

Alcsoport-specifikus genomi eltérések és lehetséges prognosztikus markerek gyermekkori medulloblasztómában

MENYHÁRT OTÍLIA^{1,2}, SZABÓ ANDRÁS¹, GARAMI MIKLÓS¹, GYÖRFFY BALÁZS^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, ²Természettudományi Kutatóközpont, Lendület Onkológiai Biomarker Kutatócsoport, Budapest

Levelezési cím:

Menyhárt Otília, PhD, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika,
Semmelweis Egyetem, H-1094 Budapest, Tűzoltó utca 7-9.,
e-mail: menyhart.otilia@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2019. szeptember 19.

Elfogadva:

2019. november 19.

A gyermekkori medulloblasztóma (MB) túlélési statisztikái az elmúlt évtizedben a terápiás beavatkozásokat érintő fejlődés ellenére nem javultak. A jelenlegi klinikai ajánlások alacsony, illetve magas rizikóval rendelkező betegek kezelésére vonatkoznak, azonban ez a besorolás nem veszi figyelembe a rizikócsoportokon belüli heterogenitást. A genomika fejlődése és a genetikai információ felhalmozódása izgalmas folyamatot indított el az MB alcsoportokra való felosztásában, melynek eredményeképp a jelenlegi konszenzus négy molekuláris alcsoportot különít el („WNT-aktivált”, „SHH-aktivált”, „Group 3”, és „Group 4”). A négy alcsoporton belül további altípusok különíthetők el, eltérő biológiai háttérrel és klinikai kimenetel. Jelen tanulmányunk célja az alcsoport-specifikus genomi eltérések, érintett jelátviteli útvonalak és a lehetséges új prognosztikus biomarkerek összegzése. A stagnáló túlélési statisztikát elsősorban az áttétes megbetegedéshez, illetve relapsushoz vezető molekuláris hibák eredményezik. A mortalitás csökkentéséhez szükség lesz a megváltozott jelátviteli mechanizmusokra vonatkozó biomarkerek azonosítására. *Magy Onkol* 63:331-344, 2019

Kulcsszavak: medulloblasztóma, prognosztikus biomarker, WNT-aktivált MB, SHH-aktivált MB, Group 3 MB, Group 4 MB

Despite continuing advances in therapeutic strategies, survival of childhood medulloblastoma (MB) patients has reached a plateau in the past decade. Current clinical approaches divide patients into average- and high-risk treatment categories, although this categorization does not take patient heterogeneity into account. Advanced genomics has initiated an exciting transition that lead to a consensus of four distinct molecular entities within MBs (WNT-activated, SHH-activated, Group 3 MB, and Group 4 MB), each with distinct origins, demographics, molecular alterations and clinical outcomes. Within each of the four primary subgroups additional subtypes started to emerge with distinct biological backgrounds and clinical outcomes. Here we summarize subgroup-specific genomic alterations, affected signaling pathways and potential prognostic biomarkers. The poor prognosis associated with recurrent disease is responsible for the stagnant survival rates. Nevertheless, the mortality is unlikely to change without new biomarkers linked to different mechanisms of pathway activation.

Menyhárt O, Szabó A, Garami M, Györfly B. Subgroup-specific genomic alterations and potential prognostic biomarkers in childhood medulloblastomas. Magy Onkol 63:331-344, 2019

Keywords: medulloblastoma, prognostic biomarker, WNT-activated MB, SHH-activated MB, Group 3 MB, Group 4 MB

BEVEZETŐ

A cerebellum területén kialakuló medulloblasztóma (MB) a leggyakrabban előforduló gyermekkori rosszindulatú agydaganat, mely a gyermekkori agytumorkok hozzávetőlegesen 20%-áért felelős, és incidenciája tízéves kor alatt kulminál [1, 2]. A sebészeti, radiológiai és képalkotó eljárásokat érintő technológiai fejlődés, illetve a kombinált kemoterápiás kezelések következtében az 5 éves tartós túlélés átlagosan 70–80%-ra emelkedett, azonban a további javulás az elmúlt évtizedben megrekedt, míg a gyógyulási valószínűség egyénenként nagy eltérést mutat [1, 3]. A betegek 40%-a áttétess megbetegedéssel diagnosztizált, itt az 5 éves túlélés nem éri el a 60%-ot. A páciensek több mint harmada nem éri meg az első öt évet, míg a túlélők esetében a terápia gyakran szövődményekhez [pl. növekedési elmaradás és koordinációs zavarok] és az életminőség romlásához vezet [1, 4].

A kezelési stratégia több pillérből áll: a daganat idegsebészeti eltávolítása után radio- és kemoterápia következik. A terápiás kezelések intenzitását a betegek átlagos vagy magas rizikójú csoportba való besorolása határozza meg. A rizikófaktor meghatározó szempontok a beteg életkora, a műtétet követő tumorreziduum mérete, a daganat szövettani típusa, illetve az áttétek jelenléte. Szövettani típus alapján kedvező és kedvezőtlen csoportok különíthetők el. Szövettanilag leggyakoribb a klasszikus MB (~70%); a dezmozlasztikus (beleértve az extenzív nodularitással rendelkező MBEN-t) aránya 16%, míg a legritkább a rossz prognózissal társuló nagysejtes/anaplasztikus (LCA) altípus (~10%) [5, 6]. MBEN csak csecsemőkben fordul elő, dezmozlasztikus csecsemőkben és felnőttekben gyakori, míg az LCA felnőtt betegekben nagyon ritka [6, 7]. Legjobb prognózissal a dezmozlasztikus noduláris és MBEN altípusok rendelkeznek [8–10].

Az alacsony rizikójú csoportba a 3 évnél idősebb betegek tartoznak, akikben a daganat teljes vagy majdnem teljes mértékben eltávolításra került és nincs áttét. Ezzel szemben magas rizikót jelent a szuboptimális tumorreszekció, a metasztázisok jelenléte és az LCA szövettani típus [11]. Hároméves kor alatt az intenzív agyfejlődés miatt radioterápia nem ajánlott, a konvencionális kemoterápia intratekális kezeléssel, illetve korai nagy dózisú kemoterápiával egészül ki [12–14]. A rizikócsoportba történő jelenlegi besorolás azonban nem veszi figyelembe az egyes kategóriákon belüli heterogenitást, a terápiás válasz szórása nagy, ezért nehéz pontos képet kapni a tényleges kilátásokról. A cél a gyógyulási arány növelése mellett a kezeléssel járó toxicitások csökkentése.

MOLEKULÁRIS CSOPORTOSÍTÁS

A genomika fejlődése az MB csoportosításának transzformációjához vezetett, és a jelenlegi konszenzus szerint a molekuláris tulajdonságok alapján négy alcsoport került elkülönítésre [15]. Az alcsoportok eltérő kópiaszám-változást érintő, mutációs és transzkriptomikus/metilációs

mintázattal rendelkeznek, melyek összefüggést mutatnak az alcsoportonként markánsan eltérő klinikai kimenettel [16]. A WNT-aktivált alcsoport betegeinek 5 éves túlélése eléri a 95%-ot, míg a Group 3 MB alcsoportba tartozó páciensek szembesülnek a legrosszabb prognózissal – itt az 5 éves túlélés csupán 45–60% között mozog, ami különösen csecsemők esetében alacsony. Közepesen magas 5 éves túlélés (75–80%) jellemzi az SHH-aktivált és Group 4 MB alcsoportba tartozó betegeket, mely nagyban függ a daganat szövettani típusától, a disszemináció mértékétől, a különböző mutációk és onkogén génszokszorozódások jelenlététől [6, 9, 17, 18]. Az alcsoportokra jellemző egységes biomarkerek azonosítását nehezíti az MB-re jellemző viszonylag alacsony mutációs ráta [21, 22], illetve az alcsoportokon belüli, a mutációkat és egyéb genetikai hibákat érintő nagyfokú heterogenitás. Egy nagy betegszámon alapuló vizsgálat (n=491) szerint a leggyakrabban előforduló mutációk is 10-nél kevesebb betegben fordultak elő [23]. Az elsődleges alcsoportok további, különböző biológiai háttérrel és klinikai kilátással rendelkező altípusokra bonthatók, melyek szintén további biomarkereket szolgáltathatnak a terápia optimalizálásához [16, 18, 24, 25]. Nemzetközi konszenzus alapján ilyen további molekuláris markerek bekerültek a javasolt osztályozó rendszerbe, mely elsősorban a 3–17 éves páciensekre vonatkozóan segíti elő a pontosabb rizikócsoportba történő besorolást. A javasolt négy kategória alacsony, standard, magas és nagyon magas rizikójú csoportba osztja a betegeket [26], melyek alcsoportonként kerülnek bemutatásra.

WNT-AKTIVÁLT MB (WNT-MB)

A WNT-aktivált alcsoportba az esetek 10%-a tartozik [5, 6], mindkét nemben egyenlő arányban jelentkezik, főként az idősebb gyermekeket érinti (medián életkor 10–12 év), míg csecsemők esetében előfordulása nem jellemző [5, 18]. A daganat fejlődésének kiindulási pontja jellemzően a kisagyon kívüli dorzális agytörzs, és a daganat gyakran betör a negyedik agykamrába [26]. Szövettanilag a WNT-MB-k 90%-a a klasszikus alcsoportba tartozik, és viszonylag ritkán (~9%) képez áttétet [6, 26]. Prognózisa 16 éves kor alatt általában kiváló, meghaladva a 90%-os 5 éves eseménymentes túlélést [27], melyhez hozzájárul a WNT-MB alcsoportra jellemző, a vér-agy gát integritását megbontó szivárgó vaszkuláris endotélium, mely fokozza a kemoterápiás szerek penetrációját [28].

Molekuláris osztályozás

Kezdetben csupán immunhisztokémiára (IHC) hagyatkozva történt az alcsoportba történő besorolás [5, 17], azonban az IHC önmagában félrevezető eredményt nyújthat [24, 29]. A Nemzetközi Medulloblasztóma Munkacsoport ajánlása szerint a megbízható diagnosztikai elbírálás szövettani, immunhisztokémia-alapú és molekuláris tesztet is igényel, és WNT-aktivált MB esetében legalább két módszer alkalmazása

javasolt az alábbi négy közül: 1) β -katenin sejtmagi felhalmozódását igazoló pozitív IHC, vagy β -katenin mutációját igazoló molekuláris teszt; 2) FISH vagy DNS-kópiaszám vizsgálata, mellyel kimutatható a 6-os monoszómia; 3) WNT-MB-re jellemző metilációs mintázat igazolása; 4) WNT-aktivált MB-re jellemző génexpressziós mintázat igazolása [24]. A módszerek közül a *CTNNB1* gén 3-as exonjának szekvenálása, illetve a metilációs mintázat értékelése bizonyulnak különösen megbízhatónak [7]. Összesen 22 alcsoport-specifikus gén expressziójának NanoString-assay alapú meghatározása gyors és megbízható alcsoport-besorolást nyújthat, mely WNT-aktivált MB esetében a *WIF1*, *TNC*, *GAD1*, *DKK2* és *EMX2* gének expresszióját veszi figyelembe [30]. Egy másik hasonló teszt a *CCDC46*, *DKK2*, *PYGL*, *TNC* és *WIF1* gének expresszióján alapul [31].

Mutációs mintázat

Érdekes módon a medulloblasztómákat érintő legtöbb mutáció a kiváló prognózissal rendelkező WNT-aktivált tumorokban fordul elő [20]. Az alcsoport 85–90%-ában vannak jelen *CTNNB1* gént érintő stabilizáló mutációk [21, 32], karöltve a 6-os kromoszóma monoszómiájával, mely utóbbi a betegek 70–80%-át érinti [21, 33]. Azonban a nagy mintaszámú MAGIC vizsgálat alapján a WNT-aktivált betegek 5%-ában sem *CTNNB1*-mutáció, sem a 6-os kromoszóma monoszómiája nem fordult elő [34], ezért a csak e markerekre alapuló diagnosztika a WNT-MB páciensek 10–15%-át kihagyná [21]. A *CTNNB1* a WNT-jelátviteli útvonal fő effektora, mely további fehérjék kapcsolódását elősegítve indukálja a kromatin átrendeződését és a WNT-asszociált transzkripciót. A *CTNNB1*-mutációt gyakran kísérik kromatinátrendeződésben szerepet játszó gének (*CREBBP*, *TRRAP* és *MED13*), illetve az SWI/SNF nukleoszóma-remodeling komplex (*SMARCA4*, *ARID1A* és *ARID2*) génjeinek mutációi, mely feltételezi, hogy a WNT-MB kialakulásához a *CTNNB1*-mutáción kívül az aberráns kromatin-regulációra is szükség lehet. Ezen túlmenően, a WNT-aktivált MB-k több mint 33%-ában azonosíthatók az SWI/SNF-(SWItch/Sucrose Non-Fermentable) komplex génjeit érintő mutációk [19, 21, 32].

A β -katenin-mutáns WNT-MB-k felében kimutatható a *DDX3X* gén mutációja is, mely a splicing, mRNS-szállítás és a transláció folyamataiban játszik szerepet, és az SHH-aktivált és Group 3 alcsoportokban is gyakran megtalálható [32, 35]. A meglehetősen gyakori, WNT-útvonalban szerepet játszó *CSNK2B*- és a sejten belüli jelátvitelben részt vevő *EPHA7*-mutációk a klinikailag célozható gének közé tartoznak [21]. A *TP53* gén mutációja ugyancsak meglehetősen gyakori, azonban prognosztikus erővel WNT-MB esetében nem rendelkezik [19, 21].

Genetikai predispozíció

A 5-ös kromoszómán található *APC* gént érintő ritka csírasejtes mutációk a Turcot-szindróma részeként járulnak hozzá a familiáris WNT-MB kialakulásához. Az *APC*

közvetlenül gátolja a β -katenint, ezért az *APC* mutációi a WNT-jelátvitel aktivitásának fokozásához vezetnek [36]. Az *APC*-mutációkhoz kapcsolódó expressziós mintázat alapján a *CTNNB1*- és az *APC*-mutációk kölcsönösen kizárják egymást: több *CTNNB1* vad típust hordozó WNT-MB-vel diagnosztizált páciens bizonyult csírasejtes *APC*-mutáció hordozójának, ezért *CTNNB1*-mutáció és 6-os monoszómia hiányában, amennyiben a gyanú WNT-MB-t feltételez, a genetikai vizsgálat kiemelkedő fontosságú [21]. WNT-MB esetén sporadikusan előforduló csírasejtes mutációk érintetik az *ALK* tirozinkináz receptor gént [37]. A WNT-aktivált tumorokban előforduló leggyakoribb genetikai eltéréseket az 1. táblázat tartalmazza.

Kockázati csoportok WNT-aktivált MB esetében

Az első prospektív európai vizsgálat, mely alacsony rizikójú csoportba tartozó MB biomarkereit és kimenetét vizsgálta, igazolta a jó prognózist WNT-aktivált MB esetében, azonban itt 16 éves kor felett, illetve késleltetett radioterápia esetén nőtt a relapszus veszélye [38]. Egy génexpressziót és metilációs mintázatot integráló vizsgálat alapján a WNT-aktivált MB-k alapvetően két alcsoportba (α és β) sorolhatók. A WNT α elsősorban gyermekeket érint, ahol jellemző a 6-os monoszómia, míg a WNT β -ba főként felnőtt, diploid 6-os kromoszómával rendelkező betegek tartoznak. A két alcsoport túlélése hasonló, bár a felnőtt betegek esetében a prognózis rosszabb, valamint eltérő a jelátviteli utak aktivációja [22, 39].

Klinikai vizsgálatok

WNT-MB-vel diagnosztizált, alacsony rizikójú csoportba tartozó betegek esetében számos klinikai vizsgálat zajlik, mely tanulmányozza a csökkentett intenzitású radio-, ill. kemoterápia hatékonyságát a terápiával járó mellékhatások és szövődmények csökkentése érdekében [pl. NCT02066220, NCT01878617, NCT02212574 és NCT02724579 számú klinikai vizsgálatok, <https://clinicaltrials.gov/>]. A fázis II-es NCT01878617 vizsgálat a hagyományos alacsony és magas rizikó besorolás helyett négy kategóriát alkalmaz (alacsony, standard, közepes, magas), illetve figyelembe veszi a tumor molekuláris besorolását. A vizsgálat célja alacsony rizikójú WNT-aktivált páciensek esetében az agyat és gerincvelőt érintő csökkentett dózisú radioterápia, valamint csökkentett dózisú ciklofoszfamid adása a mellékhatások kiküszöbölése érdekében.

SHH-AKTIVÁLT MB

Az MB-vel diagnosztizált betegek közel 30%-át az SHH-aktivált alcsoportba tartozó betegek alkotják. A tumor gyakran a kisagy szemcsesejtjeinek prekursoraiból, illetve az agytörzs kohleáris magjaiból ered [40], ahol az SHH-jelátvitel folyamatos aktiválása fokozott sejtosztódást okoz. Ebben az alcsoportban a koreloszlás jellemzően bimodális: SHH-MB leginkább csecsemőkben és felnőttekben fordul elő, míg

1. TÁBLÁZAT. Leggyakoribb genetikai eltérések WNT-aktivált medulloblasztómákban [17, 19–21, 30, 31, 33, 34]

Betegek aránya (%)	Gén vagy kromoszóma	Gén előfordulása	Gén neve	Genetikai hiba
86%	CTNNB1	3p22.1	catenin beta 1	mutáció
83%	6			monoszómia
83%	6p			kromoszómavesztés
83%	6q			kromoszómavesztés
36%	DDX3X	Xp11.4	DEAD-box helicase 3, X-linked	mutáció
24%	19q			kromoszómanyerés
21%	19p			kromoszómanyerés
19%	SMARCA4	19p13.2	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4	mutáció
18%	CDH1	16q22.1	cadherin 1	mutáció
18%	CREBBP	16p13.3	fizzy and cell division cycle 20 related 1 CREB binding protein	mutáció
14%	CSNK2B	6p21.33	casein kinase 2 beta	mutáció
14%	KMT2D (MLL2)	12q13.12	lysine methyltransferase 2D	mutáció
14%	TP53	17p13.1	tumor protein p53	mutáció
11%	PIK3CA	3q26.32	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha	mutáció
9%	MED13	17q23.2	mediator complex subunit 13	mutáció
9%	TRRAP	7q22.1	transformation/transcription domain associated protein	mutáció
8%	APC	5q22.2	APC, WNT signaling pathway regulator	mutáció
8%	ARID1A	1p36.11	AT-rich interaction domain 1A	mutáció
8%	ARID2	12q12	AT-rich interaction domain 2	mutáció
8%	BAI3 (ADGRB3)	6q12-q13	adhesion G protein-coupled receptor B3	mutáció
8%	EPHA7	6q16.1	EPH receptor A7	mutáció
8%	SYNCRIP	6q14.3	synaptotagmin binding cytoplasmic RNA interacting protein	mutáció

A százalékarány az alcsoporton belüli értékre vonatkozik

gyermekekben viszonylag ritka [17]. A kora gyermekkori és felnőttkori megbetegedések molekulárisan és klinikai szempontból is eltérőek [41, 42]. A *TP53* génnek az SHH-MB ~21%-ában megtalálható mutációja prognózis szempontjából markáns csoportokat különít el: a vad típus felnőttek és csecsemők/ fiatal gyermekek körében gyakoribb, ahol a teljes túlélés eléri a 81%-ot. Ezzel szemben *TP53*-mutáció első sorban 5–18 év közötti gyermekekre jellemző, ahol a teljes túlélés csupán 41%. Az öt évnél idősebb gyermekek esetében a *TP53*-mutációval rendelkező tumor felelős a halálesetek kétharmadáért [43].

Szövettani szempontból az SHH-MB legtöbbször noduláris/dezmoplasztikus, de a klasszikus és LCA típus is előfordul, az utóbbi leginkább gyermekekben [5, 44]. A jó prognózissal társuló noduláris/dezmoplasztikus szövettani típus a radioterápia sikeres elhagyását eredményezheti csecsemők esetében [10, 45, 46]. Ilyen esetben a kezelés szisztémás és intraventrikuláris kemoterápiából áll (HIT-SKK'92 protokoll)

[12], illetve magas dózisú kemoterápia mellett autológ őssejtek transzplantációjával egészül ki (CCG-99703 protokoll) [47]. A CCG-99703 protokoll alapján alkalmazott szekvenciális nagy dózisú kemoterápia sikeresnek bizonyult klasszikus szövettani típusok esetében [48].

Molekuláris osztályozás

Bizonyított SHH-aktivált MB-ről akkor beszélhetünk, ha az alábbi vizsgálati módok közül legalább kettő pozitív eredményt ad: 1) IHC alapú GAB1-immunoreaktivitás; 2) SHH-jelátviteli útra specifikus mutáció; 3) SHH-aktivált MB-re jellemző metilációs mintázat; 4) SHH-aktivált MB-re jellemző gén-expressziós mintázat [24, 30]. Egy FFPE mintákra optimalizált NanoString-assay a *PDLIM3*, *EYA1*, *HHIP*, *ATOH1* és *SFRP1* gének expresszióját figyelembe véve azonosítja az SHH-aktivált MB-t [30]. Egy másik alternatív teszt a *BCHE*, *GLI1*, *ITIH2*, *MICAL1*, *PDLIM3*, *PTCH2*, *RAB33A* és *SFRP1* gének expresszióját veszi figyelembe [31]. Egy további, öt

gén [*GLI1*, *SPHK1*, *SHROOM2*, *PDLIM3* és *OTX2*] expresszióját felhasználó mintázat SHH-jelátviteli útvonalat érintő mutációk hiányában is képes azonosítani az SHH-MB-t [49].

Genetikai predispozíció

A kóros csírasejtes mutációk jelenléte SHH-aktivált MB-ben kifejezetten magas, eléri a 14–20%-ot. Ezek nagy része a családi anamnézis, illetve kórisme alapján rejtve maradna, azonban befolyásolják a progressziómentes és teljes túlélést [50]. Az SHH-jelátvitelben részt vevő *PTCH1* és *SUFU* gének csírasejtes mutációihoz köthető a Gorlin-szindróma, melynek előfordulása SHH-aktivált MB-vel diagnosztizált csecsemők (medián életkor 2 év) körében 21%-os. A *TP53* gén csíravonalban bekövetkező mutációja okozza a többszörös daganatokra predisponáló Li-Fraumeni-szindrómát, mely gyermekek körében a leggyakoribb (medián életkor 9,8 év), és kifejezetten rossz prognózissal társul (5 éves túlélés 27,5%) [50, 51]. A Li-Fraumeni-szindrómához köthető SHH-aktivált medulloblasztómákon belüli mutációk száma kiemelkedően magas [20]. A *TP53* sokrétű funkciói, melyet a DNS javításában, a genomintegritás fenntartásában és a programozott sejthalál beindításában tölt be, felelősek az e betegeket érő radioterápiás kezelést követő tumorképződés-veszély növekedéséért [52]. A radioterápia fokozza továbbá a másodlagos, elsősorban bőrön kialakuló daganatok veszélyét Gorlin-szindróma (csírasejtes *PTCH1*-mutáció) esetében is [53].

Mutációs mintázat

Az SHH-aktivált tumorok 95%-ában legalább egy „oki” („driver”) mutáció azonosítható, azonban a mutációs mintázat heterogén [21, 44]. Az aktiváló mutációk főként az SHH-jelátviteli útvonalat érintik [44], de kanonikus SHH-jelátvitelt nem érintő mutációk is előfordulnak: ilyen például az epigenetikai regulációban részt vevő *IDH1* mutációja [21].

Aktiváló mutációk leggyakrabban a *PTCH1* (~43%), a *SUFU* (~10%) és az *SMO* (~9%) géneket érintik, melyek előfordulása korfüggő és kölcsönösen kizárólagos [20, 21, 32, 44]. A *PTCH1* gén mutációi minden korcsoportban nagyjából azonos mértékben fordulnak elő, míg *SMO*-mutációk elsősorban a felnőttekben, a *SUFU*-mutációk pedig csecsemőkben (0–4 éves korig) gyakoriak [44]. A páciensek jelentős hányadában azonban nem e gének, hanem alternatív mechanizmusok felelősek az SHH-útvonal aktiválásáért [33]. Az összes MB közül a *TP53*-mutációt hordozó tumorok rendelkeznek a legmagasabb mutációs rátával, mely gyakran együtt jár a 17p veszteséssel [54]. Gyermekek esetében a *TP53*- és *PTCH1*-mutációk kölcsönösen kizárják egymást, azonban a *TP53*-mutáció gyakran *GLI2* és *MYCN* sokszorozódásával jár együtt, melyek a transzkripció fontos regulátorai [21].

SHH-MB esetében gyakoriak a kromatin modulációjában szerepet játszó géneket érintő mutációk: ilyenek a csecsemők és felnőttek esetében viszonylag gyakran előforduló *KMT2D* és *KMT2C* metiltranszferáz gének mutációi, illetve a hiszton-acetiltranszferáz (HAT) komplex regulációjában

szerepet játszó géneket [*CREBBP*, *KAT6B*, *EP300*, *BRPF1* és *KANSL1*] érintő változások [21]. Gyakran érintik mutációk a magi receptor ko-represszor komplexben részt vevő géneket [*BCOR*, *GPS2*, *LDB1*, *GABRG1* és *NCOR2*] [19, 32].

Számos mutáció specifikus a felnőttpopulációra. Ilyenek például a *BRPF1/3* géneket érintő változások az *SMO*-mutáns, valamint a *CREBBP*- és *KDM3B*-mutációk a *PTCH1*-mutáns betegekben [44]. A felnőtt betegek 54%-a és a legifjabb betegek 7%-a hordoz *DDX3X*-mutációt, mely az RNS-metabolizmusban játszik szerepet [44]. Ugyancsak a felnőtt betegek 83%-ára jellemző a telomerázaktivitásért felelős *TERT* gén mutációja [55], míg e korcsoport 30%-ában a rossz prognózissal társuló, PI3K/AKT/mTOR jelátviteli útvonalat aktiváló mutációk is megtalálhatók [44]. Az SHH-aktivált tumorokban előforduló leggyakoribb genetikai aberrációkat a 2. táblázat foglalja össze.

SHH-aktivált MB kockázati csoportba való sorolása

A metasztázisok, *TP53*-mutáció és *MYCN*-sokszorozódás jelenléte alapján a jelenlegi ajánlás három SHH-aktivált rizikó-kategóriát különít el. A standard rizikójú csoportba sorolhatók azok, akikben nincs áttét, *TP53*-mutáció vagy *MYCN*-sokszorozódás. A magas rizikójú csoportba az áttétes és/vagy *MYCN*-sokszorozódással diagnosztizált betegek tartoznak, míg a szomatikus vagy csírasejtes *TP53*-mutációt hordozók alkotják a nagyon magas rizikójú csoportot [24]. A pediátriai populáción belül prognosztikus szereppel rendelkezik a *GLI2*-sokszorozódás, illetve az LCA szövettani típus, azonban ezek előfordulása felnőttkori tumorokban rendkívül ritka. Egy alternatív, nagy léptékű vizsgálat alapján az alacsony és magas rizikójú csoportokat a *GLI2* sokszorozódása, 14q elvesztése, illetve a leptomeningeális terjedés különíti el leginkább [16].

Metilációs és expressziós adatok integrációját követően a szerzők négy altípust különítettek el: a legrosszabb prognózissal társuló SHH α 3–16 éves gyermekekre jellemző, ahol a *TP53*-mutáció, *MYCN*-, *YAP1*- vagy *GLI2*-sokszorozódások gyakoriak; a *TP53*-mutáció jelenléte csupán ebben a kategóriában bír prognosztikus szereppel. Az SHH γ altípust az alacsony rizikóval és MBEN szövettani típussal rendelkező csecsemők alkotják. Az SHH β ugyancsak csecsemőkre jellemző, de az áttétek jelenléte, illetve a *PTEN* elvesztése gyakori ebben a csoportban. Az SHH δ csoport főként *TERT*-mutációval diagnosztizált, jó prognózissal felépült betegekből áll [22]. Egy metilációalapú csoportosítás SHH-val diagnosztizált csecsemőkben két nagyon elkülönülő csoportot eredményezett. Az iSHH-I-altípust a *SUFU* gént érintő változások, a 2-es kromoszóma nyérése, illetve 27,8% 5 éves progressziómentes túlélés jellemezte, ezzel szemben az iSHH-II-altípusban főként *SMO*-mutációk és kromoszóma 9q törlődések azonosíthatók, mely 75,4%-os túléléssel társult. A jó prognózis felveti a radioterápia elhagyásának lehetőségét ebben a csoportban [56]. Az iSHH-I és iSHH-II típusok nagy valószínűséggel megfelelnek a korábbiakban leírt SHH β és SHH γ altípusoknak.

2. TÁBLÁZAT. Leggyakoribb genetikai eltérések SHH-aktivált medulloblasztómákban (17, 19–21, 30, 31, 33, 34, 49)

Betegek aránya (%)	Gén vagy kromoszóma	Gén előfordulása	Gén neve	Genetikai hiba	Korcsoport
49%	9q			főként kromoszóma-vesztés	csecsemő
43%	PTCH1	9q22.32	patched 1	mutáció	minden korosztály
39%	TERT	5p15.33	telomerase reverse transcriptase	mutáció	felnőtt
33%	10q			kromoszómavesztés	gyermek
24%	9p			kromoszómayerés vagy -vesztés	gyermek
21%	DDX3X	Xp11.4	DEAD-box helicase 3, X-linked	mutáció	főként felnőtt
19%	3q			kromoszómayerés vagy -vesztés	
16%	17p			kromoszómavesztés	gyermek
15%	GABRG1	4p12	gamma-aminobutyric acid type A receptor gamma1 subunit	mutáció	
13%	TP53	17p13.1	tumor protein p53	mutáció	gyermek
13%	KMT2D	12q13.12	lysine methyltransferase 2D	mutáció	minden korosztály
13%	3p			kromoszómavesztés	
10%	SUFU	10q24.32	SUFU negative regulator of hedgehog signaling	mutáció	csecsemő
10%	CREBBP	16p13.3	CREB binding protein	mutáció	főként felnőtt
9%	SMO	7q32.1	smoothened, frizzled class receptor	mutáció	felnőtt
9%	GLI2	2q14.2	GLI family zinc finger 2	sokszorozódás	gyermek
8%	TCF4	18q21.2	transcription factor 4	mutáció	főként felnőtt
7%	PTEN	10q23.31	phosphatase and tensin homolog	mutáció	főként felnőtt
7%	KMT2C	7q36.1	lysine methyltransferase 2C	mutáció	minden korosztály
7%	FBXW7	4q31.3	F-box and WD repeat domain containing 7	mutáció	főként felnőtt
7%	PIK3CA	3q26.32	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha	mutáció	
7%	SMARCA4	19p13.2	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4	mutáció	
7%	MYCN	2p24.3	MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor	sokszorozódás	gyermek
6%	GSE1	16q24.1	Gse1 coiled-coil protein	mutáció	főként felnőtt
5%	BCOR	Xp11.4	BCL6 corepressor	mutáció	minden korosztály
5%	PRKAR1A	17q24.2	protein kinase cAMP-dependent type I regulatory subunit alpha	mutáció	felnőtt
4%	IDH1	2q34	isocitrate dehydrogenase [NADP(+)] 1, cytosolic	mutáció	felnőtt
3%	CCND2	12p13.32	cyclin D2	sokszorozódás	
2%	IGF1R	15q26.3	insulin like growth factor 1 receptor	sokszorozódás	
2%	PPM1D	17q23.3	protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent 1D	sokszorozódás	
2%	ACVR2B	3p22.2	activin A receptor type 2B	sokszorozódás	
2%	IRS2	13q34	insulin receptor substrate 2	sokszorozódás	
2%	MDM4	1q32.1	MDM4, p53 regulator	sokszorozódás	
2%	PIK3C2B	1q32.1	phosphatidylinositol-4-phosphate 3-kinase catalytic subunit type 2 beta	sokszorozódás	

2. TÁBLÁZAT. Leggyakoribb genetikai eltérések SHH-aktivált medulloblasztómákban (17, 19–21, 30, 31, 33, 34, 49) (folytatás)

Betegek aránya (%)	Gén vagy kromoszóma	Gén előfordulása	Gén neve	Genetikai hiba	Korcsoport
2%	CDK6	7q21.2	cyclin dependent kinase 6	sokszorozódás	
2%	IAPP	12p12.1	islet amyloid polypeptide	sokszorozódás	
2%	YAP1	11q22.1	Yes associated protein 1	sokszorozódás	
2%	PDGFRA	4q12	platelet derived growth factor receptor alpha	sokszorozódás	
2%	CDKN2A/B	9p21.3	cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B	homozigóta törlődés	
	ATOH1	4q22.2	atonal bHLH transcription factor 1	felülexpresszió	
	PTCH2	1p34.1	patched 2	felülexpresszió	
	SFRP1	8p11.21	secreted frizzled related protein 1	felülexpresszió	
	HHIP	4q31.21	hedgehog interacting protein	felülexpresszió	
	MYCN	2p24.3	MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor	felülexpresszió	
	GLI1	12q13.3	GLI family zinc finger 1	felülexpresszió	

A százalékarány az alcsoporton belüli értékekre vonatkozik

Egy további, metilációs mintázat alapján kidolgozott csoportosítás a gyermekkori SHH-aktivált tumorokat életkor alapján osztotta fel, ahol a *MYCN*-sokszorozódás, LCA szövettani típus, nem teljes reszekció és áttétes megbetegedés jellemezte a nagyon magas kockázatú csoportba tartozó gyermekeket (életkor >4,3 év) [23]. Hatékony csoportosításra alkalmas biomarkerek végleges azonosítására, illetve biomarker-alapú terápiás megközelítés kidolgozására azonban prospektív klinikai vizsgálatokra van szükség.

Potenciális terápiás megközelítések: SMO-gátlók

A *smoothed (SMO)* gén potenciális gátlószerei megakadályozzák a *SUFU* aktiválását, így a GLI proteinek sejtmagba történő transzlokációját. Az SMO-inhibitor szonidegib (LDE-225), illetve vizsmodegib (GDC-0449) klinikai vizsgálata jelenleg is folyik (pl. NCT01878617) [57, 58]; e szerek különösen felnőtt populációban hatékonyak recidíva esetén [58, 59]. A felnőtt SHH-MB betegek 80%-ában azonosítható a *PTCH1* vagy *SMO* gének aktiváló mutációja, különösen alkalmassá téve e betegeket SMO-gátlók alkalmazására. Azonban csecsemők és gyermekek esetében a mutációk főként az SMO-jelátvitel alatt fordulnak elő, ezért itt gyakran a gátlószerekkel szembeni rezisztencia tapasztalható [44]. Az SMO-inhibitorok a főként a gyermekekben előforduló *GLI2*- és *MYCN*-sokszorozódás esetén sem hatékonyak [26, 44, 60]. Ugyancsak problémát jelent a *de novo* rezisztencia kialakulása, mely további *SMO*-mutációkkal (pl. D473H vagy E518) függ össze, illetve melyet a downstream jelátvitel módosulásai is okozhatnak [59, 60]. Pédiátriai betegekből az SMO-gátlók használata komoly, a csontok és fogak fejlődését érintő mellékhatások is korlátozzák [61], ami kiemeli az új terápiás megközelítések szükségességét. Előkéísérletek zajlanak itakonazolal, mely hatékonyan gátolja az SMO aktiválását, beleértve az egyes rezisztenciáért felelős mutációkat

is, vagy arzén-trioxiddal, mely megakadályozza a *GLI2* ciliáris akkumulációját. E gyógyszerek, illetve kombinációjuk gátolja az *in vitro* sejtnövekedést, illetve a tumorok növekedését vad típusú és *SMO*-mutációt hordozó egérmodellek esetében is [62].

Egyéb terápiás megközelítések SHH-MB kezelésére

A koleszterin-bioszintézis ígéretes célpontot nyújthat egyes SHH-aktivált MB altípusok esetében, azonban klinikai alkalmazása egyelőre távoli [63]. A *GLI1* és *GLI2* transzkripciós faktorok sokszorozódása agresszívebb betegséggel társul [26, 64]. A *BRD4* és *BET* bromodómén fehérjék a *GLI1*- és *GLI2*-transzkripció kritikus szabályozói, mely az SMO- és *SUFU*-jelátvitelhez képest „downstream” fejtik ki hatásukat. A *JQ1* *BET* bromodómén-gátlószert, melynek a célpontja (*BRD4*) csökkenti a tumorsejtek túlélését *in vitro* és *in vivo* egérmodellekben [65].

A *CD15*-pozitivitás rossz prognózissal társuló marker. A sejtciklus G2/M fázisának szabályozásában szerepet játszó Aurora-kináz (*AURK*) vagy Polo-like kináz (*PLK*) gátlása csökkenti a tumorsejtek proliferációját *in vitro* és a tumornövekedést *in vivo*, új megközelítést kínálva a *CD15*+ SHH-MB-k kezelésére [66].

Az aberráns *MET*-jelátvitel több szolid tumor esetében is szerepet játszik az áttétképzésben, és aktivitása primer SHH-aktivált MB-ben fokozott [67]. A *MET*-gátló foretinib apoptózist indukál, illetve gátolja a migrációt és inváziót SHH-MB sejtvonalakban, míg xenograftmodellekben tumorregressziót vált ki és megakadályozza a leptomeningális áttétek képződését [68].

Az összejtmakerek magasabb kifejeződése rossz prognózissal társul számtalan tumoros megbetegedés esetében [69, 70]. A nyugalmi állapotban levő, terápiával szemben rezisztens sejtek lehetnek felelősek a relapszus kialakulásáért. Ilyenek például a magas *SOX2*-immunreaktivitást

mutató sejtek, melyek jelenléte rosszabb túléléssel társul SHH-aktivált betegek esetében. Az SHH-aktivált MB alig 5%-át alkotó SOX2 őssejtmarkert kifejező sejtek lehetnek felelősek a tumor növekedéséért antimitotikus terápiát és SMO-gátlást követően [71]. A SOX2+ sejteket gátló mitramicin alkalmazása csökkentette humán SHH-MB sejtvonalak proliferációját, illetve a szubkután allograftok növekedését [71].

NEM-WNT/NEM-SHH ALCSOPORT: GROUP 3 ÉS GROUP 4 MEDULLOBLASZTÓMÁK

A Group 3 és Group 4 alcsoportba tartozó tumorok sokkal hasonlóbba egymáshoz, mint a jobban elkülönülő WNT- és SHH-aktivált tumorokhoz, ennek megfelelően az átdolgozott 2016-os WHO-klasszifikációban ideiglenes nem-WNT/nem-SHH csoportként szerepelnek [15]. Bár e tumorok demográfiai szempontból átfednek, molekuláris és klinikai szempontból heterogén, nagyon különböző kimenettel rendelkező állományt alkotnak [26, 72, 73]. Az MB-megbetegedések több mint kétharmadát magába foglaló csoport kezelése a metasztatikus nagy arányának és a legkevésbé feltárt patogenezisnek köszönhetően valódi kihívást jelent.

Molekuláris osztályozás

A Group 3 és Group 4 MB azonosítása metilációs vagy génexpressziós profil alapján történik [24], mely a teljes genomot felölelő génexpresszió vagy célzott génpanelek vizsgálatán alapul. Erre alkalmas például a NanoString 22 génes panelje, mely a Group 3 MB esetében az azonosítást az *IMPG2*, *GABRA5*, *EGFL11*, *NRL*, *MAB21 L2* és *NPR3* gének kifejeződése alapján, míg Group 4 MB esetében a *KCNA1*, *EOMES*, *KHDRBS2*, *RBM24*, *UNC5D* és *OAS1* gének expresszióját figyelembe véve végzi el [30]. A metilációs és expressziós profil alapú azonosítás napi klinikai alkalmazása azonban egyelőre kihívást jelent.

Továbbá egyes újabb tanulmányok alapján a páciensek diverzitását a jelenlegi besorolás nem tükrözi teljes mértékben. Metilációs és génexpressziós adatok kombinációját alapul véve a Group 3 és Group 4 páciensek 3%-a nem került egyértelmű besorolásra [22]. Egy metilációs adatokat felhasználó vizsgálat a két alcsoport kombinációja esetén a jelenlegi kockázati besorolásnál robusztusabb modellt állított fel [23]. Génexpresszió-alapú klaszterezés szintén azonosított kevert profillal rendelkező nem-WNT/nem-SHH-tumorokat [26, 74]. Sejtvonalak esetében is megjelenik a nem egyértelmű kategorizálás: a D283 sejtvonal a múltban a Group 3 [75] és Group 4 [76] alcsoportban is szerepelt, azonban végezetül egy köztes kategóriába került besorolásra [77]. A jelenlegi besorolás pontosítása a páciensek kezelése és klinikai vizsgálatokban való részvétele szempontjából kiemelkedő fontosságú.

Group 3 MB

Az összes MB 25%-át alkotó Group 3 elsősorban csecsemőkben és gyermekekben fordul elő, míg felnőttekben szinte egyáltalán nem, ezért ez utóbbiak esetében csupán 3 alcsoportról

beszélhetünk. A legtöbb Group 3 diagnózis 3–5 éves kor között történik, és előfordulása fiúkban 2:1 arányban gyakoribb [17, 42, 79]. Erre az alcsoportra jellemző a legrosszabb prognózis: gyermekek esetében az 5 éves túlélés 58%, míg csecsemőknél ez csupán 45% [6, 72, 79], mely a számtalan kedvezőtlen faktor összeadódásának az eredménye. A kilátásokat rontja a páciensek fiatal kora, az áttétek megjelenése, az LCA szövettani típus és a *MYC* gén viszonylag gyakori sokszorozódása. A Group 3 MB általában kis tumor formájában a negyedik agykamrából ered, és jellemző a korai áttétképzés [80]. A recidíva nem az eredeti tumor helyén jelenik meg, hanem gyakran metasztatikus formájában [81]. Nagy valószínűség szerint a Group 3 további altípusokra bontható, melyek közül a *MYC*-amplifikált tumort hordozó betegek túlélése radikálisan alacsony (5 éves túlélés 20%) [26, 82]. Célzott terápiás megközelítések nem állnak rendelkezésre, ehhez a tumorigenezis mechanizmusainak pontosabb feltárására lesz szükség.

Molekuláris biológia

A Group 3 és Group 4 MB esetében gyakran előforduló tetraploiditás eredménye a kópiaszám növekedések megnövekedett gyakorisága [20]. A szomatikus *MYC*- (17% a Group 3 alcsoportban) és *MYCN*- (6% a Group 4 alcsoportban) sokszorozódások a leggyakrabban megfigyelhető „driver” események [34]: szignifikáns összefüggés tapasztalható a magas *MYC*-expressziós szint és a rossz prognózis között [26, 83]. A Group 3 MB több mint felében feltételezhető, hogy széles körű kromoszómaeltérések felelősek a tumor kialakulásáért és fejlődéséért [19, 79]. Egy metaanalízis alapján a Group 3 minták 55%-ában azonosítottak 17p-vesztést, 58%-ban 17q-nyerést, valamint gyakran fordult elő a 16q, 10q, 9q vesztese, illetve a 7-es kromoszóma és 1q nyérése is [6].

Egy nagy mintaszámra alapuló vizsgálat a Group 3 és Group 4 MB több mint kétharmadában azonosította a *GFI1*/*GFI1B* gének aktiválását [21], azonban ennek prognosztikus jelentősége egyelőre nem tisztázott [84]. Kölcsönösen kizárja egymást a *MYC* és *OTX* gének sokszorozódása; ez utóbbi a TGFB-jelátvitelben játszik szerepet [34]. Hozzávetőlegesen a Group 3 tumorok 20%-ában érinti kópiaszám-változás a TGFB-jelátvitel gátlásában (*CD109*, *FKBP1A*, *SNX6*), illetve regulációjában (*ACVR2A*, *ACVR2B*, *TGFBR1*) részt vevő géneket, ezért ez az útvonal lehetséges terápiás célpontot szolgáltat (21, 34), akárcsak a Notch-jelátvitelben részt vevő gének (21). A *SMARCA4* gén mutációja, melynek előfordulása ~9%, a leggyakoribb, Group 3 tumorokban található mutáció [20, 21]. A Group 3 tumorokban előforduló leggyakoribb genetikai hibák listája a 3. táblázatban található.

Group 3 MB potenciális kockázati besorolása

A jelenlegi ajánlás alapján a standard rizikójú csoportba tartoznak a nem áttétes és *MYC*-sokszorozódást nem hordozó Group 3 páciensek. Áttét jelenléte esetén a beteg a nagyon magas kockázati csoportba kerül [24]. A nem áttétes, de *MYC*-amplifikált, LCA hisztológiával rendelkező vagy a 17-es

3. TÁBLÁZAT. Leggyakoribb genetikai eltérések nem-WNT/nem-SHH csoportba tartozó Group 3 medulloblasztómákban (17, 19–21, 30, 33, 34)

Betegek aránya (%)	Gén vagy kromoszóma	Gén előfordulása	Gén neve	Genetikai hiba
58%	17q			főként kromoszómanyerés
55%	17p			főként kromoszómavesztés
55%	8q			kromoszómanyerés vagy -vesztés
51%	8p			kromoszómanyerés vagy -vesztés
48%	7q			főként kromoszómanyerés
43%	10q			főként kromoszómavesztés
42%	16q			főként kromoszómavesztés
41%	1q			főként kromoszómanyerés
39%	7p			főként kromoszómanyerés
38%	13q			kromoszómanyerés vagy -vesztés
34%	11q			főként kromoszómavesztés
32%	11p			főként kromoszómavesztés
31%	5q			főként kromoszómanyerés
30%	5p			főként kromoszómanyerés
21%	X			kromoszómavesztés
17%	MYC	8q24.21	MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor	sokszorozódás, felülexpresszió
12%	PVT1	8q24.21	Pvt1 oncogene [non-protein coding]	sokszorozódás
11%	GFI1B	9q34.13	growth factor independent 1B transcriptional repressor	felülexpresszió, sokszorozódás, törlődés
9%	SMARCA4	19p13.2	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4	mutáció
6%	KBTD4	11p11.2	kelch repeat and BTB domain containing 4	mutáció
6%	SHPRH	6q24.3	SNF2 histone linker PHD RING helicase	sokszorozódás
5%	CD109	6q13	CD109 molecule	törlődés
5%	CTDNEP1	17p13.1	CTD nuclear envelope phosphatase 1	mutáció
5%	KMT2D	12q13.12	lysine methyltransferase 2D	mutáció
5%	KDM7A	7q34	lysine demethylase 7A	mutáció
5%	CHD7	8q12.2	chromodomain helicase DNA binding protein 7	mutáció
5%	DDX3X	Xp11.4	DEAD-box helicase 3, X-linked	mutáció
5%	KDM3A	2p11.2	lysine demethylase 3A	mutáció
5%	KDM4C	9p24.1	lysine demethylase 4C	mutáció
5%	KDM5B	1q32.1	lysine demethylase 5B	mutáció
5%	KDM6A	Xp11.3	lysine demethylase 6A	mutáció
5%	MYCN	2p24.3	MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor	sokszorozódás
5%	CREBBP	16p13.3	CREB binding protein	sokszorozódás
5%	DDX31	9q34.13	DEAD-box helicase 31	sokszorozódás
4%	ESRRG	1q41	estrogen related receptor gamma	sokszorozódás
4%	SNX6	14q13.1	sorting nexin 6	törlődés
4%	GFI1	1p22.1	growth factor independent 1 transcriptional repressor	felülexpresszió, sokszorozódás
3%	OTX2	14q22.3	orthodenticle homeobox 2	sokszorozódás, felülexpresszió

3. TÁBLÁZAT. Leggyakoribb genetikai eltérések nem-WNT/nem-SHH csoportba tartozó Group 3 medulloblasztómákban (17, 19–21, 30, 33, 34) (folytatás)

Betegek aránya (%)	Gén vagy kromoszóma	Gén előfordulása	Gén neve	Genetikai hiba
3%	FKBP1A	20p13	FK506 binding protein 1A	törlődés
3%	CDK6	7q21.2	cyclin dependent kinase 6	sokszorozódás
2%	ACVR2A	2q22.3-q23.1	activin A receptor type 2A	sokszorozódás
2%	TGFBR1	9q22.33	transforming growth factor beta receptor 1	sokszorozódás
2%	BRCA2	13q13.1	BRCA2, DNA repair associated	mutáció

A százalékarány az alcsoporton belüli értékre vonatkozik

izokromoszómát (i17q, amikor a kromoszóma két karja szimmetrikus) tartalmazó Group 3 tumorok kockázati besorolása további vizsgálatokat igényel [85].

Betegpopulációtól és statisztikai módszertől függően különböző altípus szerinti besorolások is léteznek. Egy metilációs mintázaton alapuló tanulmány szerint a Group 3 és Group 4 tumorok hasonló biológiai profilja alapján történő összevonás jobb kockázati besorolást eredményez, mint az ezeket külön kezelő korábbi modellek. A tanulmány a 13-as kromoszóma vesztését új prognosztikus markerként mutatja be. Az algoritmus a gyermekeket alacsony, illetve magas rizikójú kategóriákba osztotta: Group 3 diagnózis esetén a 10 éves túlélés 22% a magas, és 69% az alacsony kockázatú csoportban; Group 4 esetén ez 36% és 72% [23]. Metilációs és génexpressziós vizsgálatok integrációja alapján azonban három altípus is elkülöníthető, ahol a Group 3a páciensekre jellemző a gyakori áttét, a Group 3B betegekben gyakori a *GFI1* és *GFI1B* onkogének aktivációja, az *OTX2*-sokszorozódás és a *DDX31*-törlődés, míg a legrosszabb túlélés a *MYC*-sokszorozódást hordozó Group 3γ altípusban fordul elő [22].

Group 4 MB

A betegek ~40%-át alkotó Group 4 MB alcsoport patogeneze ismert a legkevésbé [6, 86]. A gyermekkori esetek 45%-a és a felnőtt MB-betegek 25%-a tartozik ide, illetve kis számban csecsemők körében is előfordul, és minden életkor esetében háromszor gyakrabban érinti a fiúkat [6, 86]. Az 5 éves túlélés standard terápia esetén eléri a 80%-ot [18], azonban azon nem áttétes betegek esetében, ahol hiányzik a 11-es kromoszóma, az 5 éves túlélés meghaladhatja a 90%-ot [85]. A páciensek 30–40%-a metasztatikus megbetegedéssel diagnosztizált, és magas kockázati csoportnak megfelelő kezelést kap az LCA szövettani típussal rendelkező betegekkel egyetemben, e páciensek 5 éves túlélése 60% körül alakul [6, 16, 85].

Molekuláris biológia

A Group 3 tumorokhoz hasonlóan a szomatikus mutációk ritkák, azonban a kromoszómahibák gyakoriak. A tetraploiditás aránya 40%, de prognosztikus jelentősége nem tisztázott [20]. A betegek 80%-ában megtalálható a két 17q-karral rendelkező 17q izokromoszóma, ami itt nem társul rossz

kimenettel. Szintén gyakori a 7-es kromoszóma nyérése [47%], a 8p, 10q vesztése, illetve a 11p és 18q kromoszómakarok hibái. A lányok 80%-ában az egyik X kromoszóma teljes mértékben hiányzik [6, 17, 26, 87]. Leggyakoribb a Parkinson-kór kialakulásában szerepet játszó *SNCAIP* gén kópiaszám-növekedése (~10%), melynek előfordulása a *MYCN*- és *CDK6*-sokszorozódások (5–10%) jelenlétével kölcsönösen kizárólagos [26, 34]. Az SHH-aktivált tumoroktól eltérően a *MYCN* sokszorozódása a Group 4 alcsoportban nem jár rossz kimenettel [16, 88]. Kópiaszám-változás érintheti az NF-κB-jelátvitel regulátorait; ilyen például az *NFKBIA* and *USP4* gének törlődése, melyek potenciális terápiás célpontot jelenthetnek Group 4 tumorok esetében [34].

Group 4 MB-re jellemző a kromatinmódosításban szerepet játszó géneket érintő kópiaszám-változás; ilyen például a hiszton-lizin-demetiláz *KDM6A* gén homológ elvesztése [34]. A leggyakoribb szomatikus mutációk ugyancsak a *KDM6A*-t (12%), illetve a KDM-családba tartozó egyéb géneket érintik [19, 20, 32, 79]. A *KDM6A* előszeretettel demetilálja a H3K27me3-t [89], míg az *EZH2* gén elősegíti a H3 hiszton Lys-27 trimetilációját, vagyis hozzájárul a H3K27me3 kialakításához. Az *EZH2* sokszorozódása vagy felülexpresszálódása is viszonylag gyakori Group 3 és Group 4 tumorok esetében, mely *KDM6A*-mutációval kölcsönösen kizárólagos. A meglehetősen gyakori *CHD7*- és *ZMYM3*-mutációk a H3K4me3 regulációjában vesznek részt, valamint gyakori az *OTX2* sokszorozódása [21]. A kromatinátrendezésben szerepet játszó gének, mint például a *KDM6A* és *ZMYM3* az X kromoszómán található, ami megmagyarázza a Group 4 tumorok magasabb arányát fiúk esetében [32]. A Group 4 tumorokban előforduló leggyakoribb genetikai aberrációkat a 4. táblázatban foglaltuk össze.

Group 4 MB potenciális kockázati besorolása

A jelenlegi besorolás alapján a 11-es kromoszóma vesztésével vagy 17-es kromoszóma nyéréssel rendelkező Group 4 tumorok esetében a betegség kimenete kiváló [16], míg a 11-es kromoszóma jelenléte esetében a páciens a standard kockázati csoportba kerül. A metasztatikus betegek a magas kockázatú csoportba tartoznak, míg az LCA szövettani típus jelentőségének meghatározása további vizsgálatokat igényel.

4. TÁBLÁZAT. Leggyakoribb genetikai hibák nem-WNT/nem-SHH csoportba tartozó Group 4 medulloblasztómákban (17, 19–21, 30, 33, 34)

Betegek aránya [%]	Gén vagy kromoszóma	Gén előfordulása	Gén neve	Genetikai hiba
86%	17q			főként kromoszómanyerés
79%	17p			főként kromoszómavesztés
54%	7q			főként kromoszómanyerés
50%	8p			kromoszómavesztés
43%	7p			főként kromoszómanyerés
43%	8q			kromoszómavesztés
32%	11p			kromoszómavesztés
28%	11q			főként kromoszómavesztés
21%	X			kromoszómavesztés
17%	PRDM6	5q23.2	PR/SET domain 6	sokszorozódás, felülexpresszió
10%	SNCAIP	5q23.2	synuclein alpha interacting protein	tandem kettőződés
9%	GFI1B	9q34.13	growth factor independent 1B transcriptional repressor	sokszorozódás, felülexpresszió, törlődés
8%	DDX31	9q34.13	DEAD-box helicase 31	törlődés
8%	MYC	8q24.21	MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor	sokszorozódás
8%	CHD7	8q12.2	chromodomain helicase DNA binding protein 7	mutáció
8%	DDX31	9q34.13	DEAD-box helicase 31	mutáció
7%	KDM6A	Xp11.3	lysine demethylase 6A	mutáció
6%	KBTBD4	11p11.2	kelch repeat and BTB domain containing 4	mutáció
6%	KMT2C	7q36.1	lysine methyltransferase 2C	mutáció
6%	ZMYM3	Xq13.1	zinc finger MYM-type containing 3	mutáció
6%	OTX2	14q22.3	orthodenticle homeobox 2	sokszorozódás
6%	MYCN	2p24.3	MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor	sokszorozódás
5%	KDM4C	9p24.1	lysine demethylase 4C	mutáció
4%	ZIC1	3q24	Zic family member 1	mutáció
4%	CDK6	7q21.2	cyclin dependent kinase 6	sokszorozódás
3%	FLG	1q21.3	filaggrin	mutáció
3%	KMT2D	12q13.12	lysine methyltransferase 2D	mutáció
3%	TBR1	2q24.2	T-box, brain 1	mutáció
3%	TERT	5p15.33	telomerase reverse transcriptase	mutáció
3%	GFI1	1p22.1	growth factor independent 1 transcriptional repressor	sokszorozódás, felülexpresszió
3%	CCND2	12p13.32	cyclin D2	sokszorozódás
3%	CTNNB1	3p22.1	catenin beta 1	sokszorozódás
3%	CTDNBP1	17p13.1	CTD nuclear envelope phosphatase 1	mutáció
3%	KDM1A	1p36.12	lysine demethylase 1A	mutáció
3%	KDM5A	12p13.33	lysine demethylase 5A	mutáció
3%	PIK3CA	3q26.32	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha	mutáció
2%	ATM	11q22.3	ATM serine/threonine kinase	mutáció
2%	BRCA2	13q13.1	BRCA2, DNA repair associated	mutáció

4. TÁBLÁZAT. Leggyakoribb genetikai hibák nem-WNT/nem-SHH csoportba tartozó Group 4 medulloblasztómákban (17, 19–21, 30, 33, 34) (folytatás)

Betegek aránya (%)	Gén vagy kromoszóma	Gén előfordulása	Gén neve	Genetikai hiba
2%	FAT1	4q35.2	FAT atypical cadherin 1	mutáció
2%	MED12	Xq13.1	mediator complex subunit 12	mutáció
2%	SMARCA4	19p13.2	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4	mutáció
2%	ACVR2B	3p22.2	activin A receptor type 2B	sokszorozódás
2%	SEMA3D	7q21.11	semaphorin 3D	sokszorozódás

A százalékarány az alcsoporton belüli értékekre vonatkozik

nyel [85]. Az expressziós és metilációs mintázat integrációja alapján történő osztályozás három alcsoportot eredményez, azonban ezek nem különböznek az áttétek arányában, illetve a túlélésben sem. A Group 4a altípusra a *MYCN*-sokszorozódások jellemzők, a Group 4B altípusra az *SNCAIP* gén kettőződése, míg a Group 4y esetében főként *CDK6*-sokszorozódások fordulnak elő [22].

Metasztatikus nem-WNT/nem-SHH medulloblasztómák

A Group 3 esetek 45%-a, míg a Group 4 betegek 30–40%-a áttétes a diagnózis időpontjában, gyakran távoli áttétek formájában [81]. A disszemináció a páciensek felében a központi idegrendszerre lokalizált [90]. Az áttéttel rendelkező betegek intenzív terápiás kezelésben részesülnek, azonban terápiától függetlenül gyakori a relapszus. *MYC*- vagy *MYCN*-amplifikált Group 3 esetében a prognózis kifejezetten rossz, azonban nem minden metastatikus Group 3 páciens szembesül rossz prognózissal [91]. Recidíva esetén az előzőleg radioterápiával kezelt betegek kilátásai terápiától függetlenül rendkívül rosszszak [92–94]. Összességében az MB-hez köthető halálesetek 95%-áért a relapszus felelős [95], ami kiemeli az áttétképzés, migráció és invázió molekuláris hátterében álló folyamatok teljesebb megértésének fontosságát.

A primer daganat és a metastatikus klónok jelentősen eltérnek egymástól [96–98]. Azonban az áttétképzéshez járó folyamatok vizsgálatát szolgáló preklinikai (elsősorban egér-) modellek száma limitált [99]. A primer tumorból, valamint a metastatikus klónokból is megvalósuló mintagyűjtés elősegíthetné a célozható jelátviteli útvonalak funkcionális heterogenitásának jobb megértését.

Az alapvető molekuláris besorolás a diagnózis, illetve a relapszus során gyűjtött tumorok esetében nem változik [81, 100], azonban a vizsgált relapszusok 68%-ában azonosítottak további magas kockázatú eltéréseket. A korábban kombinált radio- és kemoterápiás kezelésben részesült, relapszusba kerülő betegek harmadában a *TP53*-*MYC* géncsaládok eltéréseit írták le, mely gyors progresszióval társult [97]. A recidívákban jelentősen nő elsősorban a *TP53* gént, illetve a *TP53*-jelátvitelben szereplő géneket (pl. *DYNC1H1*) érintő szomatikus mutációk száma, illetve a 14q vesztese. A lehetsé-

ges terápiás célpontok 66%-a vész el, mely megmagyarázza a célzott terápia hatástalanságát [96]. A terápiával szembeni rezisztenciát mutató összejtszerű sejtek kiiktatása alkalmas lehet magas kockázatú medulloblasztóma kezelésére [101], azonban ismereteink ezen a téren egyelőre korlátozottak. A térbeli heterogenitás és a klonális szelekció megkérdőjelezi az egyetlen gént célzó monoterápiás megközelítések hatékonyságát és fenntarthatóságát.

Klinikai vizsgálatok

A jelenlegi klinikai vizsgálatokban nem-WNT/nem-SHH MB-re vonatkozó célzott terápiát alkalmazó megközelítések nem szerepelnek. A 2023-ban eredményeket szolgáltatató fázis II-es NCT01878617 vizsgálat korábbi kemoterápia kiegészítéseként vizsgálja új szerek (pemetrexed és gemcitabin) eredményességét közepes és magas kockázatú páciensekben, illetve a vizsgálat csökkentett dózisú ciklofoszfamid használatára is kiterjed standard kockázatú betegekben. Általánosságban elmondható, hogy a magas kockázatú betegekre szabott klinikai vizsgálatok száma kevés. Különösen a nagyon magas kockázatú betegek esetében (*MYC* sokszorozódásával rendelkező Group 3) lenne magas prioritású az előzőleg preklinikai vizsgálatokban ígéretesnek bizonyuló szerek, mint a hiszton-deacetilázok vagy PI3K-gátlók szerek vizsgálata.

KÖVETKEZTETÉSEK

A molekuláris ismeretek szintézise arra utal, hogy a nagyfokú tumorheterogenitás ellenére a viszonylag ritka molekuláris változások korlátozott számú jelátviteli útvonalra konvergálnak. Ilyen például az epigenetikai reguláció több MB-alcsoporton belül is megjelenő zavara, mely a jövőbeli gyógyszeres terápiák alapját szolgáltathatja.

Azonban az ismeretlen területek száma még mindig jelentős. A molekuláris csoportosítás nem nyújt megbízható előrejelzést a terápiás válaszra, bár a kirajzolódó modellek elősegítik a páciensek terápiás szempontból történő racio- nálisabb csoportosítását. Azonban prospektív vizsgálatok szükségesek a kockázathoz köthető molekuláris markerek használhatóságának vizsgálatára, illetve kiemelkedően fon-

tos az újabb terápiás szerek hatását tanulmányozó vizsgálatok tervezése. Új terápiás megközelítések különösen magas kockázatú és metasztatikus MB esetében elkerülhetetlenek a korábbi évtized túlélési statisztikáinak javítása érdekében.

IRODALOM

1. Smoll NR. Relative survival of childhood and adult medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors (PNETs). *Cancer* 118:1313–1322, 2012
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 64:83–103, 2014
3. Leary SES, Olson JM. The molecular classification of medulloblastoma: driving the next generation clinical trials. *Curr Opin Pediatr* 24:33–39, 2012
4. Armstrong GT. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *Eur J Paediatr Neurol* 14:298–303, 2010
5. Ellison DW, Dalton J, Kocak M, et al. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol* 121:381–396, 2011
6. 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. *Acta Neuropathol* 123:473–484, 2012
7. Pietsch T, Schmidt R, Remke M, et al. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol* 128:137–149, 2014
8. Ellison DW. Childhood medulloblastoma. Novel approaches to the classification of a heterogeneous disease. *Acta Neuropathol* 120:305–316, 2010
9. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, et al. Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. *J Clin Oncol* 29:1400–1407, 2011
10. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol* 28:4961–4968, 2010
11. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 17:832–845, 1999
12. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 352:978–986, 2005
13. Grill J, Sainte-Rose C, Juvet A, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 6:573–580, 2005
14. Geyer JR, Spoto R, Jennings M, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 23:7621–7631, 2005
15. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803–820, 2016
16. Shih DJ, Northcott PA, Remke M, et al. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *J Clin Oncol* 32:886–896, 2014
17. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 29:1408–1414, 2011
18. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 123:465–472, 2012
19. Pugh TJ, Weeraratne SD, Archer TC, et al. Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype-specific somatic mutations. *Nature* 488:106–110, 2012
20. Jones DT, Jager N, Kool M, et al. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature* 488:100–105, 2012
21. Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature* 547:311–317, 2017

Köszönetnyilvánítás

Kutatásaink támogatását köszönjük a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési, és Innovációs Hivatalnak (NVKP_16-1-2016-0037, 2018-1.3.1-VKE-2018-00032, és KH-129581 pályázatok).

22. Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, et al. Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups. *Cancer Cell* 31:737–754, 2017
23. Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *Lancet Oncol* 18:958–971, 2017
24. Gottardo NG, Hansford JR, McGlade JP, et al. Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta Neuropathol* 127:189–201, 2014
25. Gibson P, Tong Y, Robinson G, et al. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. *Nature* 468:1095–1099, 2010
26. Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol* 29:1424–1430, 2011
27. Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC, et al. beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *J Clin Oncol* 23:7951–7957, 2005
28. Phoenix TN, Patmore DM, Boop S, et al. Medulloblastoma genotype dictates blood brain barrier phenotype. *Cancer Cell* 29:508–522, 2016
29. Goschzik T, Zur Muhlen A, Kristiansen G, et al. Molecular stratification of medulloblastoma: comparison of histological and genetic methods to detect Wnt activated tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol* 41:135–144, 2015
30. Northcott PA, Shih DJ, Remke M, et al. Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples. *Acta Neuropathol* 123:615–626, 2012
31. Schwalbe EC, Lindsey JC, Straughton D, et al. Rapid diagnosis of medulloblastoma molecular subgroups. *Clin Cancer Res* 17:1883–1894, 2011
32. Robinson G, Parker M, Kranenburg TA, et al. Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma. *Nature* 488:43–48, 2012
33. Thompson MC, Fuller C, Hogg TL, et al. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol* 24:1924–1931, 2006
34. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 488:49–56, 2012
35. Schroder M. Human DEAD-box protein 3 has multiple functions in gene regulation and cell cycle control and is a prime target for viral manipulation. *Biochem Pharmacol* 79:297–306, 2010
36. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, et al. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 275:1787–1790, 1997
37. Trubicka J, Szperl M, Grajkowska W, et al. Identification of a novel inherited ALK variant M1199L in the WNT type of medulloblastoma. *Folia Neuropathol* 54:23–30, 2016
38. Clifford SC, Lannering B, Schwalbe EC, et al. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP-PNET4 clinical trial. *Oncotarget* 6:38827–38839, 2015
39. Zhao F, Ohgaki H, Xu L, et al. Molecular subgroups of adult medulloblastoma: a long-term single-institution study. *Neuro Oncol* 18:982–990, 2016
40. Grammel D, Warmuth-Metz M, von Bueren AO, et al. Sonic hedgehog-associated medulloblastoma arising from the cochlear nuclei of the brainstem. *Acta Neuropathol* 123:601–614, 2012
41. Northcott PA, Hielscher T, Dubuc A, et al. Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct. *Acta Neuropathol* 122:231–240, 2011
42. Remke M, Hielscher T, Northcott PA, et al. Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants. *J Clin Oncol* 29:2717–2723, 2011
43. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 31:2927–2935, 2013

44. Kool M, Jones DT, Jager N, et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer Cell* 25:393–405, 2014
45. Leary SE, Zhou T, Holmes E, et al. Histology predicts a favorable outcome in young children with desmoplastic medulloblastoma: a report from the children's oncology group. *Cancer* 117:3262–3267, 2011
46. Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro Oncol* 11:201–210, 2009
47. Cohen BH, Geyer JR, Miller DC, et al. Pilot study of intensive chemotherapy with peripheral hematopoietic cell support for children less than 3 years of age with malignant brain tumors, the CCG-97703 phase I/II study. A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Neurol* 53:31–46, 2015
48. Lafay-Cousin L, Smith A, Chi SN, et al. Clinical, pathological, and molecular characterization of infant medulloblastomas treated with sequential high-dose chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 63:1527–1534, 2016
49. Shou Y, Robinson DM, Amakye DD, et al. A five-gene hedgehog signature developed as a patient preselection tool for hedgehog inhibitor therapy in medulloblastoma. *Clin Cancer Res* 21:585–593, 2015
50. 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. *Lancet Oncol* 19:785–798, 2018
51. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, et al. Germline mutations in SUFU cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with PTCH1 mutations. *J Clin Oncol* 32:4155–4161, 2014
52. Tchalebi L, Ashamalla H, Graves PR. Mutant p53 and the response to chemotherapy and radiation. *Subcell Biochem* 85:133–159, 2014
53. Thalakoti S, Geller T. Basal cell nevus syndrome or Gorlin syndrome. *Handb Clin Neurol* 132:119–128, 2015
54. Kool M, Jones DTW, Jäger N, et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer Cell* 25:393–405, 2014
55. Remke M, Ramaswamy V, Peacock J, et al. TERT promoter mutations are highly recurrent in SHH subgroup medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 126:917–929, 2013
56. 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. *Lancet Oncol* 19:768–784, 2018
57. Rodon J, Tawbi HA, Thomas AL, et al. A phase I, multicenter, open-label, first-in-human, dose-escalation study of the oral smoothened inhibitor Sonidegib (LDE225) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 20:1900–1909, 2014
58. 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 Clin Oncol* 33:2646–2654, 2015
59. Rudin CM, Hann CL, Laterra J, et al. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med* 361:1173–1178, 2009
60. Dijkgraaf GJ, Alick B, Weinmann L, et al. Small molecule inhibition of GDC-0449 refractory smoothened mutants and downstream mechanisms of drug resistance. *Cancer Res* 71:435–444, 2011
61. Robinson GW, Kaste SC, Chemaitilly W, et al. Irreversible growth plate fusions in children with medulloblastoma treated with a targeted hedgehog pathway inhibitor. *Oncotarget* 8:69295–69302, 2017
62. Kim J, Aftab BT, Tang JY, et al. Itraconazole and arsenic trioxide inhibit hedgehog pathway activation and tumor growth associated with acquired resistance to smoothened antagonists. *Cancer cell* 23:23–34, 2013
63. Gordon RE, Zhang L, Peri S, et al. Statins synergize with hedgehog pathway inhibitors for treatment of medulloblastoma. *Clin Cancer Res* 24:1375–1388, 2018
64. Buczkowicz P, Ma J, Hawkins C. GLI2 is a potential therapeutic target in pediatric medulloblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 70:430–437, 2011
65. Tang Y, Gholamin S, Schubert S, et al. Epigenetic targeting of Hedgehog pathway transcriptional output through BET bromodomain inhibition. *Nat Med* 20:732–740, 2014
66. Markant SL, Esparza LA, Sun J, et al. Targeting sonic hedgehog-associated medulloblastoma through inhibition of Aurora and Polo-like kinases. *Cancer Res* 73:6310–6322, 2013
67. Schwalbe EC, Williamson D, Lindsey JC, et al. DNA methylation profiling of medulloblastoma allows robust subclassification and improved outcome prediction using formalin-fixed biopsies. *Acta Neuropathol* 125:359–371, 2013
68. Faria CC, Golbourn BJ, Dubuc AM, et al. Foretinib is effective therapy for metastatic sonic hedgehog medulloblastoma. *Cancer Res* 75:134–146, 2015
69. Eppert K, Takenaka K, Lechman ER, et al. Stem cell gene expression programs influence clinical outcome in human leukemia. *Nat Med* 17:1086–1093, 2011
70. Merlos-Suarez A, Barriga FM, Jung P, et al. The intestinal stem cell signature identifies colorectal cancer stem cells and predicts disease relapse. *Cell Stem Cell* 8:511–524, 2011
71. Vanner RJ, Remke M, Gallo M, et al. Quiescent sox2(+) cells drive hierarchical growth and relapse in sonic hedgehog subgroup medulloblastoma. *Cancer Cell* 26:33–47, 2014
72. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 17:484–495, 2016
73. Ramaswamy V, Remke M, Adamski J, et al. Medulloblastoma subgroup-specific outcomes in irradiated children: who are the true high-risk patients? *Neuro Oncol* 18:291–297, 2016
74. Kool M, Koster J, Bunt J, et al. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS One* 3:e3088, 2008
75. Sengupta S, Weeraratne SD, Sun H, et al. α 5-GABA receptors negatively regulate MYC-amplified medulloblastoma growth. *Acta Neuropathol* 127:593–603, 2014
76. Snuderl M, Batista A, Kirkpatrick ND, et al. Targeting placental growth factor/neuropilin 1 pathway inhibits growth and spread of medulloblastoma. *Cell* 152:1065–1076, 2013
77. Ivanov DP, Coyle B, Walker DA, et al. In vitro models of medulloblastoma: Choosing the right tool for the job. *J Biotechnol* 236:10–25, 2016
78. Zhao F, Ohgaki H, Xu L, et al. Molecular subgroups of adult medulloblastoma: a long-term single-institution study. *Neuro Oncol* 18:982–990, 2016
79. Northcott PA, Jones DT, Kool M, et al. Medulloblastomics: the end of the beginning. *Nat Rev Cancer* 12:818–834, 2012
80. Raybaud C, Ramaswamy V, Taylor MD, et al. Posterior fossa tumors in children: developmental anatomy and diagnostic imaging. *Childs Nerv Syst* 31:1661–1676, 2015
81. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 14:1200–1207, 2013
82. Tamayo P, Cho YJ, Tsherniak A, et al. Predicting relapse in patients with medulloblastoma by integrating evidence from clinical and genomic features. *J Clin Oncol* 29:1415–1423, 2011
83. Grotzer MA, Hogarty MD, Janss AJ, et al. MYC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Clin Cancer Res* 7:2425–2433, 2001
84. Northcott PA, Lee C, Zichner T, et al. Enhancer hijacking activates GFII1 family oncogenes in medulloblastoma. *Nature* 511:428–434, 2014
85. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol* 131:821–831, 2016
86. Northcott PA, Korshunov A, Pfister SM, et al. The clinical implications of medulloblastoma subgroups. *Nat Rev Neurol* 8:340–351, 2012
87. Remke M, Hielscher T, Korshunov A, et al. FSTL5 is a marker of poor prognosis in non-WNT/non-SHH medulloblastoma. *J Clin Oncol* 29:3852–3861, 2011
88. Korshunov A, Remke M, Kool M, et al. Biological and clinical heterogeneity of MYCN-amplified medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 123:515–527, 2012
89. Agger K, Cloos PA, Christensen J, et al. UTX and JMJD3 are histone H3K27 demethylases involved in HOX gene regulation and development. *Nature* 449:731–734, 2007
90. Mazloom A, Zangeneh AH, Paulino AC. Prognostic factors after extraneural metastasis of medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78:72–78, 2010
91. von Bueren AO, Kortmann RD, von Hoff K, et al. Treatment of children and adolescents with metastatic medulloblastoma and prognostic relevance of clinical and biologic parameters. *J Clin Oncol* 34:4151–4160, 2016
92. Gajjar A, Pizer B. Role of high-dose chemotherapy for recurrent medulloblastoma and other CNS primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Blood Cancer* 54:649–651, 2010

93. 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 Neurooncol* 129:515–524, 2016
94. Pizer B, Donachie PH, Robinson K, et al. Treatment of recurrent central nervous system primitive neuroectodermal tumours in children and adolescents: results of a Children's Cancer and Leukaemia Group study. *Eur J Cancer* 47:1389–1397, 2011
95. Pizer BL, Clifford SC. The potential impact of tumour biology on improved clinical practice for medulloblastoma: progress towards biologically driven clinical trials. *Br J Neurosurg* 23:364–375, 2009
96. Morrissy AS, Garzia L, Shih DJ, et al. Divergent clonal selection dominates medulloblastoma at recurrence. *Nature* 529:351–357, 2016
97. Hill RM, Kuijper S, Lindsey JC, et al. Combined MYC and P53 defects emerge at medulloblastoma relapse and define rapidly progressive, therapeutically targetable disease. *Cancer Cell* 27:72–84, 2015
98. Wu X, Northcott PA, Dubuc A, et al. Clonal selection drives genetic divergence of metastatic medulloblastoma. *Nature* 482:529–533, 2012
99. Gholamin S, Mitra SS, Feroze AH, et al. Disrupting the CD47-SIRPalpha anti-phagocytic axis by a humanized anti-CD47 antibody is an efficacious treatment for malignant pediatric brain tumors. *Sci Transl Med* 9: pii: eaaf2968, 2017
100. Wang X, Dubuc AM, Ramaswamy V, et al. Medulloblastoma subgroups remain stable across primary and metastatic compartments. *Acta Neuropathol* 129:449–457, 2015
101. Ward SA, Warrington NM, Taylor S, et al. Reprogramming medulloblastoma-propagating cells by a combined antagonism of sonic hedgehog and CXCR4. *Cancer Res* 77:1416–1426, 2017