

儿童非髓母细胞瘤的中枢神经系统 胚胎性肿瘤的诊治进展

玛合江·阿力哈别克^{1*}, 吉文玉^{2#}

¹新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第一附属医院儿科中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月21日; 录用日期: 2024年2月14日; 发布日期: 2024年2月20日

摘要

中枢神经系统胚胎性肿瘤好发于儿童, 预后差, 目前诊断及治疗均具有一定的难度。本文对除髓母细胞瘤外中枢神经系统胚胎性肿瘤的诊断及治疗进展作一综述, 以期增加临床医师对该病的认识, 为今后的临床工作给予一定的参考。

关键词

中枢神经系统, 儿童, 胚胎性肿瘤

Progress in Diagnosis and Treatment of Embryonic Tumors of the Central Nervous System in Children with Non-Medulloblastoma

Mahejiang Alihabieke^{1*}, Wenyu Ji^{2#}

¹The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Pediatric Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 21st, 2024; accepted: Feb. 14th, 2024; published: Feb. 20th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 玛合江·阿力哈别克, 吉文玉. 儿童非髓母细胞瘤的中枢神经系统胚胎性肿瘤的诊治进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3065-3072. DOI: 10.12677/acm.2024.142434

Abstract

Embryonal tumors of the central nervous system often occur in children with poor prognosis. At present, diagnosis and treatment are difficult. This article reviews the progress in the diagnosis and treatment of embryonal tumors of the central nervous system except medulloblastoma, in order to increase clinicians' understanding of the disease and provide some reference for future clinical work.

Keywords

Central Nervous System, Children, Embryonal Tumor

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. 定义及背景

胚胎性肿瘤被认为起源于大脑中的胎儿胚胎细胞, 通常与其预后差有关, 基于细胞来源的胚胎性肿瘤命名法由 Bailey 和 Cushing 最初提出, 他们为中枢神经系统肿瘤的分类奠定了基础[1]。1973 年, Hart 和 Earle [2]发现小脑外的中枢神经系统(central nervous system)存在组织学形态类似小脑髓母细胞瘤的肿瘤, 认为其与小脑髓母细胞瘤一样, 来源于神经外胚层某些不成熟的前体细胞, 并首先提出“原始神经外胚层肿瘤(Primitive neuroectodermal tumor, PNET)”的概念。1979 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)第一版分类将中枢神经系统胚胎性肿瘤归类于神经上皮组织肿瘤, 分类为低分化与胚胎性肿瘤(包含侵袭性神经胶质瘤)。1983 年, Rorke 和 Becker [3]基于这样一种假设, 即所有的原始神经外胚层肿瘤均来自共同的祖细胞, 在大脑半球来自室管膜下基质层的前体细胞, 在小脑来自于外颗粒细胞层的前体细胞。建议采用原始神经外胚层肿瘤概括不同的神经系统胚胎性肿瘤, 包括髓母细胞瘤、室管膜母细胞瘤、神经母细胞瘤、松果体母细胞瘤。20 世纪 80 年代初, 几位独立观察了大量儿童脑肿瘤的神经病理学家提出了一个概念, 既所有由低分化神经上皮细胞组成的原发 CNS 肿瘤, 无论位于 CNS 的哪个部位, 都应被考虑在“原始神经外胚层肿瘤”的诊断标准范围内[4] [5], 但这引起了一些有经验的神经理学家的强烈负面反应。遂于 1993 年 WHO 第二版中枢神经系统肿瘤分类时, 基于组织学类型和分级系统, 为了避免争议将胚胎性肿瘤确认为与侵袭性神经胶质瘤和松果体母细胞瘤[6] [7] (如松果体母细胞瘤)分开的肿瘤类别, 包括: 髓上皮瘤、神经细胞瘤(节细胞神经母细胞瘤), 室管膜母细胞瘤、原始神经外胚层肿瘤(PNETs) (包括髓母细胞瘤三种亚型)。2000 年第三版[8]分类将幕上原始神经外胚层肿瘤与发生于小脑的髓母细胞瘤区分, 此时胚胎性肿瘤分类为: 髓母细胞瘤(四种组织学亚型)、幕上原始神经外胚层肿瘤(包括神经母细胞瘤和神经节细胞神经母细胞瘤亚型)、非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤、髓上皮瘤、室管膜母细胞瘤。2007 年第四版[9]分类重新命名为“中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤”, 为将发生于脑干和脊髓的类似肿瘤包括其中, 同时避免与发生于中枢神经系统以外的原始神经外胚层肿瘤相混淆, 故加上中枢神经系统的前缀。除非特别指明, “中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤”与“幕上原始神经外胚层肿瘤”是 synonym, 用于描述发生于小脑外的未分化或分化较差的胚胎性肿瘤。2016 年第四

版修订版将中枢神经系统原始神经外胚层肿瘤从分类实体中删除, 归属为中枢神经系统胚胎性肿瘤[10][11], 包括多层菊形团的胚胎性肿瘤、非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤、有横纹肌样特点的中枢神经系统胚胎性肿瘤、其他中枢神经系统胚胎性肿瘤等。但是根据中外文献报道, 由于医疗机构分子检测能力以及病例散发性, 临床上以及研究工作并未完全抛弃原始神经外胚层这个名称。最新的 2021 年第五版对中枢神经系统肿瘤分类进行更新, 将胚胎性肿瘤[12]分为髓母细胞瘤和其他中枢神经系统胚胎性肿瘤两大类。本文对非髓母细胞瘤中枢神经系统胚胎性肿瘤的诊断及治疗进展作一综述, 以期增加临床医师对该类病的认识, 为今后的临床工作给予一定的参考。

WHO 2021 年非髓母细胞瘤的中枢神经系统胚胎性肿瘤[12]包括: 非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤(Atypical teratoid/rhabdoid tumor, AT/RT)、有多层菊形团的胚胎性肿瘤(Embryonal tumor with multilayered rosettes, ETMR)、中枢神经系统神经母细胞瘤, FOXR2 活化型肿瘤、有 BCOR 内部串联重复的中枢神经系统肿瘤、筛状神经上皮肿瘤等。

2. 流行病学

CNS 胚胎性肿瘤约占儿童 CNS 肿瘤的 20%, 其中包括髓母细胞瘤及其他中枢系统胚胎性肿瘤[13]; 因为儿童生长发育阶段的特殊性, 肿瘤性质在不同年龄的儿童之中也是不尽相同, 胚胎性肿瘤, 尤其是髓母细胞瘤[14], 在男性中更为常见。男性胚胎肿瘤的年龄调整发病率为 0.91/100,000, 而女性为 0.65/100,000。2007~2011 年美国中央脑瘤登记数据(the Central Brain Tumor Registry of the United States)显示[15], 在婴幼儿(<1 岁)中, 胶质瘤(37.2%)和胚胎肿瘤(24.9%)是最常见的肿瘤类型。胚胎性肿瘤中, 非典型畸胎样/横纹肌样瘤(AT/RT)占 42.9%。1~4 岁儿童最常见的肿瘤类型是胶质瘤(58.1%)和胚胎性肿瘤(20.2%)。5~9 岁儿童最常见的肿瘤类型是胶质瘤(56.5%)和胚胎性肿瘤(14.8%), 髓母细胞瘤占该年龄段所有胚胎性肿瘤的 80.4%。10~14 岁的儿童中, 胶质瘤(48.6%)、垂体肿瘤(8.9%)和胚胎肿瘤(8.3%)是最常见的组织学类型[14][15][16][17]。

由此可见, 中枢神经系统胚胎性肿瘤多发于 4 岁以下的儿童。其中 AT/RT 好发于 3 岁以下幼儿, 占儿童所有中枢神经系统肿瘤的 1.3%, 肿瘤恶性度高, 呈侵袭性增长, 易发生经脑脊液广泛播散及转移, 预后差, 中位生存期仅为 13.5 个月[17][18]。ETMR 主要见于年龄 4 岁以下的儿童, 早期复发的风险较高, 总体生存率非常低。目前文献报道, 联合治疗后平均生存期 12 个月[19]。中枢神经系统神经母细胞瘤, FOXR2 活化型仅限于儿童(中位年龄 5 岁), 有关临床病程的数据也很少, 但初步的生存数据显示结果良好, 根据 1998 年至 2019 年间在波兰华沙儿童纪念健康研究所被诊断为高级别脑肿瘤的儿科患者被纳入分, 3 名患者(4.5 岁、5 岁、7 岁)诊断为 CNS NB-FOXR2, 1 例患者有脊髓转移。由于诊断相同且年龄相似, 患者根据相同的 MB/PNET 方案进行脑脊髓照射(CSI)治疗。所有患者均未复发, 诊断后均存活至少 10 年[20], 圣裘德儿童研究医院的结果, 包括多中心 SJYC07 和 SJMB03 临床试验, 提示 6 例患者中有 5 例(83%)为长期幸存者[21]; 有 BCOR 内部串联重复的中枢神经系统肿瘤多数病例提示预后较差, 但也有个别病例长期生存, 其机制尚待进一步探讨[22]。筛状神经上皮肿瘤好发于婴幼儿, 中位发病年龄 20 个月, 患者总生存期为 100~151 个月, 中位值为 125 个月, 优于 AT/RT-TYR 型患者的 53 个月, 可能具有相对良好的预后, 但长期预后尚不清楚[23][24]。

3. 临床表现

中枢神经系统胚胎性肿瘤临床表现无特异性, 以占位引起的头痛、恶心呕吐、视物模糊等颅内压增高症状和局灶性神经系统功能障碍表现为主, 局灶性症状与发生部位有关, 可表现为肢体运动障碍、癫痫发作、言语异常、视力障碍等症状和体征, 与其他颅内肿瘤性病变的临床表现无鉴别性。

4. 影像学表现

非髓母细胞瘤的中枢神经系统胚胎性肿瘤影像学表现较多样, 无明显特异性。

(1) 发生部位及形态: 关于原 CNS-PNET 的有关报道中, 有的称肿瘤位置较深[25], 亦有学者提出肿瘤位置表浅[26], 但根据多方研究表明肿瘤位置深浅无特征性, 于额颞叶发病率较高, 亦可跨越中线呈浸润性生长, 侵犯对侧脑叶, 甚至造成邻近骨质受侵。病灶可呈单发, 亦有可能在发病时已具有脑脊液播散转移, 病灶即呈多发表现; 肿瘤体积一般较大, 形态多不规则, 边缘呈分叶状, 大部分边界清晰。

(2) MR 信号特点: 与脑灰质相比, 肿瘤实性部分 T1WI 多数呈稍低-低信号为主混杂信号。T2WI 肿瘤多数呈稍高信号为主混杂信号、内伴低信号, 部分可见血管流空影; T1WI 及 T2WI 信号上, 肿瘤实性部分的信号均比较接近皮层, 瘤周水肿轻或无瘤周水肿, 也有报道描述肿瘤靠近皮层距离越近水肿越明显; 与多数胶质瘤不同其他 CNS 胚胎性肿瘤病变信号特点与小脑的髓母细胞瘤相似, 组织学上可能是因为同为胚胎性肿瘤, 都由缺乏胞质的巨核细胞构成, 肿瘤细胞排列紧密, 细胞内核质比高, 间质水分少等原因所致。因此其他 CNS 胚胎性肿瘤在 DWI 中实性部分呈高信号、囊变呈低信号, 有一定的特征性; 增强扫描后肿瘤强化形式多样, 多数呈明显不均匀强化, 囊变坏死区不强化; 少数呈轻-中度强化及轻度强化。按强化样式又可见不规则环形强化及印戒样强化[27]。

临床上多以术前 MRI 检查结果协助临床医师判断肿瘤位置、大小、周围结构情况。有文献报道 AT/RT 超过 50% 的肿瘤位于幕下, 具有多种特征, 包括偏侧位置异质增强, 外周囊肿, 瘤内出血, 及病灶周围水肿[28] [29]。MRI 特征又可根据分子亚群不同而有所不同[30]。ETMR 幕上部位的易发率略高, 约 70% 累及幕上区域(半球), 30% 起源于幕下结构。常见的特征包括肿瘤大, 不均匀或微弱强化, 瘤内大血管, 钙化, 常无病灶周围水肿[15]。病灶可呈单发, 亦有可能在发病时已具有脑脊液播散转移, 病灶即呈多发表现[31]。

(3) 非髓母细胞瘤的中枢神经系统胚胎性肿瘤实性肿瘤在 CT 平扫表现为等或稍高密度, 若合并钙化或出血则密度会更高。

5. 病理及分子学表型

非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤(AT/RT)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[32]。AT/RT-TYR 型特征是几种黑素体标志物和 *OTX2* 的过表达, AT/RT-SHH 型特征是 *GLI2* 过表达, AT/RT-MYC 型特征是 *MYC* 癌基因过表达[33]。AT/RT 的组织病理学特征是存在所谓的“横纹肌样”表型, 但绝大多数细胞高度未分化。现在系统地推荐使用抗 BAF47 抗体进行免疫染色, 以诊断任何胚胎性未分化 CNS 肿瘤的 AT/TR。

有多层菊形团的胚胎性肿瘤(ETMR)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), 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, *LIN28A* 的过表达呈阳性为常规诊断提供了一种有效生物标志物。ETMR 的分子特征是致癌性微小 RNA (miRNA)通路破坏, 约 90% 的 ETMR 存在与 miRNA 簇 C19MC 上调相关染色体 19q13.42 的局灶性扩增, 长度约 100×10^3 的 miRNA 簇 C19MC 可编码 62 种 miRNA [23] [34]。

中枢神经系统神经母细胞瘤, FOXR2 活化型肿瘤特点是复杂的染色体内和染色体间重排导致转录因子 FOXR2 表达增加, 从而在体外和体内诱导 CNS 胚胎性肿瘤的形成[34]。存在各种结构变化, 包括与不同融合伙伴的转录本、串联复制或线粒体 DNA 插入从而形成新的 FOXE2 启动子。在缺乏已证实的生物标志物的情况下, 由于 FOXR2 改变的复杂性和多样性, 常规诊断是具有挑战性的, 但可以从其三大特

征入手[35]: ① 组织学形态: FOXR2 活化型肿瘤可见不同分化程度的神经节细胞和富含神经毡的基质; ② 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 (Oligodendrocyte transcription factor-2, OLIG-2)和突触素(Synaptophysin, Syn), 而不表达胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、波形蛋白(Vim); ③ 分子病理学: 染色体 1Q 的突触素/增益, 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。目前唯一能确定诊断结果的方法是 DNA 甲基化图谱。

有 BCOR 内部串联重复的中枢神经系统肿瘤主要组织病理学特征包括恶性均匀卵形至梭形细胞增殖伴血管周围形成但纤维突不恒定。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[36] [37]。

筛状神经上皮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[34] [38]。目前, 尚不确定筛状神经上皮肿瘤是非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤独立类型还是其亚型。但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, 具有不同的组织病理学特征和良好的长期预后。

6. 治疗

因非髓母细胞瘤的中枢神经系统胚胎性肿瘤罕见, 病例数少, 且在组织学上分类较多, 各分型无明确治疗方案, 但总的治疗原则为首选最大化的肿瘤切除手术, 术后给予放化疗等辅助治疗[39] [[40] [41]。手术切除肿瘤能够有效的缓解颅内压力, 改善颅高压症状, 同时可以明确病理诊断, 为后续的放疗、化疗、分子生物治疗等提供依据。尽管肿瘤全切手术和部分切除手术在改善预后的差异方面尚无定论, 但是多数学者仍提倡尽可能全切肿瘤[42]。由于非髓母细胞瘤的中枢神经系统胚胎性肿瘤的高侵袭性, 局部复发及远处播散、转移率高, 术后需要通过辅助治疗改善预后。非髓母细胞瘤的中枢神经系统胚胎性肿瘤具有放疗敏感性, 全脑全脊髓的放疗能够改善该类患儿生存时间[43] [44] [45]。有前瞻性研究认为[46]术后早期开展放射治疗随后进行化疗的治疗策略优于术后先进行化疗再进行放疗的策略。但是年龄小于 3 岁的患者放疗后的严重的神经毒性及神经功能障碍等副反应症状, 限制了该类患儿的放射治疗, 对其预后有一定的影响。非髓母细胞瘤的中枢神经系统胚胎性肿瘤患儿目前无标准化疗方案。化疗方案基于长春新碱、顺铂、洛莫斯汀、环磷酰胺等药物[45]。2007 年有文献报道[47], 高剂量的化疗能够改善患者的生存期, 包括复发的患者, 使用方案为 CECV (顺铂、依托泊苷、环磷酰胺、长春新碱)、CEIV (卡铂、依托泊苷、异环磷酰胺、长春新碱)。也有相关研究表明[48], 术后放疗联合化疗, 可以使患者生存时间延长。目前对于术后辅助治疗的最佳方案尚无定论, 还需要更多的病例数据分析。

7. 展望

由于非髓母细胞瘤的中枢神经系统胚胎性肿瘤的发病罕见性, 我们对疾病的临床和生物学谱的知识不完全, 以及缺乏帮助组织病理诊断的特异性标记物, 儿童非髓母细胞瘤的中枢神经系统胚胎性肿瘤的分型和治疗进展甚微。其影像学表现虽暂无明显特异性, 但随着 MRI 多模式功能成像技术的发展, 通过更多病例的积累, 希望可以为术前诊断提供一定的线索信息。随着分子检测手段及相关研究的发展, 将增加我们对该疾病的认识, 为更加准确的评估患者的预后以及一些新的药物治疗方式提供理论基础。

参考文献

- [1] Bailey, P. and Cushing, H. (1926) A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histo-Genetic Basis, with a Correlated Study of Prognosis. JB Lippincott Company, Philadelphia.
- [2] Hart, M.N. and Earle, K.M. (1973) Primitive Neuroectodermal Tumors of the Brain in Children. *Cancer*, **32**, 890-897.

- [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197310\)32:4<890::AID-CNCR2820320421>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197310)32:4<890::AID-CNCR2820320421>3.0.CO;2-O)
- [3] Rorke, L.B., Gilles, F.H., Davis, R.L. and Becker, L.E. (1985) Revision of the World Health Organization Classification of Brain Tumors for Childhood Brain Tumors. *Cancer*, **56**, 1869-1886. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19851001\)56:7+<1869::AID-CNCR2820561330>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19851001)56:7+<1869::AID-CNCR2820561330>3.0.CO;2-O)
- [4] Becker, L.E. and Hinton, D. (1983) Primitive Neuroectodermal Tumors of the Central Nervous System. *Human Pathology*, **14**, 538-550. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(83\)80006-9](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(83)80006-9)
- [5] Rorke, L.B. (1983) Presidential Address: The Cerebellar Medulloblastoma and Its Relationship to Primitive Neuroectodermal Tumors. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **42**, 1-15. <https://doi.org/10.1097/00005072-198301000-00001>
- [6] Kleihues, P., Burger, P.C. and Scheithauer, B.W. (1993) *Histological Typing of Tumors of the Central Nervous System*. Springer, New York. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-84988-6>
- [7] Rorke, L.B., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M., Zimmerman, R.A., Sutton, L.N., Biegel, J.A., Goldwein, J.W. and Packer, R.J. (1997) Primitive Neuroectodermal Tumors of the Central Nervous System. *Brain Pathology*, **7**, 765-784. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1997.tb01063.x>
- [8] Kleihues, P., Louis, D.N., Scheithauer, B.W., Rorke, L.B., Reifenberger, G., Burger, P.C. and Cavenee, W.K. (2002) The WHO Classification of Tumors of the Nervous System. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **61**, 215-225. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.3.215>
- [9] Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K., Burger, P.C., Jouvett, A., Scheithauer, B.W. and Kleihues, P. (2007) The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*, **114**, 97-109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
- [10] 杨学军, 江涛. 解读《世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(2016年)》[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(6): 321-329.
- [11] Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, G., Von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Kleihues, P. and Ellison, D.W. (2016) The 2016 World Health Organization of Tumors of the Nervous System: A Summary. *Acta Neuropathologica*, **131**, 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- [12] 汪洋. 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[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(9): 817-822.
- [13] Cojocaru, E., Mihăilă, D., Leon-Constantin, M.M., Cobzaru, R.G., Rîpă, C.V., Trandafirescu, M.F. and Trandafir, L.M. (2019) Update in Pediatric Primary Brain Tumors—From Histology to Genetically Defined Tumors. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **60**, 761-767.
- [14] Millard, N.E. and De Braganca, K.C. (2016) Medulloblastoma. *Journal of Child Neurology*, **31**, 1341-1353. <https://doi.org/10.1177/0883073815600866>
- [15] Ostrom, Q.T., De Blank, P.M., Kruchko, C., Petersen, C.M., Liao, P., Finlay, J.L., Stearns, D.S., Wolff, J.E., Wolinsky, Y., Letterio, J.J. and Barnholtz-Sloan, J.S. (2015) Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncology*, **16**, X1-X36. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou327>
- [16] Majós, C., Alonso, J., Aguilera, C., Serrallonga, M., Acebes, J.J., Arús, C. and Gili, J. (2002) Adult Primitive Neuroectodermal Tumor: Proton MR Spectroscopic Findings with Possible Application for Differential Diagnosis. *Radiology*, **225**, 556-566. <https://doi.org/10.1148/radiol.2252011592>
- [17] Rios, C.I. and De Jesus, O. (2023) *Primitive Neuroectodermal Tumor*. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [18] Łastowska, M., Trubicka, J., Sobocińska, A., et al. (2020) Molecular Identification of CNS NB-FOXR2, CNS EFT-CIC, CNS HGNET-MN1 and CNS HGNET-BCOR Pediatric Brain Tumors Using Tumor-Specific Signature Genes. *Acta Neuropathologica Communications*, **8**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00984-9>
- [19] Liu, A.P.Y., Dhanda, S.K., Lin, T., Sioson, E., Vasilyeva, A., Gudenias, B., Tatevossian, R.G., Jia, S., Neale, G., Bowers, D.C., Hassall, T., Partap, S., Crawford, J.R., Chintagumpala, M., Bouffet, E., McCowage, G., Broniscer, A., Qaddoumi, I., Armstrong, G., Wright, K.D., Upadhyaya, S.A., Vinitzky, A., Tinkle, C.L., Lucas, J., Chiang, J., Indelicato, D.J., Sanders, R., Klimo, P., Boop, F.A., Merchant, T.E., Ellison, D.W., Northcott, P.A., Orr, B.A., Zhou, X., Onar-Thomas, A., Gajjar, A. and Robinson, G.W. (2022) Molecular Classification and Outcome of Children with Rare CNS Embryonal Tumors: Results from St. Jude Children's Research Hospital Including the Multi-Center SJYC07 and SJMB03 Clinical Trials. *Acta Neuropathologica*, **144**, 733-746. <https://doi.org/10.1007/s00401-022-02484-7>
- [20] Lamichhane, R., Roy, P., Hawkins, C., Zameer, L., Gehani, A., Achari, R.B., et al. (2021) A Novel Central Nervous System Embryonal Tumor Successfully Treated with Multi-Modal Therapy Highlights Limitation of Methylation-Based Tumor Classification. *Pediatric Blood & Cancer*, **69**, e29520. <https://doi.org/10.1002/pbc.29520>
- [21] 李智. 2021年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)新增肿瘤介绍[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021,

- 21(9): 769-782.
- [22] Schepke, E., Löfgren, M., Pietsch, T., Kling, T., Nordborg, C., Olsson, B.T., Holm, S., Öberg, A., Nyman, P., Eliason-Hofvander, M., Sabel, M., Lannering, B. and Carén, H. (2023) Supratentorial CNS-PNETs in Children, a Swedish Population-Based Study with Molecular Re-Evaluation and Long-Term Follow-Up. *Clinical Epigenetics*, **15**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01456-2>
- [23] 杨学军, 江涛, 陈忠平, 等. 世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类的演变: 1979-2021 年[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(9): 710-724.
- [24] 徐庆中, Hasselblatt, M. 筛状神经上皮肿瘤(CRINET): 非横纹肌样脑室肿瘤伴 INI1 缺失预后较好[J]. 诊断病理学杂志, 2010, 17(3): 172.
- [25] Chatterjee, D. and Gupta, K. (2022) Miscellaneous Newly Recognized Types of CNS Tumors in the WHO CNS5 Classification (Other than Gliomas, Glioneuronal and Embryonal Tumors). *Indian Journal of Pathology & Microbiology*, **65**, S94-S98.
- [26] 苏祁, 陈小丽. 成人颅内原始神经外胚层肿瘤的 MRI 表现[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2017, 15(1): 60-62.
- [27] 廖书坤, 李晓丹, 郭柳姬, 等. 成人幕上原始神经外胚层肿瘤影像特征及误诊分析[J]. 实用放射学杂志, 2018, 34(2): 176-179.
- [28] 王丽娟, 潘自来, 苏文婷. 其他未特指类中枢神经系统胚胎性肿瘤 MR 诊断价值分析[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2019, 25(6): 509-513. <https://doi.org/10.19627/j.cnki.cn31-1700/th.2019.06.002>
- [29] 张宪辉, 吴红芝, 侯清玉, 张亚琛, 侯乾, 贾胜贤. 儿童中枢型原始神经外胚层肿瘤 1 例[J]. 中国临床医学影像杂志, 2020, 31(12): 907-910.
- [30] 郑红伟, 祁佩红, 薛鹏, 陈勇, 漆剑频, 胡道予, 夏黎明. 中枢性原始神经外胚层肿瘤的 CT、MRI 表现和病理分析[J]. 临床放射学杂志, 2013, 32(9): 1233-1237. <https://doi.org/10.13437/j.cnki.jcr.2013.09.029>
- [31] Chawla, A., Emmanuel, J.V., Seow, W.T., et al. (2007) Paediatric PNET: Pre-Surgical MRI Features. *Clinical Radiology*, **62**, 43-52. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2006.09.008>
- [32] 邹儒毅, 王琅, 马建军, 关俊宏. 儿童原始神经外胚层肿瘤 5 例临床特点回顾性分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2012, 4(3): 245-246.
- [33] Ho, B., et al. (2020) Molecular Subgrouping of Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors—A Reinvestigation and Current Consensus. *Neuro-Oncology*, **22**, 613-624. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz235>
- [34] Pagès, M., Masliah-Planchon, J. and Bourdeaut, F. (2020) Embryonal Tumors of the Central Nervous System. *Current Opinion in Oncology*, **32**, 623-630. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000686>
- [35] Meredith, D.M. and Alexandrescu, S. (2022) Embryonal and Non-Meningothelial Mesenchymal Tumors of the Central Nervous System—Advances in Diagnosis and Prognostication. *Brain Pathology*, **32**, e13059. <https://doi.org/10.1111/bpa.13059>
- [36] Sturm, D., Orr, B.A., Toprak, U.H., Hovestadt, V., Jones, D.T.W., Capper, D., Sill, M., Buchhalter, I., Northcott, P.A., Leis, I., Ryzhova, M., Koelsche, C., Pfaff, E., Allen, S.J., Balasubramanian, G., Worst, B.C., Pajtler, K.W., Brabetz, S., Johann, P.D., Sahm, F., Reimand, J., Mackay, A., Carvalho, D.M., Remke, M., Phillips, J.J., 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., Jouvet, A., Holm, S., Hofer, S., Prinz, M., Keohane, C., Fried, I., Mawrin, C., Scheie, D., Mobley, B.C., Schniederjan, M.J., Santi, M., Buccoliero, A.M., Dahiya, S., Kramm, C.M., Von Bueren, A.O., Von Hoff, K., Rutkowski, S., Herold-Mende, C., Frühwald, M.C., Milde, T., Hasselblatt, M., Wesseling, P., Rößler, J., Schüller, U., Ebinger, M., Schittenhelm, J., Frank, S., Grobholz, R., Vajtai, I., Hans, V., Schneppenheimer, R., Zitterbart, K., Collins, V.P., Aronica, E., Varlet, P., Puget, S., Dufour, C., Grill, J., Figarella-Branger, D., Wolter, M., Schuhmann, M.U., Shalaby, T., Grotzer, M., Van Meter, T., Monoranu, C.M., Felsberg, J., Reifenberger, G., Snuderl, M., Forrester, L.A., Koster, J., Versteeg, R., Volckmann, R., Van Sluis, P., Wolf, S., Mikkelsen, T., Gajjar, A., Aldape, K., Moore, A.S., Taylor, M.D., Jones, C., Jabado, N., Karajannis, M.A., Eils, R., Schlesner, M., Lichter, P., Von Deimling, A., Pfister, S.M., Ellison, D.W., Korshunov, A. and Kool, M. (2016) New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell*, **164**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.015>
- [37] Lambo, S., et al. (2020) ETMR: A Tumor Entity in Its Infancy. *Acta Neuropathologica*, **140**, 249-266. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02182-2>
- [38] Dörthe, H., et al. (2020) Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors (ATRTs) with SMARCA4 Mutation Are Molecularly Distinct from SMARCB1-Deficient Cases. *Acta Neuropathologica*, **141**, 291-301. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02250-7>
- [39] Hasselblatt, M., et al. (2009) Cribriform Neuroepithelial Tumor (CRINET): A Nonrhabdoid Ventricular Tumor with

- INI1 Loss and Relatively Favorable Prognosis. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, **68**, 1249-1255. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181c06a51>
- [40] Ibrahim, G.M., *et al.* (2011) Cribriform Neuroepithelial Tumour: Novel Clinicopathological, Ultrastructural and Cytogenetic Findings. *Acta Neuropathologica*, **122**, 511-514. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0872-5>
- [41] Levy, A.S., Krailo, M., Chi, S., *et al.* (2021) Temozolomide with Irinotecan versus Temozolomide, Irinotecan plus Bevacizumab for Recurrent Medulloblastoma of Childhood: Report of A COG Randomized Phase II Screening Trial. *Pediatric Blood & Cancer*, **68**, e29031. <https://doi.org/10.1002/pbc.29031>
- [42] Santosh, V., Rao, S., Dasgupta, A. and Gupta, T. (2021) Diagnosis and Management of Central Nervous, System Embryonal Tumors in the Molecular Era: A Contemporary Review. *International Journal of Neurooncology*, **4**, S190-S205.
- [43] Packer, R.J., Macdonald, T., Vezina, G., Keating, R. and Santi, M. (2012) Medulloblastoma and Primitive Neuroectodermal Tumors. *Handbook of Clinical Neurology*, **105**, 529-548.
- [44] De Braganca, K.C. and Packer, R.J. (2013) Treatment Options for Medulloblastoma and CNS Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET). *Current Treatment Options in Neurology*, **15**, 593-606. <https://doi.org/10.1007/s11940-013-0255-4>
- [45] 陈忠平. 神经系统肿瘤[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 477.
- [46] Majós, C., Alonso, J., Aguilera, C., *et al.* (2002) Adult Primitive Neuroectodermal Tumor: Proton MR Spectroscopic Findings with Possible Application for Differential Diagnosis. *Radiology*, **225**, 556-566. <https://doi.org/10.1148/radiol.2252011592>
- [47] Sung, K.W., Yoo, K.H., Cho, E.J., *et al.* (2007) High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Rescue in Children with Newly Diagnosed High-Risk or Relapsed Medulloblastoma or Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor. *Pediatric Blood & Cancer*, **48**, 408-415. <https://doi.org/10.1002/pbc.21064>
- [48] Timmermann, B., Kortmann, R.D., Kühl, J., *et al.* (2006) Role of Radiotherapy in Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor in Young Children: Results of the German HIT-SKK87 and HIT-SKK92 Trials. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 1554-1560. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.8074>