

# 脑肿瘤患儿的神经认知功能预后

汤卓杭, 梁平\*

重庆医科大学附属儿童医院神经外科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月23日

## 摘要

脑肿瘤(Brain Tumor, BT)在儿童中是仅次于白血病的第二大常见恶性肿瘤, 医学诊断和治疗技术的进步提高了生存率, 但如何有效改善认知功能预后仍然是一个挑战。近年来对脑肿瘤患儿认知功能预后的研究不断深入, 本文对以上研究进行系统回顾, 探索BT对儿童认知功能的影响、相关危险因素以及干预措施, 以期改善BT患儿的认知功能和生活质量。

## 关键词

脑肿瘤, 神经认知功能, 儿童

# Prognosis of Neurocognitive Function in Children with Brain Tumors

Zhuohang Tang, Ping Liang\*

Department of Neurosurgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development, Chongqing

Received: Mar. 23<sup>rd</sup>, 2024; accepted: Apr. 16<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 23<sup>rd</sup>, 2024

## Abstract

Brain tumors are the second most common malignant tumors in children after leukemia. Advances in medical diagnosis and treatment have improved survival rates, but effectively improving cognitive function prognosis remains a challenge. In recent years, research into the prognosis of cognitive function in children with brain tumors has deepened. This article systematically reviews the above studies, exploring the impact of brain tumors on cognitive function in children,

\*通讯作者。

文章引用: 汤卓杭, 梁平. 脑肿瘤患儿的神经认知功能预后[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1647-1653.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441204

related risk factors, and intervention measures, with the aim of improving the cognitive function and quality of life of children with brain tumors.

## Keywords

Brain Tumor, Neurocognitive Function, Children

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

脑肿瘤(Brain Tumor, BT)是儿童中发病率仅次于白血病的第二常见的恶性肿瘤,也是儿童实体肿瘤中的最主要的类型[1]。2001~2010年世界人口学研究数据中儿童中枢神经系统肿瘤发病率为28.2/百万,占儿童恶性肿瘤17.2%~26.3% [2]。与成人脑肿瘤的分布不同,后颅窝是儿童脑肿瘤的好发部位,约占儿童脑肿瘤(Pediatric Brain Tumor, PBT)的54%~70% [3]。其中髓母细胞瘤(Medulloblastoma, MB)是儿童时期最常见的恶性脑肿瘤,占儿童中枢神经系统肿瘤的12%~25% [4], 占有儿童期后颅窝肿瘤的40% [5]。其治疗方法主要包括手术切除、放射治疗和化疗[6]。随着医学诊断技术的进步和治疗策略的优化, PBT 患者的生存率得到了显著提升。其中, 儿童 MB 患者的总5年生存率上升至70% [7]。尽管生存率提高是医学领域的重大进展, 但这一群体的生存质量, 尤其是认知功能预后受到了持续关注[8]。认知功能包括记忆、注意力、执行功能、语言处理能力及视觉空间技能等各方面, 对儿童的学习和日常生活能力至关重要[9]。BT 本身及其治疗手段可能会对这些认知领域产生直接或间接的影响, 进而影响患儿的学业成就、社交互动和生活质量[10] [11]。因此, 了解 BT 对儿童认知功能的影响及其预后, 对于开发有效的干预措施和改善生存质量具有重要意义。

## 2. 脑肿瘤对认知功能的影响

对患儿认知功能的研究可以追溯到1969年, 当时 Bloom 等人[12]注意到该人群中“认知性痴呆”的发病率升高。后续的一系列研究发现接受过综合治疗的脑肿瘤患儿的智商(IQ)随着时间的推移逐渐下降(2~4分/年) [13] [14] [15] [16]。Palmer SL 等人[17]的研究认为, 与健康的同龄同龄人相比, 脑肿瘤患儿神经认知功能的缺陷并不是由于先前获得的知识丢失, 而是由于治疗后重返社会生活的适应能力和后期新学习的能力的降低。患儿整体神经认知功能的不足包含更具体的认知核心成分的改变, 如语言处理能力、视觉空间能力、处理速度、注意力和记忆力等[18] [19]。

### 2.1. 语言处理能力

语言能力包括理解和表达能力, 是儿童学习和社交的关键[20]。语言能力受损表现为理解和表达语言的困难[21]。大脑左半球, 特别是 Broca 区或 Wernicke 区, 与语言处理密切相关。肿瘤的存在或手术、放疗等治疗手段可能损害这些区域的功能。Mabbott 等人[22]发现, 接受脑部放疗的儿童显示出显著的语言理解和表达下降, 导致失语症或言语流畅性受损。

### 2.2. 空间视觉能力

空间视觉能力指的是理解和记忆视觉图像, 以及空间关系处理能力, 包括对物体形状、位置、方向

的识别和处理能力。大脑的顶叶和枕叶对处理视觉空间信息至关重要, 这些区域功能的损害会干扰空间、图形信息的处理[23]。这会导致患儿难以理解视觉信息和空间关系, 引起图形识别、图形绘制和导航困难, 当肿瘤影响大脑右半球或视觉处理路径时, 这种能力下降尤为显著[24]。

### 2.3. 处理速度

处理速度是指一个人接收、处理和响应信息的速度, 包括思维和反应速度。脑肿瘤及其治疗, 特别是放疗, 可能导致大脑处理信息的速度变慢, 这影响到学习速度、完成任务的效率以及在日常生活中做出快速反应的能力[25]。信息处理速度早期即可出现下降, 是脑肿瘤治疗后最先出现的神经认知功能损害。放疗导致的白质损害是导致处理速度下降的主要原因[26], 这与全脑全脊髓放疗(Cranio-Spinal Irradiation, CSI)剂量特别相关[18]。

### 2.4. 注意能力

注意力受损是脑肿瘤患儿常见的问题, 可能表现为持续注意、选择性注意或分散注意力的困难[9] [27], 它们可能出现在处理速度下降之后[28]。注意力缺陷与 CSI 引起的脱髓鞘密切相关[29] [30]。根据一项研究, 包括 CSI 在内的治疗 10 年后, PBT 儿童的持续注意力困难发生率可能高达 78% [31], 直接影响学习能力和行为表现[32]。

### 2.5. 工作记忆

工作记忆是一种能够临时维护有限数量信息及其操作的记忆系统, 包括短期记忆和长期记忆, 这对于 PBT 儿童完成许多学业任务(包括算术、阅读、听力和记笔记)和日常生活至关重要[33]。当肿瘤或其治疗影响到海马体及周围结构时, 记忆力缺陷表现得尤为明显[34]。King 等人[25]比较了一组接受小脑肿瘤治疗的儿童与患有第三脑室肿瘤的儿童的神经心理学表现, 小脑肿瘤组在记忆力和注意力方面有特殊表现, 工作记忆缺陷可能很早就出现, 并随着时间的推移持续下降。记忆力受损会影响患儿学习新知识和回忆既有信息的能力, 引起学习和社交活动中的欠佳的表现。

### 2.6. 其他类型的神经认知功能障碍

在这些儿童的后续发展过程中, 也经常出现其他类型的认知障碍, 如执行能力、规划能力[35]、情绪控制和识别等[36]。其中一些认知功能缺陷在发病后很早就可出现, 而另一些则出现得较晚。当认知功能无法以预期速度发展以满足社会需求时, 神经认知的缺陷就会变得明显, 而这些缺陷的出现和严重程度在不同的患者间也不尽相同[37]。既往的研究表明, 越小的发病年龄和放疗的应用会导致更严重的神经认知功能障碍[16]。

## 3. 影响认知功能的危险因素

在以往的研究中, 有三类因素被确定为患儿认知功能障碍的危险因素。第一类为疾病本身的相关因素, 包括诊断时的年龄、肿瘤位置和并发症等。第二类为治疗相关的危险因素, 包括手术、放疗和化疗等对患儿神经认知的影响。第三类为环境因素, 尤其是患儿成长的环境和家庭因素。

### 3.1. 疾病本身相关因素

#### 3.1.1. 发病年龄

脑肿瘤患儿发病年龄小是长期认知障碍的危险因素[16]。一项纵向研究表明, 6 岁之前接受治疗的儿童的认知能力下降程度大于在以后接受治疗的孩子, 而 6 岁或更晚诊断为 PBT 的儿童的平均言语、表现

和全面智商显著高于年幼儿童[36]。这种影响主要是因为年龄较小的患儿其大脑正值发育期,具有可塑性,且其更加脆弱,对治疗的神经毒性反应更为敏感[37]。而接受 CSI 治疗的年轻患者随着时间的推移,其髓鞘发育更差,白质损伤更重,从而导致更严重的认知功能缺陷[38]。

### 3.1.2. 肿瘤位置

肿瘤的具体位置对认知功能受损具有直接影响。例如,大脑前额叶肿瘤可能导致执行功能障碍,而颞叶肿瘤可能影响记忆和语言处理能力。小脑在认知功能中起着重要的作用,包括语言、处理速度、记忆和执行功能[39]。肿瘤的位置决定了治疗所影响的脑区,这不可避免地导致了相应脑功能的损伤[15]。

### 3.1.3. 并发症

合并脑积水的 PBT 患儿神经认知功能预后更差。Hardy 等人的研究表明,需要脑积水治疗的儿童在数学、书写和视觉运动方面的能力显著降低[40]。其他并发症,如脑膜炎或分流感染,小脑缄默症(Cerebellar Mutism, CM),也对智力产生负面影响[41]。CM 多见于儿童后颅窝肿瘤术后,偶继发于小脑出血、炎性反应及创伤,是以语言障碍为主,常合并口咽运动障碍和精神改变的一组暂时性临床综合征[42]。后颅窝肿瘤手术引起的 CM 的神经心理损伤现已明确[43]。尽管 CM 在几天到一个月后消失,但仍与长期认知障碍的高风险相关[44]。在这些儿童中也报告了后颅窝综合征[45],除 CM 相关症状外,它还表现为行为障碍(人格改变、冷漠、记忆或注意力问题)、语言障碍(失语、构音障碍)和运动障碍(运动、脑神经麻痹)[45]。

## 3.2. 治疗方法相关因素

### 3.2.1. 手术治疗

手术治疗是儿童脑肿瘤治疗策略中的一个重要方面,但其对患儿的神经认知功能预后有复杂的影响。广泛切除可能提供更好的肿瘤控制,但也增加了对周围健康脑组织造成损害的风险,因此,手术旨在尽可能地移除肿瘤组织,以减少肿瘤对大脑功能的影响,并为进一步的治疗(如化疗或放疗)提供基础。然而,手术可能直接损害与认知、记忆、注意力和执行功能等相关的大脑区域,特别是在执行深部或复杂肿瘤切除时,损伤风险增加[11]。另外,手术后的炎症反应、脑肿胀或其他并发症也可能间接影响认知功能,尽管这些影响可能是暂时的。

### 3.2.2. 放射治疗

放射治疗现在被认为是导致神经认知缺陷的主要因素之一。更具体地说,颅脊放射治疗、接受剂量递增的体积和分级似乎与 PBT 患儿的进行性智力退化特别相关[46]。Grill 等人[47]报告了放射剂量与韦氏量表表现之间的明确关联,31 名接受室管膜瘤或髓母细胞瘤治疗的患者的全量表智商和言语智商明显降低。降低 CSI 的剂量(25 Gy 或 18 Gy)特别是对于年幼儿童,有助于保护认知功能。Moxon-Emre 等人[48]的研究证明,减少放疗照射体积,也有助于保护其认知功能。接受减少了放疗刺激体积的髓母细胞瘤儿童,随着时间的推移,其智商保持稳定。而那些仅在颅脊轴上减少了剂量的患儿,随着时间的推移,其智商表现有下降趋势。

### 3.2.3. 化疗

化疗也与髓母细胞瘤儿童出现认知障碍的相关性仍有待进一步的研究。某些化疗药物能穿透血脑屏障,且其神经毒性可能对大脑细胞造成直接损害[25]。但 Palmer 等人[49]认为,与放射治疗相比,化疗对认知发育没有明显的不良影响。

## 3.3. 环境因素

除了与疾病及其治疗相关的因素外,患者的社会环境也会影响随后的认知发展。最近的一项研究表

明,社会经济状况对PBT儿童的神经认知功能有重要影响,不同社会经济水平的儿童之间存在智商差异,但随着时间的推移,不同群体的智商下降趋势相似[50]。另外,早期的康复干预和良好的学校教育可能会对PBT患儿的学习成绩产生重大影响[51]。

#### 4. 讨论

随着医学诊断技术和治疗策略的不断进步,儿童脑肿瘤患者的生存率显著提高。然而,提高生存率的同时,如何有效改善幸存者的生存质量,特别是他们的认知功能,成为了一个重要的议题。

脑肿瘤对认知功能的影响包括语言、空间视觉、处理速度、注意力和记忆力等多方面的损害。这些损害的严重程度受到疾病本身特征(如肿瘤的位置和类型)、治疗方法(手术、放疗和化疗)、患儿发病年龄以及社会环境因素的综合影响。尽管对脑肿瘤患儿认知功能的影响已有了初步研究,但仍有许多问题需要进一步探索。首先,如何在早期识别认知功能受损的风险和程度,需要更细化的评估工具和方法。其次,针对不同认知功能损害的干预措施和康复方案仍需进一步研究。此外,环境因素,特别是家庭和学校的支持对于改善认知功能预后的作用也值得深入探讨。通过综合考虑疾病、治疗和社会环境因素的影响,采取个性化和多方位的干预措施,有望改善儿童脑肿瘤幸存者的认知功能预后,从而提高他们的生活质量和社会适应能力。在此过程中,持续的科学研究和临床实践探索是不可或缺的。

#### 参考文献

- [1] 马杰. 我国儿童中枢神经系统肿瘤诊治现状[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018, 17(3): 193-197.
- [2] Steliarova-Foucher, E., Colombet, M., Ries, L.A.G., *et al.* (2017) International Incidence of Childhood Cancer, 2001-10: A Population-Based Registry Study. *Lancet Oncology*, **18**, 719-731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9)
- [3] Quon, J.L., Bala, W., Chen, L.C., *et al.* (2020) Deep Learning for Pediatric Posterior Fossa Tumor Detection and Classification: A Multi-Institutional Study. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, **41**, 1718-1725. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6704>
- [4] 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.
- [5] Millard, N.E. and De Braganca, K.C. (2016) Medulloblastoma. *Journal of Child Neurology*, **31**, 1341-1353. <https://doi.org/10.1177/0883073815600866>
- [6] 黄怀忠. 髓母细胞瘤的诊治研究新进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37(3): 241-246.
- [7] Weil, A.G., Wang, A.C., Westwick, H.J., *et al.* (2017) Survival in Pediatric Medulloblastoma: A Population-Based Observational Study to Improve Prognostication. *Journal of Neuro-Oncology*, **132**, 99-107. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2341-4>
- [8] Macartney, G., Harrison, M.B., VanDenKerkhof, E., Stacey, D. and McCarthy, P. (2014) Quality of Life and Symptoms in Pediatric Brain Tumor Survivors: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, **31**, 65-77. <https://doi.org/10.1177/1043454213520191>
- [9] Mulhern, R.K., Merchant, T.E., Gajjar, A., *et al.* (2004) Late Neurocognitive Sequelae in Survivors of Brain Tumours in Childhood. *Lancet Oncology*, **5**, 399-408. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01507-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01507-4)
- [10] Janzen, L.A. (2016) Long-Term Neurocognitive and Functional Effects of Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Lancet Psychiatry*, **3**, 912-913. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30278-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30278-4)
- [11] Armstrong, G.T., Jain, N., Liu, W., *et al.* (2010) Region-Specific Radiotherapy and Neuropsychological Outcomes in Adult Survivors of Childhood CNS Malignancies. *Neuro-Oncology*, **12**, 1173-1186. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq104>
- [12] Bloom, H.J., Wallace, E.N. and Henk, J.M. (1969) The Treatment and Prognosis of Medulloblastoma in Children: A Study of 82 Verified Cases. *The American Journal of Roentgenology Radium Therapy and Nuclear Medicine*, **105**, 43-62. <https://doi.org/10.2214/ajr.105.1.43>
- [13] Palmer, S.L. (2008) Neurodevelopmental Impact on Children Treated for Medulloblastoma: A Review and Proposed Conceptual Model. *Developmental Disabilities Research Reviews*, **14**, 203-210. <https://doi.org/10.1002/ddrr.32>
- [14] Saury, J.M. and Emanuelson, I. (2011) Cognitive Consequences of the Treatment of Medulloblastoma among Children.

- Pediatric Neurology*, **44**, 21-30. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.07.004>
- [15] Hanzlik, E., Woodrome, S.E., Abdel-Baki, M., *et al.* (2015) A Systematic Review of Neuropsychological Outcomes Following Posterior Fossa Tumor Surgery in Children. *Child's Nervous System*, **31**, 1869-1875. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2867-3>
- [16] Merchant, T.E., Schreiber, J.E., Wu, S., *et al.* (2014) Critical Combinations of Radiation Dose and Volume Predict Intelligence Quotient and Academic Achievement Scores after Craniospinal Irradiation in Children with Medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **90**, 554-561. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.058>
- [17] Palmer, S.L., Goloubeva, O., Reddick, W.E., *et al.* (2001) Patterns of Intellectual Development among Survivors of Pediatric Medulloblastoma: A Longitudinal Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, **19**, 2302-2308. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.8.2302>
- [18] Kieffer-Renaux, V., Bulteau, C., Grill, J., *et al.* (2000) Patterns of Neuropsychological Deficits in Children with Medulloblastoma According to Craniospatial Irradiation Doses. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **42**, 741-745. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2000.tb00036.x>
- [19] Chevignard, M., Câmara-Costa, H., Doz, F., *et al.* (2017) Core Deficits and Quality of Survival after Childhood Medulloblastoma: A Review. *Neuro-Oncology Practice*, **4**, 82-97. <https://doi.org/10.1093/nop/npw013>
- [20] Feldman, H.M. (2019) The Importance of Language-Learning Environments to Child Language Outcomes. *Pediatrics*, **144**, e20192157. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2157>
- [21] Stavinoha, P.L., Askins, M.A., Powell, S.K., Pillay Smiley, N. and Robert, R.S. (2018) Neurocognitive and Psychosocial Outcomes in Pediatric Brain Tumor Survivors. *Bioengineering*, **5**, Article 73. <https://doi.org/10.3390/bioengineering5030073>
- [22] Mabbott, D.J., Spiegler, B.J., Greenberg, M.L., *et al.* (2005) Serial Evaluation of Academic and Behavioral Outcome after Treatment with Cranial Radiation in Childhood. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **23**, 2256-2263. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.158>
- [23] Corti, C., Poggi, G., Massimino, M., *et al.* (2018) Visual Perception and Spatial Transformation of the Body in Children and Adolescents with Brain Tumor. *Neuropsychologia*, **120**, 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.10.012>
- [24] Conklin, H.M., Li, C., Xiong, X., *et al.* (2008) Predicting Change in Academic Abilities after Conformal Radiation Therapy for Localized Ependymoma. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3965-3970. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.9970>
- [25] Mulhern, R.K., Reddick, W.E., Palmer, S.L., *et al.* (1999) Neurocognitive Deficits in Medulloblastoma Survivors and White Matter Loss. *Annals of Neurology*, **46**, 834-841. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199912\)46:6<834::AID-ANA5>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199912)46:6<834::AID-ANA5>3.0.CO;2-M)
- [26] Hardy, K.K., Willard, V.W., Allen, T.M., *et al.* (2013) Working Memory Training in Survivors of Pediatric Cancer: A Randomized Pilot Study. *Psycho-Oncology*, **22**, 1856-1865. <https://doi.org/10.1002/pon.3222>
- [27] Reeves, C.B., Palmer, S.L., Reddick, W.E., *et al.* (2006) Attention and Memory Functioning among Pediatric Patients with Medulloblastoma. *Journal of Pediatric Psychology*, **31**, 272-280. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsj019>
- [28] Brière, M.E., Scott, J.G., McNall-Knapp, R.Y., *et al.* (2008) Cognitive Outcome in Pediatric Brain Tumor Survivors: Delayed Attention Deficit at Long-Term Follow-Up. *Pediatric Blood & Cancer*, **50**, 337-340. <https://doi.org/10.1002/pbc.21223>
- [29] King, T.Z., Fennell, E.B., Williams, L., *et al.* (2004) Verbal Memory Abilities of Children with Brain Tumors. *Child Neuropsychology*, **10**, 76-88. <https://doi.org/10.1080/09297040490911096>
- [30] Edelstein, K., Spiegler, B.J., Fung, S., *et al.* (2011) Early Aging in Adult Survivors of Childhood Medulloblastoma: Long-Term Neurocognitive, Functional, and Physical Outcomes. *Neuro-Oncology*, **13**, 536-545. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor015>
- [31] Maddrey, A.M., Bergeron, J.A., Lombardo, E.R., *et al.* (2005) Neuropsychological Performance and Quality of Life of 10-Year Survivors of Childhood Medulloblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, **72**, 245-253. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-3009-z>
- [32] Conklin, H.M., Reddick, W.E., Ashford, J., Ogg, S., Howard, S.C., Morris, E.B., Brown, R., Bonner, M., Christensen, R., Wu, S., Xiong, X. and Khan, R.B. (2010) Long-Term Efficacy of Methylphenidate in Enhancing Attention Regulation, Social Skills, and Academic Abilities of Childhood Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 4465-4472. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.4026>
- [33] Wolfe, K.R., Madan-Swain, A. and Kana, R.K. (2012) Executive Dysfunction in Pediatric Posterior Fossa Tumor Survivors: A Systematic Literature Review of Neurocognitive Deficits and Interventions. *Developmental Neuropsychology*, **37**, 153-175. <https://doi.org/10.1080/87565641.2011.632462>

- [34] Armstrong, C.L., Hunter, J.V., Ledakis, G.E., *et al.* (2002) Late Cognitive and Radiographic Changes Related to Radiotherapy: Initial Prospective Findings. *Neurology*, **59**, 40-48. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.1.40>
- [35] Koustenis, E., Hernaz Driever, P., *et al.* (2016) Executive Function Deficits in Pediatric Cerebellar Tumor Survivors. *European Journal of Paediatric Neurology*, **20**, 25-37. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.11.001>
- [36] George, A.P., Kuehn, S.M., Vassilyadi, M., *et al.* (2003) Cognitive Sequelae in Children with Posterior Fossa Tumors. *Pediatric Neurology*, **28**, 42-47. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(02\)00471-X](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(02)00471-X)
- [37] Anderson, V., Spencer-Smith, M., Leventer, R., *et al.* (2009) Childhood Brain Insult: Can Age at Insult Help Us Predict Outcome? *Brain*, **132**, 45-56. <https://doi.org/10.1093/brain/awn293>
- [38] Mulhern, R.K., Palmer, S.L., Reddick, W.E., *et al.* (2001) Risks of Young Age for Selected Neurocognitive Deficits in Medulloblastoma Are Associated with White Matter Loss. *Journal of Clinical Oncology*, **19**, 472-479. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.472>
- [39] Desmond, J.E. and Fiez, J.A. (1998) Neuroimaging Studies of the Cerebellum: Language, Learning and Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, **2**, 355-362. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01211-X](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01211-X)
- [40] Hardy, K.K., Bonner, M.J., Willard, V.W., *et al.* (2008) Hydrocephalus as a Possible Additional Contributor to Cognitive Outcome in Survivors of Pediatric Medulloblastoma. *Psycho-Oncology*, **17**, 1157-1161. <https://doi.org/10.1002/pon.1349>
- [41] Kao, G.D., Goldwein, J.W., Schultz, D.J., *et al.* (1994) The Impact of Perioperative Factors on Subsequent Intelligence Quotient Deficits in Children Treated for Medulloblastoma/Posterior Fossa Primitive Neuroectodermal Tumors. *Cancer*, **74**, 965-971. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940801\)74:3<965::AID-CNCR2820740328>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940801)74:3<965::AID-CNCR2820740328>3.0.CO;2-Z)
- [42] 戎宏涛, 岳树源, 惠旭辉. 小脑性缄默症[J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(1): 101-103.
- [43] Siffert, J., Poussaint, T.Y., Goumnerova, L.C., *et al.* (2000) Neurological Dysfunction Associated with Postoperative Cerebellar Mutism. *Journal of Neuro-Oncology*, **48**, 75-81. <https://doi.org/10.1023/A:1006483531811>
- [44] Miller, N.G., Reddick, W.E., Kocak, M., *et al.* (2010) Cerebellocerebral Diaschisis Is the Likely Mechanism of Post-surgical Posterior Fossa Syndrome in Pediatric Patients with Midline Cerebellar Tumors. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, **31**, 288-294. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1821>
- [45] Gudrunardottir, T., Sehested, A., Juhler, M., *et al.* (2011) Cerebellar Mutism: Definitions, Classification and Grading of Symptoms. *Child's Nervous System*, **27**, 1361-1363. <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1509-7>
- [46] Lawrence, Y.R., Li, X.A., el Naqa, I., *et al.* (2010) Radiation Dose-Volume Effects in the Brain. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **76**, S20-S27. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.091>
- [47] Grill, J., Renaux, V.K., Bulteau, C., *et al.* (1999) Long-Term Intellectual Outcome in Children with Posterior Fossa Tumors According to Radiation Doses and Volumes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **45**, 137-145. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00177-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00177-7)
- [48] Moxon-Emre, I., Bouffet, E., Taylor, M.D., *et al.* (2014) Impact of Craniospinal Dose, Boost Volume, and Neurologic Complications on Intellectual Outcome in Patients with Medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 1760-1768. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.3290>
- [49] Palmer, S.L., Gajjar, A., Reddick, W.E., *et al.* (2003) Predicting Intellectual Outcome among Children Treated with 35 - 40 Gy Craniospinal Irradiation for Medulloblastoma. *Neuropsychology*, **17**, 548-555. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.17.4.548>
- [50] Nagel, B.J., Delis, D.C., Palmer, S.L., *et al.* (2006) Early Patterns of Verbal Memory Impairment in Children Treated for Medulloblastoma. *Neuropsychology*, **20**, 105-112. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.1.105>
- [51] Conklin, H.M., Ogg, R.J., Ashford, J.M., *et al.* (2015) Computerized Cognitive Training for Amelioration of Cognitive Late Effects among Childhood Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 3894-3902. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6672>