

· 2021年WHO中枢神经系统肿瘤分类(第五版)解读 ·

# 2021年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类 (第五版)胚胎性肿瘤分类解读

汪洋

**【摘要】** 中枢神经系统胚胎性肿瘤是一类高度异质性脑肿瘤,也是儿童最常见的恶性脑肿瘤。基于组织学和分子遗传学特征,可对其进行分类和分型,有助于指导治疗和预测预后。2021年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)对胚胎性肿瘤分类进行更新,本文从髓母细胞瘤及其他中枢神经系统胚胎性肿瘤两方面进行解读。

**【关键词】** 中枢神经系统肿瘤; 肿瘤,生殖细胞和胚胎性; 指南; 世界卫生组织; 综述

## Interpretation on embryonal tumors in the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition)

WANG Yang

Department of Radiation Oncology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

(Email: janetcyj@163.com)

**【Abstract】** Embryonal tumors of central nervous system (CNS) are a class of highly heterogeneous brain tumors and the most common malignant brain tumors in children. Researches based on histology and molecular genetics can classify them. This kind of researches only can not stratify the prognosis of embryonic tumors, but also provide treatment guidance for them. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (fifth edition) updated the classification of embryonal tumors. This article will interpret the updating from two aspects of medulloblastoma and other CNS embryonal tumors.

**【Key words】** Central nervous system neoplasms; Neoplasms, germ cell and embryonal; Guidelines; World Health Organization; Review

**Conflicts of interest:** none declared

中枢神经系统(CNS)胚胎性肿瘤是一类异质性疾病,易沿脑脊液播散,是高度恶性脑肿瘤。可发生于任何年龄段,好发于婴幼儿和儿童,病理诊断主要依靠组织学形态和免疫组化表型,分子遗传学技术目前广泛应用于病理诊断。针对胚胎性肿瘤的深入研究包括风险分层和精准治疗。2021年,世界卫生组织(WHO)对中枢神经系统肿瘤分类进行更新,将胚胎性肿瘤分为髓母细胞瘤和其他中枢神经系统胚胎性肿瘤两大类,本文拟对分类更新进行解读。

### 一、髓母细胞瘤

髓母细胞瘤是最常见的儿童后颅窝恶性肿瘤。

尽管发育研究并未发现真正的髓母细胞,但因其细胞形态类似胚胎期髓母细胞而得名。发病率约为5/100万,占儿童脑肿瘤的20%,占胚胎性肿瘤的65%;男性发病率高于女性,约5%患儿与家族遗传相关<sup>[1-3]</sup>。基于基因表达谱和甲基化谱分析,髓母细胞瘤主要包括WNT、SHH、3组和4组共4种分子类型,每种类型与不同的遗传改变、发病年龄和预后相关,并纳入WHO中枢神经系统肿瘤分类,奠定了髓母细胞瘤分子分型的基础<sup>[4-5]</sup>。

2010年在美国波士顿召开的髓母细胞瘤研讨会上提出,髓母细胞瘤主要分为4种分子类型,每种类型又包括若干亚型。2016年WHO中枢神经系统肿瘤分类第四版修订版(以下简称第四版修订版)从分子遗传学层面,将髓母细胞瘤分为预后最好同时也是发病率最低的WNT活化型、预后较差的SHH活化和TP53突变型、预后较好的SHH活化和TP53

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.09.012

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院放疗中心,

Email: janetcyj@163.com

野生型、非 WNT/非 SHH 活化型,其中还包括 3 组型和 4 组型两种临时类型;从组织学层面,将髓母细胞瘤分为经典型、促纤维增生/结节型、广泛结节型、大细胞型/间变性共 4 种类型;此外,还对缺乏诊断信息的肿瘤以 NOS 作为后缀标注。随着对髓母细胞瘤研究的深入和对其异质性认识的加深,2021 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分类(第五版,以下简称新版肿瘤分类)对髓母细胞瘤分类进行了较大改动:保留 WNT 活化型以及提示预后的 SHH 活化和 TP53 突变型、野生型,不再强调非 WNT/非 SHH 活化型的 3 组型和 4 组型两种临时类型,同时,将髓母细胞瘤的 4 种组织学类型归于髓母细胞瘤组织学分型<sup>[6]</sup>。

目前,全基因组表达谱分析和全基因组甲基化测序被认为是髓母细胞瘤分子分型的“金标准”<sup>[7-9]</sup>。随着研究的深入和新研究方法的发展,髓母细胞瘤 4 种分型逐渐显露出不足:一是组内异质性,如 SHH 活化型中不同年龄段患者的转录谱存在显著差异,具有相同突变特征的不同年龄段患者预后也可能存在显著差异<sup>[10]</sup>;二是组间异质性,不同类型髓母细胞瘤存在较多相同的分子变异,如 DDX3X 突变在 WNT 活化型和 SHH 活化型中普遍存在, TERT 突变在 4 种类型中均可被检测到<sup>[9,11]</sup>。因此,需对髓母细胞瘤进行精细化分子分型,而第四版修订版中非 WNT/非 SHH 活化型的两种类型可能对临床分型产生误导。

目前,髓母细胞瘤的精细化分子分型包括 7 分型、12 分型以及对非 WNT/非 SHH 活化型的 8 分型等<sup>[9,12-13]</sup>。7 分型将 SHH 活化型按照年龄分为 2 种亚型,< 4.3 岁为婴儿型(MB SHH-Infant)、4.3 ~ 16.0 岁为儿童型(MB SHH-Child),而 3 组型和 4 组型按照预后风险分为高风险组和低风险亚组。此分型方案总体上可根据分子特征结合肿瘤转移和术后残留肿瘤 > 1.5 cm<sup>2</sup> 等参数,将髓母细胞瘤分为 4 种有显著差异预后的类型,即低风险(如 WNT 型、无 MYC 扩增并且第 13 号染色体丢失的 3/4 组型)、标准风险(无 MYC 扩增的 3 组-LR/4 组-LR 亚组)、高风险(无 MYC 扩增的 3 组-HR/4 组-HR 亚组)、极高风险(具有高风险特征的 SHH-Child 和具有 MYC 扩增的髓母细胞瘤)。12 分型是综合甲基化谱、基因表达谱和染色体拷贝数变异等信息,按照分子变异特征和临床预后进行的分类,如 SHH 活化型分为 2 种不同预后婴儿亚型、1 种儿童和青少年亚型、1 种预后较好成人亚型。由于具有典型的分子特征和信号转导

通路突变(如 CTNNB1 等 WNT 信号转导通路相关基因、SUFU 等 Hedgehog 信号转导通路基因),SHH 活化型与 WNT 活化型较易区分;而 3 组型与 4 组型由于缺少典型分子特征,临床可能出现分型争议。针对非 WNT/非 SHH 活化型的精细化分子分型将其分为 8 种亚型,各亚型之间预后存在一定差异,每种亚型的分子特征亦存在一定重叠(如 KMTBD4 突变、MYC 扩增等)<sup>[13]</sup>。新版肿瘤分类不再强调 3 组型和 4 组型这两种临时类型,是对髓母细胞瘤异质性的更深入认识,也为髓母细胞瘤尤其是非 WNT/非 SHH 活化型的更精细化分型铺平道路。

新版肿瘤分类中髓母细胞瘤的分子分型不仅提示预后,同时为临床选择适宜的治疗方案提供指导。例如,对于风险分层为低风险的患者,可采用手术全切除或近全切除的策略(预后相同);对于风险分层为高风险的患者,则倾向次全切除(主要考虑到高危患儿过度手术切除后有小脑性缄默症的高风险)。对于放疗医师而言,风险分层对放疗技术和剂量有指导作用,可避免过度放疗给患儿带来的迟发性神经系统损害,如低风险的 WNT 活化型的全脑全脊髓放射治疗(CSI)剂量推荐为 15 ~ 18 Gy,其他低风险的分型亚型的推荐剂量为 23.40 Gy;对于高风险的分型亚型,仍推荐 36 Gy,药物治疗则推荐积极参与药物临床试验<sup>[3]</sup>。近年研究显示,通过 DNA 甲基化位点聚类分析可以将婴儿型 SHH 活化型髓母细胞瘤分为 I 型和 II 型<sup>[14-15]</sup>。在不接受放疗、脑室内化疗和大剂量化疗的情况下,II 型患儿预后较好,5 年无进展生存率达 75.4%,远超 I 型的 27.8%,提示 II 型患儿可以选择较为保守的治疗方案<sup>[14-15]</sup>。HIT-2000-BIS4 试验采用全身化疗、脑室内甲氨蝶呤化疗和风险自适应型局部放射治疗,从而避免对 < 4 岁的未转移的髓母细胞瘤患儿予以损伤相对较大的全脑全脊髓放射治疗,结果显示,预后较差的 I 型患儿接受脑室内甲氨蝶呤化疗后,其预后与预后较好的 II 型患儿相似,提示对于预后较差的 SHH 活化型患儿可以采用脑室内甲氨蝶呤化疗的方案,推迟或减免放疗以减轻对儿童神经系统的损伤。

第四版修订版将髓母细胞瘤分为 4 种组织学类型,即经典型、促纤维增生/结节型、广泛结节型和大细胞型/间变性。由于新版肿瘤分类简表中不再列出亚型,因此仅列出髓母细胞瘤组织学分型条目。肿瘤组织学分型是必不可少的临床预后预测指标,

其中大细胞型/间变性预后最差、促纤维增生/结节型预后最好,因此临床进行病理诊断时需确认肿瘤的组织学类型<sup>[16-17]</sup>。

由此可见,组织病理学和分子信息均是髓母细胞瘤整合诊断的必要信息,故新版肿瘤分类建议,髓母细胞瘤的整合诊断应包括组织病理学分类、WHO分级和分子信息;对于无法行分子检测或不符合现有类型定义者,可标注NOS或NEC后缀。

应注意的是,新版肿瘤分类提出的髓母细胞瘤WHO分级可能是折衷方案,并非完美。基于自然病史下髓母细胞瘤的侵袭性,定义为CNS WHO 4级,但自然病史评估并不太适用于现有髓母细胞瘤均予以治疗的现状,以WNT活化型为例,定义为CNS WHO 4级可能带给患儿错误的预后提示,但定义为CNS WHO 1级又可能误导其为良性肿瘤。

## 二、其他中枢神经系统胚胎性肿瘤

除髓母细胞瘤外,新版肿瘤分类对其他中枢神经系统胚胎性肿瘤也进行较大更新。第四版修订版的有多层菊形团的胚胎性肿瘤,C19MC变异型不再作为一种类型,而仅作为有多层菊形团的胚胎性肿瘤的一种亚型,由于新版肿瘤分类列表仅展示分子类型,并不展示亚型,故从列表中删除。新版肿瘤分类新增中枢神经系统神经母细胞瘤,FOXR2活化型和有BCOR内部串联重复的中枢神经系统肿瘤两种类型,以及筛状神经上皮肿瘤的暂定类型;非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤(AT/RT)因其在胚胎性肿瘤中的重要地位得以保留。

非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤是侵袭性很强的恶性肿瘤之一,好发于婴幼儿,是<12个月的婴幼儿中最为常见的中枢神经系统胚胎性肿瘤<sup>[18]</sup>。根据全基因组甲基化测序和转录组学研究结果,非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤主要分为3种分子亚型:AT/RT-TYR型、AT/RT-SHH型、AT/RT-MYC型,AT/RT-SHH型进一步分为幕上(AT/RT-SHH-1型)和幕下(AT/RT-SHH-2型)两种亚型<sup>[19]</sup>;亦有学者提出非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤还存在第4种亚型,即AT/RT-SMARCA4型,与更高频的胚系变异、更小的发病年龄和更差的预后相关<sup>[20]</sup>。有研究显示,亚型和年龄是非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤的独立预后预测因素,其中,非AT/RT-TYR型且年龄<1岁的患儿预后最差,5年总生存率为零<sup>[21]</sup>。

有多层菊形团的胚胎性肿瘤是一种相对罕见但是病死率高的中枢神经系统肿瘤,属于CNS

WHO 4级,好发于<3岁婴幼儿。该肿瘤包括富含神经毡和真菊形团的胚胎性肿瘤(ETANTR)、室管膜母细胞瘤(EBL)和髓上皮瘤(MEPL),是构成原始神经外胚层肿瘤(PNET)家族的独特实体。可发生于幕上或幕下,组织学具有高度异质性,给鉴别诊断和临床研究带来一定挑战。全基因组甲基化测序和转录组学研究证实富含神经毡和真菊形团的胚胎性肿瘤、室管膜母细胞瘤、髓上皮瘤属于同一分子类型,统称为有多层菊形团的胚胎性肿瘤<sup>[22]</sup>。由于该肿瘤组织学形态的多样性,目前诊断依赖分子特征的认识。其中,C19MC扩增是最常见的分子变异,约90%的有多层菊形团的胚胎性肿瘤存在与致癌性微小RNA(miRNA)簇C19MC上调相关染色体19q13.42的局灶性扩增,长度约 $100 \times 10^3$ 的miRNA簇C19MC可编码62种miRNA。第四版修订版删除原始神经外胚层肿瘤这一概念,根据是否存在染色体19q13.42扩增,将有多层菊形团的胚胎性肿瘤分为有多层菊形团的胚胎性肿瘤,C19MC变异型、有多层菊形团的胚胎性肿瘤,NOS和髓上皮瘤。第2位最常见的分子变异是DICER1双等位基因变异,见于约5%的有多层菊形团的胚胎性肿瘤,与C19MC或MIR17HG扩增相互排斥。DICER1基因定位于第14号染色体q32.13,编码核糖核酸酶Ⅲ(RNaseⅢ)家族中核糖核酸内切酶DICER1蛋白,后者直接参与调控RNA干扰(RNAi)途径。影响DICER1蛋白的基因变异通常发生于RNaseⅢ结构域,导致miRNA合成和表达障碍,诱发肿瘤。DICER1综合征是常染色体显性遗传性疾病,一个基因拷贝突变即可增加肿瘤发生风险,肿瘤谱系呈高度多向性。一旦家庭成员中发现DICER1基因致病性变异,应建议所有年龄段的风险亲属均行基因检测,以明确携带DICER1基因致病性变异的亲属,并为这些风险亲属提供适合其年龄的筛查建议,同时建议有生育要求的风险亲属行产前诊断或胚胎植入前遗传学筛查(PGS)。除C19MC扩增外,有多层菊形团的胚胎性肿瘤,NOS和髓上皮瘤具有相似的分子特征,免疫组化染色LIN28A均呈阳性,提示影响RNaseⅢ结构域的DICER1突变和C19MC扩增可能有共同的潜在作用机制。基于相对高频的发生率和相似的临床特征,新版肿瘤分类新定义一种具有DICER1突变的有多层菊形团的胚胎性肿瘤,以扩充疾病分子谱系。

中枢神经系统神经母细胞瘤,FOXR2活化型肿

瘤通常见于儿童,影像学可见大脑皮质内界限清晰的肿物。既往认为其可能是原始神经外胚层肿瘤的一种,系神经母细胞和(或)神经细胞组成的胚胎性肿瘤,现有研究发现该肿瘤具有独立的分子信息和临床病理学特征<sup>[23-24]</sup>。组织学形态可见不同分化程度的神经节细胞和富含神经毡的基质;免疫组化染色,大部分肿瘤细胞共表达少突胶质细胞转录因子 2(Olig-2)和突触素(Syn),而不表达胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、波形蛋白(Vim);分子病理学常见染色体 1q 获得和转录因子 FOXR2 不同程度的结构重排激活,大多数肿瘤存在 FOXR2 和 NKX21 扩增。新版肿瘤分类将其归为其他中枢神经系统胚胎性肿瘤。FOXR2 活化是中枢神经系统神经母细胞瘤中最为常见的基因变异,亦可见其他基因变异,例如 MYC 扩增的中枢神经系统神经母细胞瘤,被认为是中枢神经系统神经母细胞瘤, NEC。FOXR2 变异在中枢神经系统神经母细胞瘤中的频率仍尚未明确。治疗方面,中枢神经系统神经母细胞瘤, FOXR2 活化型与恶性胶质瘤、神经节细胞胶质瘤(CNS WHO 3 级)、脑室外神经细胞瘤(EVN)相区分是十分必要的。

有 BCOR 内部串联重复的中枢神经系统肿瘤是一类独特的恶性肿瘤,有其特有的 DNA 甲基化特征,好发于儿童和少年,预后较差。组织学形态多样,主要呈实体肿瘤生长,胞核为单一圆形或卵圆形,可见密集毛细血管网,部分可见围血管假“菊形团”结构、“栅栏”样坏死和胶质瘤样纤维,但几乎无微血管增生,亦可见间质特征;免疫组化染色,肿瘤细胞不同程度表达 Olig-2 和神经元核抗原(NeuN);分子病理学特征是有 BCOR 外显子 15 内部串联重复<sup>[19-20]</sup>。有 BCOR 内部串联重复的中枢神经系统肿瘤与中枢神经系统外有 BCOR 内部串联重复的间质肿瘤(如肾透明细胞肉瘤和婴儿原始黏液样间叶性肿瘤)<sup>[25]</sup>的组织来源尚不明确。影像学特征为,肿瘤体积较大,界限清晰,增强扫描呈不均匀强化,水分子扩散受限。由于随访时间短,该肿瘤尚待进一步深入研究,可被归为其他胶质瘤,但如果新的发现也可能调整其分类。治疗方面以外科手术为主,术后辅以放疗,但目前尚无定论采取何种放疗模式,现有的病例资料显示,局部放疗的复发率相对较高<sup>[26]</sup>。

筛状神经上皮肿瘤属于中枢神经系统非横纹肌样肿瘤,肿瘤呈筛状生长模式,SMARCB1(亦称

hSNF5/INI-1)丢失,患者预后较好。横纹肌样表型和 SMARCB1 缺失是非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤的特征<sup>[27-28]</sup>。新版肿瘤分类将罕见的中枢神经系统非横纹肌样肿瘤,筛状生长模式和 SMARCB1 丢失命名为筛状神经上皮肿瘤。目前,尚不确定筛状神经上皮肿瘤是非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤的独立类型还是其亚型。有学者认为,筛状神经上皮肿瘤代表 SMARCB1 基因缺陷的非横纹肌样肿瘤,与 AT/RT-TYR 型的分子特征相似,但具有不同的组织病理学特征和良好的长期预后<sup>[29]</sup>。新版肿瘤分类将其作为暂定类型。

总体而言,新版肿瘤分类的发布体现出对胚胎性肿瘤的认识在不断加深,更能反映胚胎性肿瘤的特征及异质性。同其他中枢神经系统肿瘤一样,胚胎性肿瘤的诊断也建议分层整合诊断模式,尽可能确切地描述肿瘤的组织学和分子特征,从而有助于理解肿瘤的发病机制并进一步优化临床诊断与治疗策略。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22(12 Suppl 2):iv1-96.
- [2] National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of medulloblastoma in children (2021 edition)[J]. *Quan Ke Yi Xue Lin Chuang Yu Jiao Yu*, 2021, 19:581-584. [中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童髓母细胞瘤诊疗规范(2021年版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2021, 19:581-584.]
- [3] Northcott PA, Robinson CW, Kratz CP, Mabbott DJ, Pomeroy SL, Clifford SC, Rutkowski S, Ellison DW, Malkin D, Taylor MD, Gajjar A, Pfister SM. Medulloblastoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5:11.
- [4] Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A, Ellison DW, Lichter P, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Kool M, Pfister SM. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123:465-472.
- [5] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:803-820.
- [6] Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23:1231-1251.
- [7] Northcott PA, Shih DJ, Remke M, Cho YJ, Kool M, Hawkins C, Eberhart CG, Dubuc A, Guettouche T, Cardentey Y, Bouffet E, Pomeroy SL, Marra M, Malkin D, Rutka JT, Korshunov A, Pfister S, Taylor MD. Rapid, reliable, and reproducible

- molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123:615-626.
- [8] Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, Kool M, Dufour C, Vassal G, Milde T, Witt O, von Hoff K, Pietsch T, Northcott PA, Gajjar A, Robinson GW, Padovani L, André N, Massimino M, Pizer B, Packer R, Rutkowski S, Pfister SM, Taylor MD, Pomeroy SL. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:821-831.
- [9] Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, Peacock J, Shih DJH, Luu B, Garzia L, Torchia J, Nor C, Morrissy AS, Agnihotri S, Thompson YY, Kuzan-Fischer CM, Farooq H, Isaev K, Daniels C, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Lee JY, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Vasiljevic A, Faure-Contier C, Jouvet A, Giannini C, Nageswara Rao AA, Li KKW, Ng HK, Eberhart CG, Pollack IF, Hamilton RL, Gillespie GY, Olson JM, Leary S, Weiss WA, Lach B, Chambless LB, Thompson RC, Cooper MK, Vibhakar R, Hauser P, van Veelen MC, Kros JM, French PJ, Ra YS, Kumabe T, López-Aguilar E, Zitterbart K, Sterba J, Finocchiaro G, Massimino M, Van Meir EG, Osuka S, Shofuda T, Klekner A, Zollo M, Leonard JR, Rubin JB, Jabado N, Albrecht S, Mora J, Van Meter TE, Jung S, Moore AS, Hallahan AR, Chan JA, Tirapelli DPC, Carlotti CG, Fouladi M, Pimentel J, Faria CC, Saad AG, Massimi L, Liau LM, Wheeler H, Nakamura H, Elbabaa SK, Perezpeña-Diazconti M, Chico Ponce de León F, Robinson S, Zapotocky M, Lassaletta A, Huang A, Hawkins CE, Tabori U, Bouffet E, Bartels U, Dirks PB, Rutka JT, Bader GD, Reimand J, Goldenberg A, Ramaswamy V, Taylor MD. Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31:737-754.
- [10] Northcott PA, Hielscher T, Dubuc A, Mack S, Shih D, Remke M, Al-Halabi H, Albrecht S, Jabado N, Eberhart CG, Grajkowska W, Weiss WA, Clifford SC, Bouffet E, Rutka JT, Korshunov A, Pfister S, Taylor MD. Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 122:231-240.
- [11] Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, Hovestadt V, Weischenfeldt J, Ehrenberger T, Gröbner S, Segura-Wang M, Zichner T, Rudneva VA, Warnatz HJ, Sidiropoulos N, Phillips AH, Schumacher S, Kleinheinz K, Waszak SM, Erkek S, Jones DTW, Worst BC, Kool M, Zapatka M, Jäger N, Chavez L, Hutter B, Bieg M, Paramasivam N, Heinold M, Gu Z, Ishaque N, Jäger-Schmidt C, Imbusch CD, Jugold A, Hübschmann D, Risch T, Amstislavskiy V, Gonzalez FGR, Weber UD, Wolf S, Robinson GW, Zhou X, Wu G, Finkelstein D, Liu Y, Cavalli FMG, Luu B, Ramaswamy V, Wu X, Koster J, Ryzhova M, Cho YJ, Pomeroy SL, Herold-Mende C, Schuhmann M, Ebinger M, Liau LM, Mora J, McLendon RE, Jabado N, Kumabe T, Chuah E, Ma Y, Moore RA, Mungall AJ, Mungall KL, Thiessen N, Tse K, Wong T, Jones SJM, Witt O, Milde T, Von Deimling A, Capper D, Korshunov A, Yaspo ML, Kriwacki R, Gajjar A, Zhang J, Beroukhim R, Fraenkel E, Korbel JO, Brors B, Schlesner M, Eils R, Marra MA, Pfister SM, Taylor MD, Lichter P. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes [J]. *Nature*, 2017, 547:311-317.
- [12] Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, Crosier S, Smith AJ, Hicks D, Rafiee G, Hill RM, Iliasova A, Stone T, Pizer B, Michalski A, Joshi A, Wharton SB, Jacques TS, Bailey S, Williamson D, Clifford SC. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18:958-971.
- [13] Hovestadt V, Ayrault O, Swartling FJ, Robinson GW, Pfister SM, Northcott PA. Medulloblastomics revisited: biological and clinical insights from thousands of patients[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20:42-56.
- [14] Robinson GW, Rudneva VA, Buchhalter I, Billups CA, Waszak SM, Smith KS, Bowers DC, Bendel A, Fisher PG, Partap S, Crawford JR, Hassall T, Indelicato DJ, Boop F, Klimo P, Sabin ND, Patay Z, Merchant TE, Stewart CF, Orr BA, Korbel JO, Jones DTW, Sharma T, Lichter P, Kool M, Korshunov A, Pfister SM, Gilbertson RJ, Sanders RP, Onar-Thomas A, Ellison DW, Gajjar A, Northcott PA. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19:768-784.
- [15] Mynarek M, von Hoff K, Pietsch T, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Bison B, Pfister S, Korshunov A, Sharma T, Jaeger N, Ryzhova M, Zheludkova O, Golanov A, Rushing EJ, Hasselblatt M, Koch A, Schüller U, von Deimling A, Sahn F, Sill M, Riemenschneider MJ, Dohmen H, Monoranu CM, Sommer C, Staszewski O, Mawrin C, Schittenhelm J, Brück W, Filipiński K, Hartmann C, Meinhardt M, Pietschmann K, Haberer C, Slave I, Gerber NU, Grotzer M, Benesch M, Schlegel PG, Deinlein F, von Bueren AO, Friedrich C, Juhnke BO, Obrecht D, Fleischhack G, Kwicien R, Faldum A, Kortmann RD, Kool M, Rutkowski S. Nonmetastatic medulloblastoma of early childhood: results from the prospective clinical trial HIT-2000 and an extended validation cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 2028-2040.
- [16] Massimino M, Antonelli M, Gandola L, Miceli R, Pollo B, Biassoni V, Schiavello E, Buttarelli FR, Spreafico F, Collini P, Giangaspero F. Histological variants of medulloblastoma are the most powerful clinical prognostic indicators [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60:210-216.
- [17] McManamy CS, Pears J, Weston CL, Hanzely Z, Ironside JW, Taylor RE, Grundy RG, Clifford SC, Ellison DW; Clinical Brain Tumour Group. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior[J]. *Brain Pathol*, 2007, 17:151-164.
- [18] Tulla M, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, von Schweinitz D, Spix C, Kaatsch P. Incidence, trends, and survival of children with embryonal tumors[J]. *Pediatrics*, 2015, 136:e623-632.
- [19] Ho B, Johann PD, Grabovska Y, De Dieu Andrianteranagna MJ, Yao F, Frühwald M, Hasselblatt M, Bourdeaut F, Williamson D, Huang A, Kool M. Molecular subgrouping of atypical teratoid/rhabdoid tumors: a reinvestigation and current consensus [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22:613-624.
- [20] Holdhof D, Johann PD, Spohn N, Bockmayr M, Safaei S, Joshi P, Masliah-Planchon J, Ho B, Andrianteranagna M, Bourdeaut F, Huang A, Kool M, Upadhyaya SA, Bendel AE, Indenbirken D, Foulkes WD, Bush JW, Creytens D, Kordes U, Frühwald MC, Hasselblatt M, Schüller U. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRTs) with SMARCA4 mutation are molecularly distinct from SMARCB1-deficient cases[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141:291-301.
- [21] Frühwald MC, Hasselblatt M, Nemes K, Bens S, Steinbügl M, Johann PD, Kerl K, Hauser P, Quiroga E, Solano-Paez P, Biassoni V, Gil-da-Costa MJ, Perek-Polnik M, van de Wetering M, Sumerauer D, Pears J, Stabell N, Holm S, Hengartner H, Gerber NU, Grotzer M, Boos J, Ebinger M, Tippelt S, Paulus W, Furtwängler R, Hernáiz-Driever P, Reinhard H, Rutkowski S, Schlegel PG, Schmid I, Kortmann RD, Timmermann B, Warmuth-Metz M, Kordes U, Gerss J, Nysom K, Schneppenheim R, Siebert R, Kool M, Graf N. Age and DNA methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors[J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22:1006-1017.

- [22] Lambo S, von Hoff K, Korshunov A, Pfister SM, Kool M. ETMR: a tumor entity in its infancy [J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140:249-266.
- [23] Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, Eberhart C, Figarella - Branger D, Fouladi M, Fuller GN, Giannini C, Haberler C, Hawkins C, Komori T, Kros JM, Ng HK, Orr BA, Park SH, Paulus W, Perry A, Pietsch T, Reifenberger G, Rosenblum M, Rous B, Sahm F, Sarkar C, Solomon DA, Tabori U, van den Bent MJ, von Deimling A, Weller M, White VA, Ellison DW. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading[J]. *Brain Pathol*, 2020, 30:844-856.
- [24] Sturm D, Orr BA, Toprak UH, Hovestadt V, Jones DTW, Capper D, Sill M, Buchhalter I, Northcott PA, Leis I, Ryzhova M, Koelsche C, Pfaff E, Allen SJ, Balasubramanian G, Worst BC, Pajtler KW, Brabetz S, Johann PD, Sahm F, Reimand J, Mackay A, Carvalho DM, Remke M, Phillips JJ, Perry A, Cowdrey C, Drissi R, Fouladi M, Giangaspero F, Łastowska M, Grajkowska W, Scheurlen W, Pietsch T, Hagel C, Gojo J, Löttsch D, Berger W, Slavc I, Haberler C, Jouvett A, Holm S, Hofer S, Prinz M, Keohane C, Fried I, Mawrin C, Scheie D, Mobley BC, Schniederjan MJ, Santi M, Buccoliero AM, Dahiya S, Kramm CM, von Bueren AO, von Hoff K, Rutkowski S, Herold - Mende C, Frühwald MC, Milde T, Hasselblatt M, Wesseling P, Rößler J, Schüller U, Ebinger M, Schittenhelm J, Frank S, Grobholz R, Vajtai I, Hans V, Schneppenheim R, Zitterbart K, Collins VP, Aronica E, Varlet P, Puget S, Dufour C, Grill J, Figarella - Branger D, Wolter M, Schuhmann MU, Shalaby T, Grotzer M, van Meter T, Monoranu CM, Felsberg J, Reifenberger G, Snuderl M, Forrester LA, Koster J, Versteeg R, Volckmann R, van Sluis P, Wolf S, Mikkelsen T, Gajjar A, Aldape K, Moore AS, Taylor MD, Jones C, Jabado N, Karajannis MA, Eils R, Schlesner M, Lichter P, von Deimling A, Pfister SM, Ellison DW, Korshunov A, Kool M. New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs[J]. *Cell*, 2016, 164:1060-1072.
- [25] Yoshida Y, Nobusawa S, Nakata S, Nakada M, Arakawa Y, Mineharu Y, Sugita Y, Yoshioka T, Araki A, Sato Y, Takeshima H, Okada M, Nishi A, Yamazaki T, Kohashi K, Oda Y, Hirato J, Yokoo H. CNS high-grade neuroepithelial tumor with BCOR internal tandem duplication: a comparison with its counterparts in the kidney and soft tissue[J]. *Brain Pathol*, 2018, 28:710-720.
- [26] Ferris SP, Velazquez Vega J, Aboian M, Lee JC, Van Ziffle J, Onodera C, Grenert JP, Saunders T, Chen YY, Banerjee A, Kline CN, Gupta N, Raffel C, Samuel D, Ruiz-Diaz I, Magaki S, Wilson D, Neltner J, Al - Hajri Z, Phillips JJ, Pekmezci M, Bollen AW, Tihan T, Schniederjan M, Cha S, Perry A, Solomon DA. High - grade neuroepithelial tumor with BCOR exon 15 internal tandem duplication: a comprehensive clinical, radiographic, pathologic, and genomic analysis[J]. *Brain Pathol*, 2020, 30:46-62.
- [27] Hasselblatt M, Oyen F, Gesk S, Kordes U, Wrede B, Bergmann M, Schmid H, Frühwald MC, Schneppenheim R, Siebert R, Paulus W. Cribriform neuroepithelial tumor (CRINET): a nonrhabdoid ventricular tumor with INI1 loss and relatively favorable prognosis [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68: 1249-1255.
- [28] Ibrahim GM, Huang A, Halliday W, Dirks PB, Malkin D, Baskin B, Shago M, Hawkins C. Cribriform neuroepithelial tumour: novel clinicopathological, ultrastructural and cytogenetic findings[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 122:511-514.
- [29] Johann PD, Hovestadt V, Thomas C, Jeibmann A, Heß K, Bens S, Oyen F, Hawkins C, Pierson CR, Aldape K, Kim SP, Widing E, Sumerauer D, Hauser P, van Landeghem F, Ryzhova M, Korshunov A, Capper D, Jones DTW, Pfister SM, Schneppenheim R, Siebert R, Paulus W, Frühwald MC, Kool M, Hasselblatt M. Cribriform neuroepithelial tumor: molecular characterization of a SMARCB1-deficient non-rhabdoid tumor with favorable long-term outcome[J]. *Brain Pathol*, 2017, 27:411-418.

(收稿日期:2021-09-01)

(本文编辑:彭一帆)

## 《中国现代神经疾病杂志》成为《日本科学技术振兴机构中国文献数据库 (JSTChina)》来源期刊

我们谨此郑重通知:《中国现代神经疾病杂志》成为《日本科学技术振兴机构中国文献数据库(JSTChina)》来源期刊。

日本科学技术振兴机构数据库(Japan Science and Technology Corporation, JST;原日本科学技术社数据库)是在日本《科学技术文献速报》(CBST,被誉为世界六大著名检索期刊)的基础上发展起来的网络版。日本科学技术振兴机构中国文献数据库(Japan Science and Technology Agency, Chinese Bibliographic Database, JSTChina)于2007年首次建立,每年向中国高校科技期刊研究会对外联络委员会、中国科学技术期刊编辑学会国际交流工作委员会和国际检索系统咨询部提供当年计划收录中国期刊名单。2017年《中国现代神经疾病杂志》首次被JSTChina收录,这是我刊在提高学术质量、扩大国际影响力方面取得的又一进步。我们怀着感激又激动的心情将这一喜讯告知,非常感谢各位编委、专家、读者对我刊一直以来的关注,希望今后能与各位携手,再创佳绩!