许高浓度的化疗药物在肿瘤内积累有关^[17]。*CTNNB1* 基因的第 3 号外显子活化突变是 WNT 亚型最显著的标志,而 *CTNNB1* 基因编码的 β -catenin 蛋白是 WNT 信号通路重要的效应因子, β -catenin 在细胞核内不断聚集,通过与 *TCF-LEF* 家族转录因子的共同作用,进一步激活下游靶基因,从而引起该型肿瘤的发生^[7,18]。缺乏体细胞 *CTNNB1* 突变的 WNT 型 MB 常含有肿瘤抑制基因 *APC* 的突变^[19]。肿瘤抑制基因 *APC* 可通过调控腺瘤性结肠息肉病 (adenomatous polyposis coli, APC) 蛋白介导 β -catenin 的降解^[18]。这正好可以解释由于 *APC* 基因突变导致的 Turcot 综合征通常具有明显的遗传易感性,且常合并 MB 的发生^[20,21]。另外,比较常见的突变还包括 *DDX3X* (36%)、*SMARCA4* (也称为 *BRG1*, 19%)、*CSNK2B* (14%)、*PIK3CA* (11%)、*E-PHA7* (8%) 和 *TP53* (14%)^[9]。尽管 *TP53* 突变是 SHH 型 MB 和其他癌症的高风险标记,但对于 WNT 型 MB 患者, *TP53* 突变在生存率上没有明显差异^[7]。细胞遗传学上的显著特征是 6 号染色体出现单倍体,常同时伴有 *CTNNB1* 基因突变^[22]。然而这两者并非存在于所有的 WNT 型 MB 中,临床上常规将两者中的任意一个阳性作为 WNT 型 MB 的判定标准,但这样会漏诊 10%~15% 的真正 WNT 型 MB 患者^[23]。Schwalbe 等^[8]通过对 DNA 甲基化的分析研究发现,该型显著的五个基因高甲基化位点分别为 P360 (*ASCL2*)、E76 (*ASCL2*)、P609 (*ASCL2*)、P49 (*MT1A*)、E13 (*MT1A*) 和低甲基化位点分别为 P344 (*HDAC7A*)、P493 (*RAB32*)、E331 (*DDR2*)、E273 (*HFE*)、P414 (*HDAC1*)。有研究者用 SNF (similarity network fusion) 的方法进一步鉴别出 WNTa 和 WNTb 两个子亚型:WNTa 主要分布在儿童群体,有普遍存在的 6 号染色体单倍体;WNTb 主要分布在成年人人群,常伴有 6 号染色体的二倍体^[22]。

(二) SHH 型 MB

SHH 型 MB 起源于小脑的颗粒神经元前体细胞 (granule neuron precursors, GNPs),常位于一侧小脑半球,同样根据在亚群的发病机制中起重要作用的 SHH 信号通路命名^[14,15,24]。SHH 信号通路在诱导 GNPs 增殖和迁移小脑发育的过程中起重要作用^[7]。该型约占所有 MB 的 28%,好发生于婴幼儿和成人,男女性别比近 1:1。组织学上可表现为四

种病理的任何一种,但几乎所有 MBEN 都属于 SHH 型,预后中等,5 年生存率在 60%~80%^[16]。大部分 SHH 型 MB 的 SHH 信号通路相关基因均存在生殖系或体细胞突变和拷贝数改变,包括 *PTCH1* (43%) 和 *SUFU* (10%) 的失活突变或缺失、*SMO* 的活化突变 (9%)、*GLI1* 或 *GLI2* (9%) 和 *MYCN* (7%) 的扩增^[9]。*PTCH1* 的失活突变或缺失直接导致受跨膜蛋白 PTCH1 抑制的 G 蛋白偶联受体 SMO 发生转位至纤毛膜,活化下游 GLI 蛋白家族从其自然抑制因子 SUFU 释放出来,然后进入细胞核,转录激活参与小脑 GNP 增殖的基因,最终导致肿瘤形成^[1,25,26]。*TP53* 突变发生在 21% 的 SHH 型 MB 中,预后很差,是导致该型 MB 最重要的危险因素^[27]。另外 *TERT* (telomerase reverse transcriptase) 启动子突变约在 83% 的 SHH 型 MB 中发现,年龄分布差异明显,98% 的成人 SHH 型 MB 携带体细胞 *TERT* 启动子突变,而婴儿和儿童 SHH 型 MB 分别占 13%、21%^[28,29]。常见于神经胶质瘤的 *IDH1* 基因突变也在该亚型中被发现,这些突变导致 DNA 高甲基化表型与在其他 *IDH1/2* 突变型癌症中发现的表型类似^[23]。细胞遗传学标志性特征包括染色体 9q 和 10q 的缺失,这直接导致关键的肿瘤抑制基因丢失,如 *PTCH1* (位于 9q22) 和 *SUFU* (位于 10q24),它们分别编码 SHH 信号的负调节因子,以及其他潜在的调控因子^[30]。显著的五个基因高甲基化位点分别为 P1008 (*MSH2*)、P270 (*CCKAR*)、E79 (*CCKAR*)、E90 (*DSC2*)、P93 (*IL16*),低甲基化位点分别为 E9 (*VAV1*)、P317 (*VAV1*)、E273 (*HFE*)、P833 (*TGFB1*)、E333 (*MET*)^[10]。Schwalbe 等^[13]研究发现可依据年龄将 SHH 型再分为 MB_{SHH-Infant} (<4.3 岁) 和 MB_{SHH-Child} (≥ 4.3 岁):MB_{SHH-Infant} 病理分型多为 DN 型,富含 *SUFU* 突变,预后较好,5 年总生存率约为 62%;MB_{SHH-Child} 病理多为 LC/A 型,主要表现为 *TP53*、*TERT* 突变和 *MYCN*、*GLI2* 的扩增, DNA 甲基化水平高,染色体 9q 缺失和 9p 获得,5 年总生存率约为 58%。Robinson 等^[31]在研究 ≤ 5 岁儿童 SHH 亚群 MB 中,发现了两种不同的甲基化亚型,并命名为 iSHH-I 和 iSHH-II。iSHH-I 中位年龄为 2.0 岁,男女比 1.3:1,富含 *SUFU* 突变、染色体 2 获得,预后较差,5 年无进展生存率为 27.8%;iSHH-II 中位年龄亦为 2.0 岁,男女比例 1:1.3,富含 *SMO* 活化突变、染色体 9q 缺失,预后较好,5 年无进展生存率为 75.4%。Cavalli^[12]等综合聚类分析鉴别出 SHH α 、SHH β 、SHH γ 和 SHH δ 四个子亚型:SHH α 预

后最差, *TP53* 突变, 富含 *MYCN*、*GLI2*、*YAPI* 扩增并染色体 9q、10q 和 17p 缺失; *SHH β* 多见于婴幼儿, 多伴有转移, 预后较差; *SHH γ* 病理多为 MBEN, 预后较好; *SHH δ* 主要由成年人组成, 富含 *TERT* 启动子突变^[12]。

(三) Group3 型 MB

Group3 型 MB 真正起源尚不清楚, 常位于脑干附近的第四脑室^[32]。有研究显示 *Trp53* 缺失的小脑祖细胞可以转化为与之类似的肿瘤^[33]。该亚型 MB 约占所有 MB 的 27%, 好发于 10 岁以下的儿童, 成人罕见, 男女性别比近 2 : 1。病理类型以经典型为主, 但大部分 LC/A 型也属于此型, 易发生转移, 临床预后最差^[16]。*MYC* 基因高水平扩增是该型最显著的特征, 常同时伴有非编码 RNA *PVT1* 共扩增, 后者可以协助 *MYC* 蛋白高水平稳定表达^[9,34]。也有研究发现, 存在 *PVT1* 的 1 号和 3 号外显子与 *MYC* 的 2 号和 3 号外显子会发生融合转录^[35]。其它突变率较高的基因还包括 *SMARCA* (9%)、*KBTD4* (6%)、*CTDNEP1* (5%) 和 *KMT2D* (5%); 此外还有 *MYCN* (5%) 和 *OTX2* (3%) 的扩增, *OTX2* 作为一种转录因子, 在控制不同祖细胞分化的过程中起着重要的作用^[7,9,23]。已有研究识别出原癌基因 *GFI1* 和 *GFI1B* 在大约 1/3 的 Group3 型 MB 会出现互斥的活化, 导致体细胞基因重排^[36]。循环性基因事件通路分析揭示 Notch 和 TGF- β 信号通路相关基因在此型中出现显著的过度表达^[23]。细胞遗传学方面主要表现为染色体 1q、7 和 17q 的扩增, 以及 10q、11q、16q 和 17p 的缺失。此外还存在等臂染色体 17q (isochromosome17q, i17q), 可作为 Group3 亚型 MB 不良预后的重要标志^[37,38]。另外, 一些微小 RNA (如 MiR-182、MiR-135b 等) 在 Group3 型 MB 中可呈过表达^[39]。NPR3 蛋白免疫组化染色阳性能否作为 Group3 的特征性标志物有待进一步研究确认^[1,8]。显著的五个基因高甲基化位点分别为 P969 (*WRN*)、E34 (*FES*)、E273 (*HFE*)、P223 (*FES*)、P93 (*ILIRN*), 低甲基化位点分别为 P668 (*BLK*)、E102 (*ZNFN1A1*)、P605 (*THBS2*)、E268 (*PLA2G2A*)、P226 (*CHI3L2*)^[10]。Schwalbe 等^[13] 将 Group3 型分为 MB_{Grp3-HR} 和 MB_{Grp3-LR}: MB_{Grp3-HR} 病理多为 LCA 型, 富含 *MYC* 扩增、*GFI1* 突变、i17q, 还有大量甲基化 CpG 位点, 5 年总生存率为 37%; MB_{Grp3-LR} 病理多为经典型, 婴幼儿居多, 细胞遗传学表现为多个染色体的缺失, 预后相对较好, 5 年总生存率为 69%^[13]。Cavalli 等^[12] 综合聚类分析结果鉴别出

Group3 α 、Group3 β and Group3 γ 三个子亚型: Group3 α 分布为大部分婴幼儿, 多伴转移, 伴 8q 缺失, 预后相对较好; Group3 β 转移发生较少, *GFI1* 和 *GFI1B* 癌基因的活化频率更高, *OTX2* 扩增; Group3 γ 预后较差, 伴 8q 获得, 富含 i17q, *MYC* (8q24) 拷贝数增加。

(四) Group4 型 MB

Group4 型 MB 疑似起源于胚胎上菱唇前体细胞, 与 Group3 型相似, 也好发于脑干附近的第四脑室^[31,40]。该型发病人数约占所有 MB 的 34%, 发病年龄高峰在 5 ~ 13 岁, 男女性别比近 2 : 1, 组织学以经典型最常见^[16]。预后中等和 SHH 型类似, 介于 WNT 型和 Group3 型之间。Group4 亚型最显著的驱动事件为增强子劫持介导的 *PRDM6* 活化过表达^[23]。也常见 *SNCAIP* 基因 (位于 5q23.2) 的串联复制^[35]。*PRDM6* 位于 *SNCAIP* 下游近 600 kb 的位置, 且 *PRDM6* 在有 *SNCAIP* 相关的结构变异的 Group4 型中 MB 表达显著提高^[23]。其他的基因突变还包括 *KDM6A* (9%)、*ZMYM3* (6%)、*KMT2C* (6%)、*KBTD4* (6%) 的突变, 以及 *MYCN* (6%) 和 *OTX2* 的扩增 (6%)、*CDK6* (6%) 和 *GFI1* 和 (或) *GFI1B* 过表达 (5% ~ 10%)^[23]。有研究显示, 卵泡素相关蛋白 5 (follistatin-related protein 5, *FSTL5*) 是 Group4 亚型 MB 预后不良生物学标记物^[41]。大量染色体畸变在该型中被发现, 最常见的结构改变为 i17q, 占比约 80%^[7]。然而 Group4 型 MB, i17q 在判断预后方面不如在 Group3 型中明显^[38]。另外还有染色体 7 (40% ~ 50%)、染色体 17q (>80%) 的扩增, 染色体 8 (40% ~ 50%)、染色体 11 (>30%)、染色体 17p (>75%) 的缺失^[34]。显著的五个基因高甲基化位点分别为 P993 (*WNT10B*)、E189 (*TRIM29*)、P414 (*HDAC1*)、E136 (*MMP10*)、E333 (*MET*), 低甲基化位点分别为 P307 (*PIK3R1*)、E79 (*CCKAR*)、Seq48S1 (*HIC1*)、P270 (*CCKAR*)、P581 (*RAN*)^[10]。Schwalbe 等^[13] 将 Group4 型也分为 MB_{Grp4-HR} 和 MB_{Grp4-LR}: MB_{Grp4-HR} 病理多为经典型, 多有 *PRDM6* 的扩增; MB_{Grp4-LR} 病理多为经典型, *MYCN* 扩增明显, 伴染色体 7、17q 的扩增和染色体 8、11 的缺失, 5 年总生存率约为 80%。Cavalli 等^[12] 综合聚类分析鉴别出 Group4 α 、Group4 β 和 Group4 γ 三个子亚型: Group4 α 富含 *MYCN* 的扩增, 染色体 8p 的缺失和 7q 的扩增; Group4 β *SNCAIP* 扩增明显, 同时伴有 i17q 的广泛存在; Group4 γ 富含 *CDK6* 的扩增增加^[12]。

二、髓母细胞瘤危险分层

目前国内根据年龄、手术切除程度、有无转移、病理类型将 MB 进行分组。对于年龄 >3 岁的儿童 MB, 标危的判定标准为: 肿瘤完全切除或近完全切除(残留病灶 $\leq 1.5 \text{ cm}^2$), 无扩散转移; 高危的判定标准为: 手术次全切除(残留病灶 $> 1.5 \text{ cm}^2$); 伴有转移疾病(包括神经影像学播散性疾病, 手术 14 d 后腰穿或脑室脑脊液阳性细胞学证据或颅外转移; 病理组织学弥漫间变型)。对于年龄 ≤ 3 岁儿童 MB, 标危的判定标准为: 同时符合肿瘤完全切除或近完全切除(残留病灶 $\leq 1.5 \text{ cm}^2$)、无扩散转移、病理亚型为促结缔组织增生型和广泛结节型两项标准; 除标危外全部判定为高危^[42]。2015 年海德堡会议就结合分子分型重新定义儿童(3~17 岁) MB 危险分层达成共识。根据预后 5 年生存率划分为四个组: ①低危组($>90\%$): 无扩散转移的 WNT 型、无扩散转移和伴染色体 11 的缺失或染色体 17 的获得的 Group 4 型; ②标危组($75\% \sim 90\%$): 无扩散转移、不伴 TP53 突变和无 MYCN 扩增的 SHH 型, 无扩散转移和 MYC 扩增的 Group 3 型, 无扩散转移和不伴染色体 11 的缺失的 Group 4 型; ③高危组($50\% \sim 75\%$): 伴有转移的 SHH 型或 Group 4 型, MYCN 扩增的 SHH 型; ④超高危组($<50\%$): 伴有转移的 Group 3 型, 伴有 TP53 突变的 SHH 型^[43]。2017 年 Schwalbe 等^[13]通过结合新的分子分型和对 215 例 3~16 岁 MB 患者建立生存模型分析, 根据 5 年无进展生存率提出新的危险分层: ①低危组($>90\%$): MB_{WNT}, 没有高危标志的 MB_{SHH-Child} (高危标志: 伴有转移, 术后残留病灶 $> 1.5 \text{ cm}^2$, 大细胞型/间变型, MYCN 扩增), 没有 MYC 扩增和伴染色体 13 缺失的 MB_{Grp3/Grp4}; ②标危组($75\% \sim 90\%$): 没有 MYC 扩增的 MB_{Grp3-LR/Grp4-LR}; ③高危组($40\% \sim 75\%$): 没有 MYC 扩增的 MB_{Grp3-HR/Grp4-HR}; ④超高危组($<40\%$): 有高危标志的 MB_{SHH-Child}, MYC 扩增的 MB_{Grp3}。

三、小结和展望

临床上不同的 MB 患者在疾病进展及预后上存在明显的差异, 依据目前的危险分层及据此进行的分层治疗取得了一定的研究成果, 但仍存在部分患者过度治疗或治疗不足的问题。随着分子生物学研究的进展, MB 分子分型不断完善, 精准医学不断进步, 结合分子分型、临床特点、病理分型等因素对 MB 进行更加精确的危险分层, 指导 MB 患者个体化治疗, 可帮助患者从中受益。

参考文献

- 1 Massimino M, Biassoni V, Gandola L, et al. Childhood medulloblastoma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 105: 35-51. DOI:10.1016/j.critrevonc.2016.05.012.
- 2 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.
- 3 Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma [J]. J Child Neurol, 2016, 31(12): 1341-1353. DOI: 10.1177/0883073815600866.
- 4 Ramaswamy V, Remke M, Adamski J, et al. Medulloblastoma subgroup-specific outcomes in irradiated children: who are the true high-risk patients? [J]. Neuro Oncol, 2016, 18(2): 291-297. DOI:10.1093/neuonc/nou357.
- 5 Miranda Kuzan-Fischer C, Juraschka K, Taylor MD. Medulloblastoma in the molecular era [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2018, 61(3): 292-301. DOI:10.3340/jkns.2018.0028.
- 6 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. DOI:10.1007/s11060-016-2202-1.
- 7 Skowron P, Ramaswamy V, Taylor MD. Genetic and molecular alterations across medulloblastoma subgroups [J]. J Mol Med, 2015, 93(10): 1075-1084. DOI:10.1007/s00109-015-1333-8.
- 8 Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(11): 1408-1414. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4324.
- 9 Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, et al. Medulloblastoma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 11. DOI: 10.1038/s41572-019-0063-6.
- 10 Schwalbe EC, Williamson D, Lindsey JC, et al. DNA methylation profiling of medulloblastoma allows robust subclassification and improved outcome prediction using formalin-fixed biopsies [J]. Acta Neuropathol, 2013, 125(3): 359-371. DOI:10.1007/s00401-012-1077-2.
- 11 Hovestadt V, Remke M, Kool M, et al. Robust molecular subgrouping and copy-number profiling of medulloblastoma from small amounts of archival tumour material using high-density DNA methylation arrays [J]. Acta Neuropathol, 2013, 125(6): 913-916. DOI:10.1007/s00401-013-1126-5.
- 12 Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, et al. Intertumoral

- heterogeneity within medulloblastoma subgroups [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31 (6) : 737 – 754. DOI: 10. 1016/j. ccell. 2017. 05. 005.
- 13 Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (7) : 958–971. DOI: 10. 1016/S1470–2045 (17) 30243–7.
 - 14 Gibson P, Tong Y, Robinson G, et al. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins [J]. *Nature*, 2010, 468 (7327) : 1095 – 1099. DOI: 10. 1038/nature09587.
 - 15 Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123 (4) : 465–472. DOI: 10. 1007/s00401–011–0922–z.
 - 16 Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123 (4) : 473 – 484. DOI: 10. 1007/s00401–012–0958–8.
 - 17 Phoenix TN, Patmore DM, Boop S, et al. Medulloblastoma Genotype Dictates Blood Brain Barrier Phenotype [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29 (4) : 508 – 522. DOI: 10. 1016/j. ccell. 2016. 03. 002.
 - 18 Duchartre Y, Kim YM, Kahn M. The Wnt signaling pathway in cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 99 : 141–149. DOI: 10. 1016/j. critrevonc. 2015. 12. 005.
 - 19 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.
 - 20 Villani A, Malkin D, Tabori U. Syndromes predisposing to pediatric central nervous system tumors: lessons learned and new promises [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12 (2) : 153–164. DOI: 10. 1007/s11910–011–0244–5.
 - 21 Qualman SJ, Bowen J, Erdman SH, et al. Molecular basis of the brain tumor-polypoid (Turcot) syndrome [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2003, 6 (6) : 574–576. DOI: 10. 1007/s10024–003–7068–5.
 - 22 Clifford SC, Lusher ME, Lindsey JC, et al. Wnt/Wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular sub-group of medulloblastomas associated with a favorable prognosis [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5 (22) : 2666–2670. DOI: 10. 4161/cc. 5. 22. 3446.
 - 23 Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes [J]. *Nature*, 2017, 547 (7663) : 311 – 317. DOI: 10. 1038/nature22973.
 - 24 Wang J, Garancher A, Ramaswamy V, et al. Medulloblastoma: from molecular subgroups to molecular targeted therapies [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2018, 41 : 207–232. DOI: 10. 1146/annurev-neuro-070815–013838.
 - 25 Archer TC, Weeraratne SD, Pomeroy SL. Hedgehog-Gli pathway in medulloblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (17) : 2154–2156. DOI: 10. 1200/JCO. 2011. 41. 1181.
 - 26 Carballo GB, Honorato JR, de Lopes GPF, et al. A highlight on Sonic hedgehog pathway [J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16 (1) : 11. DOI: 10. 1186/s12964–018–0220–7.
 - 27 Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (23) : 2927 – 2935. DOI: 10. 1200/JCO. 2012. 48. 5052.
 - 28 Remke M, Ramaswamy V, Peacock J, et al. TERT promoter mutations are highly recurrent in SHH subgroup medulloblastoma [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126 (6) : 917–929. DOI: 10. 1007/s00401–013–1198–2.
 - 29 Kool M, Jones DT, Jäger N, et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25 (3) : 393–405. DOI: 10. 1016/j. ccr. 2014. 02. 004.
 - 30 Northcott PA, Rutka JT, Taylor MD. Genomics of medulloblastoma: from Giemsa-banding to next-generation sequencing in 20 years [J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 28 (1) : E6. DOI: 10. 3171/2009. 10. FOCUS09218.
 - 31 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]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (6) : 768–784. DOI: 10. 1016/S1470–2045 (18) 30204–3.
 - 32 Raybaud C, Ramaswamy V, Taylor MD, et al. Posterior fossa tumors in children: developmental anatomy and diagnostic imaging [J]. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31 (10) : 1661–1676. DOI: 10. 1007/s00381–015–2834–z.
 - 33 Kawauchi D, Robinson G, Uziel T, et al. A mouse model of the most aggressive subgroup of human medulloblastoma [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21 (2) : 168–180. DOI: 10. 1016/j. ccr. 2011. 12. 023.
 - 34 Tseng YY, Moriarity BS, Gong W, et al. PVT1 dependence in cancer with MYC copy-number increase [J]. *Nature*, 2014, 512 (7512) : 82–86. DOI: 10. 1038/nature13311.
 - 35 Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes [J]. *Nature*, 2012, 488 (7409) : 49–56. DOI: 10. 1038/nature11311.

- ture11327.
- 36 Northcott PA, Lee C, Zichner T, et al. Enhancer hijacking activates GFII family oncogenes in medulloblastoma [J]. Nature, 2014, 511 (7510) : 428 - 434. DOI: 10. 1038/nature13379.
 - 37 Northcott PA, Jones DT, Kool M, et al. Medulloblastomics: the end of the beginning [J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12 (12) : 818 - 834. DOI: 10. 1038/nrc3410.
 - 38 Shih DJ, Northcott PA, Remke M, et al. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (9) : 886 - 896. DOI: 10. 1200/JCO. 2013. 50. 9539.
 - 39 Kunder R, Jalali R, Sridhar E, et al. Real-time PCR assay based on the differential expression of microRNAs and protein-coding genes for molecular classification of formalin-fixed paraffin embedded medulloblastomas [J]. Neuro-oncology, 2013, 15 (12) : 1644 - 1651. DOI: 10. 1093/neuro-onc/ntt123.
 - 40 Lin CY, Erkek S, Tong Y, et al. Active medulloblastoma enhancers reveal subgroup-specific cellular origins [J]. Nature, 2016, 530 (7588) : 57 - 62. DOI: 10. 1038/nature16546.
 - 41 Remke M, Hielscher T, Korshunov A, et al. FSTL5 is a marker of poor prognosis in non-WNT/non-SHH medulloblastoma [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (29) : 3852 - 3861. DOI: 10. 1200/JCO. 2011. 36. 2798.
 - 42 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 - 174. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673 - 5323. 2018. 04. 001.
 - Sun XF, Zhen ZJ. Multidisciplinary expert consensus on the diagnosis and treatment of childhood medulloblastoma (CCCG-MB-2017) [J]. J China Pediatr Blood Cancer, 2018, 23 (4) : 169 - 174. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673 - 5323. 2018. 04. 001.
 - 43 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. DOI: 10. 1007/s00401 - 016 - 1569 - 6.
- (收稿日期: 2020 - 05 - 15)

本文引用格式: 李伟清, 董子龙, 陈乾. 髓母细胞瘤分子分型及危险分层的研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20 (7) : 687 - 692. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 07. 018.

Citing this article as: Li WQ, Dong ZL, Chen Q. Research advances in molecular subgroups and risk stratifications of medulloblastoma [J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20 (7) : 687 - 692. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 07. 018.

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

本刊编辑部