

Εμβρυονικά Νεοπλάσματα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος σε Παιδιά

ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΣΤΕΦΑΝΑΚΗ*, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΛΕΞΙΟΥ**, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΙΩΖΟΣ*, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΦΑΚΙΑΝΟΣ**, ΝΕΟΦΥΤΟΣ ΠΡΟΔΡΟΜΟΥ**

Περίληψη

Τα εμβρυονικά νεοπλάσματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) απαρτίζουν το 20-25% των παιδιατρικών εγκεφαλικών νεοπλασμάτων και αποτελούν τα δεύτερα κατά σειρά συχνότητας εγκεφαλικά νεοπλάσματα στα παιδιά και την κυρίαρχη ομάδα των εγκεφαλικών νεοπλασμάτων στα νεογνά. Η ανωτέρω ομάδα περιλαμβάνει το μυελοβλάστωμα, τον αρχέγονο νευροεξωδερμικό όγκο του ΚΝΣ και τον Ατυπο Ραβδοειδή Τερατοειδή Όγκο τα οποία αντιστοιχούν σε όγκους υψηλής κακοήθειας (grade IV κατά WHO). Στο παρόν άρθρο γίνεται ανασκόπηση των ιστολογικών και ανοσοϊστοχημικών χαρακτηριστικών τους, των παρατηρούμενων γενετικών ανωμαλιών καθώς και των προγνωστικών παραγόντων για την έκβαση των ασθενών αυτών.

Λέξεις κλειδιά: εμβρυονικός όγκος, μυελοβλάστωμα, άτυπος ραβδοειδής τερατοειδής όγκος, πρόγνωση

Εισαγωγή

Τα εμβρυονικά νεοπλάσματα του ΚΝΣ [EN] απαρτίζουν το 20-25% των παιδιατρικών εγκεφαλικών νεοπλασμάτων και αποτελούν τα δεύτερα κατά σειρά συχνότητας εγκεφαλικά νεοπλάσματα στα παιδιά και την κυρίαρχη ομάδα των εγκεφαλικών νεοπλασμάτων στα νεογνά [1-4]. Η νέα ταξινόμηση των όγκων εγκεφάλου κατά τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO) του 2007 θέσπισε συγκεκριμένες τροποποιήσεις στη ονομασία των EN (Πίνακας 1). Η ανωτέρω ομάδα περιλαμβάνει: το μυελοβλάστωμα [MB], τον αρχέγονο νευροεξωδερμικό όγκο του ΚΝΣ [PNET] και τον Ατυπο Ραβδοειδή Τερατοειδή Όγκο [APT] τα οποία αντιστοιχούν σε όγκους βαθμού κακοήθειας IV κατά WHO[1-3].

Μυελοβλάστωμα

Το μυελοβλάστωμα [MB], βαθμού κακοήθειας IV κατά WHO, αποτελεί κακόηθες EN της παρεγκεφαλίδας με προεξάρχουσα νευρωνική διαφοροποίηση και εγγενή μεταστατική δυνατότητα μέσω οδών του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), το οποίο προσβάλλει κυρίως παιδιά[1]. Το MB απαρτίζει το 17% των παιδιατρικών εγκεφαλικών νεοπλασμάτων και το 85% του συνόλου των EN. Η ετήσια συχνότητα του MB είναι 0, 5 /100000 παιδιά μικρότερα των 15 ετών, εφ' όσον το 70% των MB παρατηρείται σε άτομα μικρότερα των 16. Το 75% των όγκων αναπτύσσεται στο παρεγκεφαλιδικό σκώληκα με προβολή στη τέταρτη κοιλία. Στο 1/3 των περιπτώσεων κατά την πρωτοδιάγνωση, αναγνωρίζονται απεικονιστικά μεταστάσεις μέσω ENY στις λεπτομήνιγγες και στη κοιλία υπό την μορφή οζώδους ή διάχυτης διήθησης [2,5].

Η ομάδα του MB περιλαμβάνει α) το κλασσικό β) το δεσμοπλαστικό/οζώδες γ) το MB με ικανή οζώδη διαμόρφωση δ) το αναπλαστικό και ε) το μεγαλοκυτταρικό MB. Σύμφωνα με την WHO Ταξινόμηση του 2007, το μυελοβλάστωμα περιλαμβάνει δύο νέους τύπους : α) το MB με ικανή οζώδη διαμόρφωση β) το αναπλαστικό MB. Αντίθετα, το μυελομοιοβλάστωμα και το μελανωτικό MB θεωρήθηκαν ποικιλίες διαφοροποίησης MB χωρίς ιδιαίτερα γενετικά χαρακτηριστικά που να δικαιολογούν τον χαρακτηρισμό τους ως τύπου MB6. Ως εκ τούτου, οι περιγραφικοί όροι MB με ραβδομοιοπλαστική διαφοροποίηση και MB με μελανοκυτταρική διαφοροποίηση προτάθηκαν για τον χαρακτηρισμό τους.

Ιστολογικά το MB είναι ο κλασσικός εκπρόσωπος του στρογγυλοκυτταρικού βασίφιλου EN του ΚΝΣ με ποικίλη πυρηνική ατυπία, γεγονός που οδήγησε στη έννοια της αναπλασίας[5]. Η συνήθως αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα είναι περιορισμένη στο 25% των περιπτώσεων, ενώ η σπειραματοειδούς τύπου αγγειακή υπερπλασία και η γεωγραφική νέκρωση είναι ασυνήθεις. Δεσμοπλαστική αντίδραση επί διήθησης του υπαραχνοειδούς χώρου και χαρακτηριστικά τύπου σπογγιοβλαστώματος είναι δυνατόν να παρατηρηθούν

*Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Νοσοκομείο Παιδών "Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ"

**Νευροχειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδών "Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ"

σε ωρισμένες περιπτώσεις [3,5].

Η προεξάρχουσα νευρωνική διαφοροποίηση του MB πιστοποιείται α) με την ανοσοιστοχημική ανίχνευση νευρωνικών δεικτών β) την παρουσία ροζετών τύπου Homer Wright στο 40% των MB γ) την ανάδειξη ανύφου νευροινδιακού υλικού δ) την παρουσία αθροίσεων κυττάρων με νευροκυτταρική διαφοροποίηση και σπανίων γαγγλιακών κυττάρων στο 5%. Η ασυνήθης γλοιακή διαφοροποίηση αναδεικνύεται συνήθως ανοσοιστοχημικά υπό την μορφή μικρών κυτταρικών αθροίσεων με αστροκυτταρική διαφοροποίηση.

Το Δεσμοπλαστικό/Οζώδες MB χαρακτηρίζεται από όζους χωρίς δικτυωτές ίνες [διαυγή νησίδια] περιβαλλόμενους από κυτταροβριθείς αθροίσεις νεοπλασματικών κυττάρων με υπερχρωματικούς/μετρίως άτυπους πυρήνες με υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε έδαφος αυξημένων δικτυωτών ινών 2,5. Η έκταση του οζώδους προτύπου ανάπτυξης και ο βαθμός της κυτταρολογικής ατυπίας των όζων ποικίλλουν. Οι όζοι αποτελούν την μορφολογική έκφραση την νευρωνικής διαφοροποίησης απαρτιζόμενοι από ινιδιακό υλικό, ομοιόμορφα κύτταρα νευροκυτταρικού τύπου και αυξημένο αποπτωτικό δείκτη. Μυελοβλαστώματα με αυξημένες κολλαγόνες ή δικτυωτές ίνες χωρίς διαυγείς όζους δεν εντάσσονται στη κατηγορία του Δεσμοπλαστικού/Οζώδους MB.

Το MB με ικανή οζώδη διαμόρφωση, πρώην παρεγκεφαλιδικό νευροβλάστωμα απαρτίζει μόνο το 2% των MB και προσβάλλει παιδιά μικρότερα των 2 ετών και κυρίως νεογνά. Αποτελεί τον πλέον πρόσφατα περιγραφέντα ιδιαίτερο τύπο MB, και αποτελείται σχεδόν αποκλειστικά από όζους χωρίς ή/με ελάχιστα παρεμβαλλόμενες κυτταροβριθείς δεσμοπλαστικές περιοχές μεταξύ των όζων [5,7]. Η κύρια διαφορά του ανωτέρω τύπου MB από το δεσμοπλαστικό/οζώδες MB είναι η επέκταση του λοβιώδους προτύπου ανάπτυξης λόγω του αυξημένου μεγέθους και συρροής των υποκυτταρικών διαυγών περιοχών/όζων χωρίς δικτυωτές ίνες. Οι υποκυτταρικές περιοχές αποτελούνται από ινιδιακό υλικό και κύτταρα νευροκυτταρικού τύπου με χαρακτηριστική γραμμοειδή παράλληλη διάταξη [5,7].

Το Αναπλαστικό MB χαρακτηρίζεται από ικανή πολυμορφία, πυρηνική συγχώνευση κυτταρική αλληλοεπικάλυψη, ικανή μιτωτική δραστηριότητα με άτυπες μορφές και αυξημένη απόπτωση [5,8]. Η παρουσία των ανωτέρω χαρακτηριστικών μόνο σε μεμονωμένες εστίες MB δεν είναι αρκετή για τον χαρακτηρισμό του ως αναπλαστικό MB. Επιπλέον, η ανάδειξη αναπ-

λασίας δεν αποκλείει την παρουσία ροζετών Homer Wright ή διαυγών όζων. Βαθμιαία χρονική εκτροπή ενός MB σε αναπλαστικού τύπου και γεινίαση αναπλαστικών και μη περιοχών σε ένα MB έχουν περιγραφεί.

Το μεγαλοκυτταρικό MB απαρτίζει το 2-4% των MB και χαρακτηρίζεται από ομοιόμορφα κύτταρα με ευμεγέθη λεπτοχρωματικό πυρήνα, εμφανές πυρήνιο και ποικίλο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα[5,9]. Το μεγαλοκυτταρικό MB καθορίζεται κυρίως από το σχήμα του πυρήνα και όχι αναγκαστικά από το κυτταρικό μέγεθος. Χαρακτηριστικά είναι: α) η απώλεια της κυτταρικής συνοχής β) οι άφθονες μιτώσεις και η αυξημένη απόπτωση. Λόγω της αξιοσημείωτης μορφολογικής αλληλοεπικάλυψης μεγαλοκυτταρικού και αναπλαστικού MB, ενιαία/συνδυασμένη κατηγορία αυτών προτείνεται από μερικούς ερευνητές [5,8].

Ανοσοιστοχημικά στα MB υπάρχει έκφραση συναπτοφουσίνης, NSE, β - tubulin III, MAP-2[microtubule associated protein 2]. Νευροϊνδία ανιχνεύονται σε ποικίλο ποσοστό, στη πλειοψηφία των MB2,5. Άλλοι ανιχνευόμενοι νευρωνικοί δείκτες είναι η νεστίνη, CD56/NCAM, Neu-N, α -internexin, peripherin, νευρογενείς αυξητικοί παράγοντες και οι υποδοχείς τους [TRKB, TRKC, p-75/NGFR]. Ποικίλη έκφραση GFAP παρατηρείται σε MB με ανίχνευση αυτής σε νεοπλασματικά κύτταρα στο 10% των MB, ενώ η πυρηνική έκφραση της INI1 πρωτεΐνης διατηρείται σε όλα τα MB. Υψηλή έκφραση του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67/MIB-1 [$>20\%$ των πυρήνων] αναγνωρίζεται στο 15-50% των MB, με χαρακτηριστικά αυξημένη ανάδειξη στο μεγαλοκυτταρικό MB και ελαττωμένη στους όζους του Δεσμοπλαστικού/Οζώδους MB5,10 οι οποίοι εμφανίζουν υψηλό αποπτωτικό δείκτη. Η Bcl-2 πρωτεΐνη, ανιχνεύεται στο 30% των MB κυρίως δεσμοπλαστικού τύπου με χαρακτηριστική ανάδειξη μεταξύ των όζων και ανάστροφη συσχέτιση με νευροκυτταρική διαφοροποίηση[11].

Γενετικές ανωμαλίες

Η παρουσία ισοχρωμοσωμάτος 17q [i17q] αποτελεί την συχνότερη γενετική ανωμαλία των MB, αναδεικνυόμενη στο 30-40% αυτών. Απώλεια του 17p, αναγνωρίζεται υπό την μορφή μονοσωμίας 17p στο 23-28% και υπό την μορφή απωλειών γενετικού υλικού ή ανασυνδυασμών στο 38-54% των MB [2,5,12]. Η απώλεια 17p και το i17q σχετίζονται με το κλασσικό MB και

δυσμενή πρόγνωση. Αν και μεταλλάξεις του TP53, στο 17%, αναγνωρίζονται μόνο στο 5-10% των MB, η οδός του TP-53 μεταβάλλεται στο 21% των MB λόγω γενετικών ανωμαλιών του INK4/ARF5. Επαιξήσεις του MYCC [8q] και MYCN [2p] παρατηρούνται στο 4-17% των MB και σχετίζονται με το μεγαλοκυτταρικό/αναπλαστικό MB και δυσμενή πρόγνωση [12].

Οδοί εμπλεκόμενοι στη παθογένεια του MB

Η απορρύθμιση των οδών μετάδοσης μηνύματος και ελέγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού παίζει σημαντικό ρόλο στη παθογένεια του MB [13,14]. Οι ανωτέρω οδοί συμμετέχουν στη φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου και περιλαμβάνουν: α) την οδό του Sonic Hedgehog /PTCH β) την οδό APC/Wnt (wingless) γ) την οδό Notch, ελέγχου των αρχηγόνων νευρικών κυττάρων δ) οδούς νευρογενών μεταγραφικών παραγόντων, όπως PAX5, PAX6 και SOX 4 [13,14].

Η οδός Sonic Hedgehog

Το PTCH ογκοκατασταλτικό γονίδιο, στο 9q22.3, υφίσταται γενετικές μεταβολές στο MB. Αποτελεί δε το διαμεμβρανικό υποδοχέα του Sonic Hedgehog [SHH], δρώντας ως αναστολέας της οδού μέσω αρνητικής ρύθμισης του συν-υποδοχέα του Smoothed [Smo]. Το Sonic Hedgehog, αποτελεί κύριο μιτογόνο των προδρόμων αρχηγόνων κυττάρων της έξω κοκκιώδους στιβάδας της παρεγκεφαλίδας. Ενεργοποίηση της οδού επιτυγχάνεται μέσω σύνδεσης του SHH στο PTCH, η οποία αναιρεί την καταστολή του Smo από το PTCH, οδηγεί στη πυρηνική μετατόπιση των Gli-1 μεταγραφικών παραγόντων με αποτέλεσμα την μεταγραφή γονιδίων στόχων που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση. Αλληλικές απώλειες του PTCH έχουν παρατηρηθεί στο 10-18% των σποραδικών MB και αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του PTCH στο 8% αυτών, κυρίως δεσμοπλαστικού τύπου. Κληρονομούμενες μεταλλάξεις του PTCH αναδεικνύονται σε όλα τα MB τα σχετιζόμενα με το Σύνδρομο Gorlin, τα οποία είναι αποκλειστικά δεσμοπλαστικού/ οζώδους τύπου. Σύμφωνα με μελέτες γονιδιακής έκφρασης, η οδός Sonic Hedgehog ενεργοποιείται και σχετίζεται με το Δεσμοπλαστικό/Οζώδες MB [14-16].

Η οδός APC/Wnt

Κληρονομούμενες μεταλλάξεις του APC γονιδίου

στο 5q προκαλούν το Σύνδρομο Οικογενούς Αδενωματώδους Πολυποδίασης [FAP], ενώ μερικοί FAP ασθενείς αναπτύσσουν MB στο Σύνδρομο Turcot 2. Το APC ογκοκατασταλτικό γονίδιο αποτελεί αρνητικό ρυθμιστή της Wnt/wingless οδού. Το APC δημιουργεί σύμπλεγμα με την GSK3b κινάση και την Axin, το οποίο ελέγχει την δράση της b-catenin ρυθμίζοντας την αποδόμηση και σταθεροποίηση της. Επί παρουσίας Wnt συνδετικών μορίων, το APC/CS3K/Axin σύμπλεγμα αδρανοποιείται επιτρέποντας την πυρηνική μετατόπιση της b-catenin και την μεταγραφή γονιδίων στόχων. Κληρονομούμενες μεταλλάξεις APC αναγνωρίζονται σε MB ασθενών με Σύνδρομο Turcot 2, ενώ APC μεταλλάξεις αναδεικνύονται μόνο στο 3-4% των σποραδικών MB. Αν και απώλεια ή μεταλλάξεις b-catenin αναγνωρίζονται μόνο στο 5-20% των σποραδικών MB, ανοσοιστοχημική ανίχνευση αυτής επιτυγχάνεται στο 18-25% των σποραδικών MB, αποτελώντας ένδειξη ενεργοποίησης της Wnt οδού. Σύμφωνα με μελέτες γονιδιακής έκφρασης, 13% των MB εντάσσονται στη Wnt υποομάδα. Αρα, ενεργοποίηση της Wnt οδού σχετίζεται με μη δεσμοπλαστικό/οζώδες MB, αντικατοπτρίζοντας την γονιδιακή υπογραφή όγκων προερχομένων από την κοιλιακή ζώνη [15-18].

Τα ανωτέρω δεδομένα οδήγησαν στο προτεινόμενο μοντέλο ιστογένεσης του MB, σύμφωνα με την WHO Ταξινόμηση, 2007. Σύμφωνα με μελέτες γονιδιακής έκφρασης, το MB προέρχεται από περισσότερα του ενός κύτταρα [5,12,19]. Το δεσμοπλαστικό/οζώδες MB και το MB με ικανή οζώδη διαμόρφωση, καθ' ύπεροχόν ημισφαιρικοί /ή μέσης γραμμής όγκοι, προέρχονται από την έξω κοκκιώδη στιβάδα της παρεγκεφαλίδας μέσω ενεργοποίησης της οδού Sonic Hedgehog pathway [LOH of 9q22]. Αντίθετα, το κλασσικό MB, κυρίως όγκοι της μέσης γραμμής προέρχονται από την παρέγχυμα της κοιλιακής ζώνης /η την μέση έξω κοκκιώδη στιβάδα μέσω LOH του 17p και ενεργοποίησης της Wnt οδού. Το αναπλαστικό/μεγαλοκυτταρικό MB προκύπτει μέσω επαύξησης του MYC α) απευθείας από το παρέγχυμα της κοιλιακής ζώνης β) από την εκτροπή κλασσικού ή δεσμοπλαστικού/οζώδους MB.

Προγνωστικοί-προβλεπτικοί παράγοντες

Η ομάδα ασθενών με MB σχετιζόμενη με δυσμενή πρόγνωση χαρακτηρίζεται από: ηλικία <3 ετών, μετεγχειρητικό νεοπλασματικό υπόλειμμα >1,5 cm, ή μεταστάσεις στη πρωτοδιάγνωση. Το μεγαλοκυτταρικό

και αναπλαστικό MB σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση, ενώ το δεσμοπλαστικό/οζώδες MB και το MB με ικανή οζώδη διαμόρφωση, καθοριζόμενα με σαφή κριτήρια, σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με το κλασσικό MB [5,9]. Αμφιλεγόμενη είναι η προγνωστική αξία των δεικτών κυτταρικού πολλαπλασιασμού, PCNA, Ki67/MIB-1 και της bcl-2 πρωτεΐνης [5,9,10]. Επίσης υπό διερεύνηση είναι η προγνωστική σημασία της έκφρασης των κυκλινών A και B1, καθώς και της έκφρασης του EGFR και HER-2 [20,21]. Μοριακοί γενετικοί δείκτες όπως i17q, απώλεια του 17p, επαύξηση MYC ή MYCN, 6q +11, υπερέκφραση ErbB210, p53 και CDK6 σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση. Αντίθετα, 6q del, ανοσοστοχημική έκφραση b-catenin, σχετιζόμενη με μονοσωμία 6 σε ορισμένες περιπτώσεις και ανίχνευση TRKc σχετίζονται με μακροχρόνη επιβίωση [5,12]. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν μοριακή ταξινόμηση των MB σε 4 ομάδες, SHH, WNT, Ομάδα C και Ομάδα D με την χρήση ανοσοστοχημικών δεικτών έναντι μελών των οδών που υφίστανται διαταραχή [19].

Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, η προσθήκη μοριακών δεικτών σε κλινικούς παράγοντες κινδύνου οδήγησε στη ανάδειξη ομάδας υψηλού κινδύνου ασθενών [30% των ασθενών], οι οποίοι είχαν ενταχθεί στη ομάδα συνήθους κινδύνου βάσει κλινικών παραμέτρων. Επιπλέον, η ανάδειξη του σημαντικού ρόλου των οδών Sonic Hedgehog και Wnt/b-catenin στη παθογένεια του μυελοβλαστώματος είναι δυνατόν να αποτελέσει την βάση για τη εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών έναντι μελών των παραπάνω οδών, όπως η χρήση μικρών μορίων αναστολέων του Smo συνυποδοχέα του γονιδίου PTCH στη οδό Sonic Hedgehog [23].

Αρχέγονος Νευροεξωδερμικός Όγκος του ΚΝΣ [PNET]

Ο ΚΝΣ PNET αποτελεί ετερογενή ομάδα όγκων καθ' υπεροχήν σε παιδιά και εφήβους με εντόπιση στα εγκεφαλικά ημισφαίρια, το στέλεχος και το νωτιαίο μυελό [24]. Οι όγκοι PNET αποτελούνται από αδιαφοροποίητα ή χαμηλής διαφοροποίησης κύτταρα, με ποικίλη νευρωνική, γλοιακή και επενδυματική διαφοροποίηση. Κοινά χαρακτηριστικά αυτών είναι η πρώιμη εμφάνιση και η επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Σύμφωνα με την WHO Ταξινόμηση 2007, ο όρος ΚΝΣ PNET περιλαμβάνει: α) τον ΚΝΣ Υπερσκηνιδιακό PNET, [ΚΝΣ PNET NOS] και πρόκειται για εμβρυονικά νεοπλασμάτα από αδιαφοροποίητα ή χαμηλής διαφορο-

ποίησης νευροεπιθηλιακά κύτταρα με ποικίλη εντόπιση πλύν της παρεγκεφαλίδας β) ΚΝΣ Νευροβλαστώματα: όγκους μόνο με νευρωνική διαφοροποίηση και ΚΝΣ Γαγγλιονευροβλαστώματα όταν αναγνωρίζονται και γαγγλιακά κύτταρα γ) μυελοεπιθηλίωμα: νεοπλασμάτα με χαρακτηριστικές εμβρυονικού νευρικού σωλήνα και δ) επενδυμοβλαστώματα: όγκους με επενδυμοβλαστικές ροζέτες. Η προσθήκη του όρου ΚΝΣ είχε σκοπό την διάκριση των ΚΝΣ PNET από τους περιφερικούς PNET, που αποτελούν μορφολογικά παρόμοια αλλά γενετικά διαφορετικά νεοπλασμάτα σε μαλακά μόρια και περιφερικά νεύρα. Αν και το μυελοεπιθηλίωμα και το επενδυμοβλάστωμα αποτελούσαν ιδιαίτερες οντότητες στη προηγούμενη WHO Ταξινόμηση, στη πρόσφατη Ταξινόμηση του 2007, θεωρούνται τύποι ΚΝΣ PNET. Επιπλέον, ένας ασυνήθης PNET, ο εμβρυονικός όγκος με άφθονο ινιδιακό υλικό και αληθείς ροζέτες με εντόπιση στα εγκεφαλικά ημισφαίρια μικρών παιδιών αναφέρεται ως ιδιαίτερη οντότητα.

Ο **Υπερσκηνιδιακός Αρχέγονος Νευροεξωδερμικός όγκος** του ΚΝΣ εντοπίζεται συνήθως στα εγκεφαλικά ημισφαίρια και σπανιότερα στη υπερεπιπιακή περιοχή και το νωτιαίο μυελό. Η συχνότητα των σπανίων αυτών όγκων στα ημισφαίρια και την υπερεπιπιακή χώρα κυμαίνεται σε 1-5% σε μεγάλες σειρές [2,24]. Οι ΚΝΣ PNET αντιστοιχούν συνήθως σε συμπαγείς μάζες με ποικίλη κυστική διαμόρφωση ή αιμορραγία και στερεά σύσταση επί παρουσίας κυρίαρχου δεσμοπλαστικού στρώματος. Στο 1/3 των περιπτώσεων παρατηρείται εκτεταμένη διασπορά μέσω ENY, ενώ οστικές, λεμφαδικές και ηπατικές μεταστάσεις έχουν περιγραφεί. Ιστολογικά, ο κλασσικός αδιαφοροποίητος PNET αντιστοιχεί σε βασίφιλο στρογγυλομικροκυτταρικό νεόπλασμα, ενώ όγκοι με αυξανόμενη νευρωνική διαφοροποίηση χαρακτηρίζονται από α) αυξημένο νευροϊνιδιακό υλικό β) νευρωνικά κυτταρολογικά χαρακτηριστικά: λεπτοχρωματικό πυρήνα με εμφανές πυρήνιο γ) γαγγλιακά κύτταρα [ονομαζόμενα γαγγλιονευροβλαστώματα] δ) σπάνια μικρά υποστρόγγυλα κύτταρα νευροκυτταρικού τύπου. Χαρακτηριστικά είναι: α) η συχνή αλλά ποικίλη παρουσία ροζετών Homer Wright β) η γραμμοειδής διάταξη και το πρότυπο ανάπτυξης τύπου σπογγιοβλαστώματος. Ποικίλο συχνά προεξάρχον δεσμοπλαστικό στρώμα, αβεσοποίηση σε νεκρωτικές περιοχές και σπειραματοειδούς τύπου αγγειακή υπερπλασία αναγνωρίζονται σε ποικίλο ποσοστό των νεοπλασμάτων [2,24]. Η ανοσοστοχημική ανίχνευση ποικίλων δεικτών σχετίζεται με την διαφ-

οροποίηση του νεοπλάσματος. Νευρωνικοί δείκτες, όπως Συναπτοφυσίνη, b-tubulin III, Νευροινίδια εκφράζονται σε PNET με νευρωνική διαφοροποίηση.

Το ημισφαιρικό νευροβλάστωμα αποτελείται συνήθως από μικρά αδιαφοροποίητα κύτταρα και σπάνια από νευροβλάστες. Έκφραση S-100, CD57/ Leu-7, NSE ανιχνεύονται συνήθως στους ανωτέρω όγκους, ενώ η έκφραση της GFAP ποικίλλει στα αδιαφοροποίητα κύτταρα. Η ανίχνευση του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67/MIB-1 είναι συνήθως υψηλή αλλά κυμαινόμενη.

Ενας ασυνήθης PNET, ονομαζόμενος **εμβρυονικός όγκος με άφθονο νευροινδιακό υλικό και αληθείς ροζέτες**, έχει πρόσφατα περιγραφεί ως ιδιαίτερη οντότητα [ETANTR]. Το νεόπλασμα αποτελείται από κυτταροβριθείς περιοχές, εκτεταμένες ζώνες ανύφου νευροινδιακού υλικού και ροζέτες με ωοειδείς/ σχισμοειδείς αυλούς στις ινιδιακές περιοχές. Παρατηρείται κυρίως σε νεογνά με συχνότερη εντόπιση στη παρεγκεφαλίδα, στα εγκεφαλικά ημισφαίρια και στο στέλεχος και χαρακτηρίζεται από την ειδική για το νεόπλασμα επαύξηση στο 19q13,42, με αποτέλεσμα υπερέκφραση των miRNA371-37322. Ο ETANTR σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση [22,25].

Περιορισμένος αριθμός γενετικών μελετών αποδεικνύει διαφορετικές γενετικές ανωμαλίες σε ΚΝΣ PNET από τις αντίστοιχες των μυελοβλαστωμάτων, στοιχείο που καταρρίπτει την αρχική θεωρία κοινής ιστογένεσης αυτών των νεοπλασμάτων [22,26]. Οι ΚΝΣ υπερσκηνιδιακοί PNET συνήθως δεν εμφανίζουν απώλεια 17p, i17q και μεταλλάξεις PTCH, που χαρακτηρίζουν το μυελοβλάστωμα. Αντίθετα, οι ΚΝΣ PNET εκφράζουν νευρογενείς μεταγραφικούς παράγοντες της οικογένειας NeuroD και HASH1, τον νευρογενή μεταγραφικό παράγοντα μη ανιχνευόμενο σε μυελοβλάστωμα και del CDKN2A [19,23,24]. Επιπλέον παιδιά με υπερσκηνιδιακό PNET, κυρίως τα μικρότερα των 2 ετών, εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση από τα παιδιά με μυελοβλάστωμα [27].

Τα **Μυελοεπιθηλιώματα** είναι σπάνια νεοπλάσματα αναπτυσσόμενα κυρίως σε παιδιά 6 μηνών έως 5 χρονών, ενώ το 50% αυτών παρατηρείται κατά τα 2 πρώτα χρόνια της ζωής. Η παρακοιλιακή ζώνη των εγκεφαλικών ημισφαιρίων αποτελεί την συχνότερη θέση εντόπιση. Επίσης έχουν περιγραφεί ενδοκοιλιακά, στο τουρκικό εφίππιο, στη ιππουρίδα και την προιερά χώρα, ενώ εκτός του ΚΝΣ αναπτύσσονται στη πύελο και στο οφθαλμό είτε ενδοκογχικά, σχετιζόμενα με καλή

πρόγνωση, είτε στο οπτικό νεύρο με ενδιάμεση πρόγνωση. Τα μυελοεπιθηλιώματα είναι συνήθως ευμεγέθη, σαφώς αφοριζόμενα με νέκρωση, ποικίλη κυστική διαμόρφωση και ασβεστοποίηση [24]. Ιστολογικά αναπαριστούν τα χαρακτηριστικά του εμβρυονικού νευρικού σωλήνα, αποτελούμενα από α) σωληνώδεις, θηλώδεις και δοκιδώδεις σχηματισμούς ψευδοπολυστίβου νευροεπιθηλίου με αφοριστική εξωτερική μεμβράνη β) διάχυτες αθροίσεις αδιαφοροποιητών κυττάρων και περιοχές ποικίλης διαφοροποίησης. Το ψευδοπολύστιβο νευροεπιθήλιο αποτελεί το παθολογικό χαρακτηριστικό τους, με κάθετη διάταξη των πυρήνων των κυβοειδών /κυλινδρικών κυττάρων στις επιφάνειες του, μιτώσεις με αυλική διάταξη και σαφή αφορισμό κατά την εξωτερική επιφάνεια από PAS diastase +, Collagen IV+ αφοριστική μεμβράνη. Στις λοιπές περιοχές, ο βαθμός της κυτταρικής διαφοροποίησης ποικίλλει από αδιαφοροποίητα εμβρυονικά κύτταρα σε κύτταρα με νευρωνική, αστροκυτταρική, ολιγοδενδρογλοιακή, επενδυμοβλαστική και σπάνια μεσεγχυματική διαφοροποίηση. Ανοσοιστοχημικά, νεστίνη και βιμεντίνη ανιχνεύονται κυρίως στη βασική περιοχή του πολυστίβου νευροεπιθηλίου. Ποικίλη ανίχνευση Συναπτοφυσίνης, Νευροινιδίων, Επιθηλιακού Μεμβρανικού Αντιγόνου [EMA] και Κερατίνων έχει αναφερθεί χωρίς ανάδειξη GFAP, S-100 και NSE. Η έκφραση συναπτοφυσίνης, νευροινιδίων, MAP2 ποικίλλει στις περιοχές νευρωνικής διαφοροποίησης, ενώ η ανίχνευση GFAP είναι περιορισμένη στα αδιαφοροποίητα κύτταρα, αυξανόμενη στις περιοχές με αστροκυτταρική διαφοροποίηση. Η έκφραση του Ki-67/MIB-1 κυμαίνεται από χαμηλή [1-3%] έως υψηλή [>50%]. Λίγες μελέτες σε περιορισμένο αριθμό μυελοεπιθηλιωμάτων αναφέρουν επαύξηση hTERT. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει α) το επενδυμοβλάστωμα με τις χαρακτηριστικές επενδυμοβλαστικές ροζέτες β) το καρκίνωμα του χοριοειδούς πλέγματος [Κερατίνη +, χωρίς το χαρακτηριστικό νευροεπιθήλιο], γ) το άωρο τεράτωμα με εκπροσώπηση των τριών βλαστικών δερμάτων και δ) το Ατυπο Τερατοειδή Ραβδοειδή όγκο με απώλεια πυρηνικής έκφρασης της INI1 πρωτεΐνης. Τα μυελοεπιθηλιώματα χαρακτηρίζονται από επιθετική βιολογική συμπεριφορά και κακή πρόγνωση.

Τα **επενδυμοβλαστώματα** είναι καθ'υπεροχήν υπερσκηνιδιακά-παρακοιλιακά, ευμεγέθη, σαφώς αφοριζόμενα νεοπλάσματα με αναφερόμενη λεπτομηνιγγική διήθηση και ποικίλες εξωνευρικές μεταστάσεις [24,28]. Ιστολογικά αντιστοιχούν σε αρχέγονους νευροεξωδερ-

μικούς όγκους με ικανή κυτταροβρίθεια, ιδιαίτερα αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα και χαρακτηριστικές πολύστιβες επενδυμοβλαστικές ροζέτες με σαφή αυλό, παρουσία βλεφαροπλαστών στη σαφή εσωτερική μεμβράνη, απομάκρυνση των πυρήνων από τον αυλό και βαθμιαία μετάπτωση της έξω επιφάνειας προς αδιαφοροποίητα νευροεπιθηλιακά κύτταρα. Ανοοιστοχημικά, σε περιορισμένο αριθμό νεοπλασμάτων, ανιχνεύονται S-100, vimentin, κερατίνη, GFAP, Carbonic anhydrase isoenzyme II και σπανίως νευροινίδια. Είναι επιθετικά νεοπλάσματα με εκτεταμένη εγκεφαλονωτιαία διασπορά και μοιραία κατάληξη των ασθενών σε 6 μήνες με 1 χρόνο [28]. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει: α) το αναπλαστικό επενδύμωμα με τις χαρακτηριστικές περιαγγειακές ψευδοροζέτες β) το μυελοεπιθηλίωμα με το χαρακτηριστικό ψευδοπολύστιβο νευροεπιθήλιο και την ευρεία/ ποικίλη διαφοροποίηση γ) τον εμβρυονικό όγκο με άφθονο νευροινιδιακό υλικό και αληθείς ροζέτες [ETANTR]. Σε πρόσφατη μελέτη 14 νεοπλασμάτων διαγνωσθέντων ως επενδυμοβλάστωμα τονίστηκε η αυξημένη συχνότητα επενδυμοβλαστικών ροζετών σε ETANTR συγκριτικά με τα λοιπά εμβρυονικά νεοπλάσματα ΚΝΣ, γεγονός που αποδεικνύει ότι ο διαγνωστικός όρος επενδυμοβλάστωμα είναι μη ειδικός και ανακριβής. Η παραπάνω παρατήρηση ενισχύει την ένταξη του επενδυμοβλαστώματος στη ευρύτερη κατηγορία των ΚΝΣ PNET, σύμφωνα με την WHO Ταξινόμηση 2007 [28].

Ατυπος Τερατοειδής Ραβδοειδής όγκος [APT] Σύνδρομο γενετικής προδιάθεσης Ραβδοειδούς όγκου[ΣΠΡΟ]

Οι APT εκδηλώνονται σποραδικά ή εντάσσονται στο πλαίσιο του ΣΠΡΟ [29,30].

Αντιστοιχούν στο 1-2% των παιδιατρικών εγκεφαλικών όγκων και αποτελούν τουλάχιστον το 10% των όγκων του ΚΝΣ στα νεογνά, λόγω της αυξημένης συχνότητας τους σε παιδιά μικρότερα των 3 χρονών, ενώ έχουν αναφερθεί περιπτώσεις APT και σε ενήλικες. Οι APT εντοπίζονται υπερεπιθηλιακά, κυρίως στα εγκεφαλικά ημισφαίρια, στη υπερεπιθηλιακή χώρα και επίφυση ή υποσκληριδιακά στα παρεγκεφαλιδικά ημισφαίρια και στο στέλεχος κυρίως σε παιδιά μικρότερα των 2 χρονών [30]. Εντόπιση αυτών στο νωτιαίο μυελό είναι σπάνια, ενώ διασπορά λεπτομηνιγγική και μέσω εγκεφαλονωτιαίου υγρού αναγνωρίζονται στο 25% και 20% των περιπτώσεων αντίστοιχα [30,31]. Ιστολογικά,

οι APT εμφανίζουν μορφολογική ετερογένεια [30]. Αν και τα ραβδοειδή κύτταρα, αποτελούν χαρακτηριστική συνιστώσα σε πολλές περιπτώσεις, το ποσοστό και το πρότυπο ανάπτυξης αυτών ποικίλλει. Φωλεές, δοκίδες διάχυτες αθροίσεις ραβδοειδών κυττάρων και διαυγοκ-υτταρική διαμόρφωση αυτών έχουν περιγραφεί. Στα 2/3 των APT κυριαρχεί η στρογγυλομικροκυτταρική συνιστώσα, ενώ η α) μεσεγχυματική διαφοροποίηση [1/3 περιπτώσεων] υπό την μορφή ατρακτοκυτταρικών περιοχών με βασίφιλο/μυξοειδές στρώμα και β) η επιθηλιακή διαφοροποίηση [1/4 περιπτώσεων] υπό την μορφή θηλών, δοκίδων, σωληνίων είναι λιγώτερο συχνές. Αφθονες μιτώσεις και γεωγραφική νέκρωση απαντώνται συχνά. Ανοοιστοχημικά, η ανίχνευση ποικίλων δεικτών αντικατοπτρίζει την πολυφαινοτυπική διαφοροποίηση του APT. Vimentin, EMA, λιγώτερο συχνά Ακτίνη λείων μυικών ινών ανιχνεύονται στα ραβδοειδή κύτταρα στη πλειοψηφία των APT, ενώ GFAP, νευροινίδια, κερατίνες κυρίως η κερατίνη 8 και η συναπτοφυσίνη απαντώνται συχνά. Η ανίχνευση των ανωτέρω δεικτών ποικίλλει στις περιοχές με διαφορετική μορφολογία, ενώ η έκφραση του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67/MIB-1 είναι υψηλή [συνήθως >50% των πυρήνων] Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν έκφραση Osteopontin και Claudin 6 στους APT [32]. Η ανοοιστοχημική διερεύνηση της έκφρασης της INI-1 πρωτεΐνης αποτελεί ευαίσθητο και ειδικό δείκτη για την διάγνωση APT, διότι η διαλληλική αδρανοποίηση του INI-1 γονιδίου οδηγεί στη απώλεια της πυρηνικής έκφρασης της πρωτεΐνης σε όλους τους APT, ενώ τα φυσιολογικά κύτταρα και τα λοιπά εμβρυονικά νεοπλάσματα διατηρούν την πυρηνική της ανίχνευση [30,33].

Εμβρυονικά νεοπλάσματα του ΚΝΣ χωρίς χαρακτηριστικά ραβδοειδούς όγκου αλλά με απώλεια της πυρηνικής έκφρασης της INI-1 πρωτεΐνης αντιστοιχούν σε APT, ενώ τα καρκινώματα του χοριοειδούς πλέγματος διατηρούν την πυρηνική έκφραση της INI-1 παρά την αναφερόμενη αδρανοποίηση του INI-1 γονιδίου σε μεμονωμένες περιπτώσεις [30,34].

Γενετικές ανωμαλίες

Το σύνδρομο γενετικής προδιάθεσης Ραβδοειδούς όγκου αποτελεί γενετική διαταραχή χαρακτηριζόμενη από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ραβδοειδούς όγκου [APT, νεφρικού και εξωφρικού] γενικά λόγω ιδιοσυστασιακής απώλειας ή αδρανοποίησης ενός αλληλίου του INI/SMARCB1/SNF5 γονιδίου στο 22q11.2 [30,35].

Μετάλλαξη ή απώλεια του INI-1 γονιδίου στο 22q11.2 αποτελούν το γενετικό χαρακτηριστικό του APT [30,35]. Η INI-1 πρωτεΐνη αποτελεί συνιστώσα του συμπλέγματος SWI/SNF, το οποίο συμβάλλει στη δομική μεταβολή της χρωματίνης μέσω ATP εξαρτωμένων μηχανισμών και δραστηριοποιείται στους επαγωγείς γονιδίων ελέγχου της κυτταρικής αύξησης, κυτταρικού κύκλου και διαφοροποίησης. Αν και η ακριβής λειτουργία της INI1 πρωτεΐνης και ο ρόλος της στη κακοήθη εξαλλαγή δεν έχουν διευκρινισθεί, η δράση της μέσω των οδών P-53 και p-16/Rb/E2F θεωρείται πιθανή. Το INI-1 γονίδιο δρά ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο, γεγονός που απαιτεί δύο διαδοχικές γενετικές προσβολές για την αδρανοποίηση του και την κακοήθη εξαλλαγή. Απώλεια της INI-1 πρωτεΐνης παρατηρείται σχεδόν σε όλους APT, ενώ το 75% αυτών χαρακτηρίζονται από απώλειες γενετικού υλικού ή μεταλλάξεις του συστοίχου γονιδίου. Οι γενετικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν α) Ομόζυγες απώλειες INI-1 στο 20-24% των APT β) περιπτώσεις με μετάλλαξη του ενός αλληλίου του γονιδίου και απώλεια του άλλου ή μέσω μονοσωμίας ή μιτωτικού ανασυνδυασμού. Μεταλλάξεις των εξονίων 5 και 9 του INI-1 γονιδίου αποτελούν ειδικές γενετικές ανωμαλίες των APT διαφορετικές από τις μεταλλάξεις των άλλων νεφρικών και εξωνεφρικών ραβδοειδών όγκων [30,35]. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν την ύπαρξη εναλλακτι-

κού γονιδιακού επιτόπου με γενετικές μεταβολές στους APT, ενώ μεταλλάξεις του INI-1 έχουν περιγραφεί και σε οικογενή σβαννώματα στο πλαίσιο σβαννωμάτωσης [30,36].

Το 25-30% των ασθενών με APT εμφανίζουν ιδιοσυστασιακές, συνήθως de novo, μεταλλάξεις του INI-1 γονιδίου και χαρακτηρίζονται από μικρότερη ηλικία προσβολής και χειρότερη πρόγνωση [30,37]. Ιδιοσυστασιακές μεταλλάξεις INI-1 έχουν περιγραφεί και σε υγιείς ενήλικες, γεγονός που συνηγορεί για την ατελή διαπερατότητα της γενετικής ανωμαλίας και την ύπαρξη μιας σημαντικής χρονικής περιόδου για την ογκογένεση του APT [22,35,37]. Η ανάδειξη ιδιοσυστασιακής μετάλλαξης του INI-1 γονιδίου είναι επαρκής για τη διάγνωση του συνδρόμου γενετικής προδιάθεσης ραβδοειδούς όγκου [29,30]. Παιδιά με ιδιοσυστασιακές μεταλλάξεις του INI-1 είναι δυνατόν να αναπτύξουν κακοήθη ραβδοειδή όγκο κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής, ο οποίος να αντιστοιχεί σε APT ή σε APT με σύγχρονη παρουσία νεφρικού ή εξωνεφρικού ραβδοειδούς όγκου μαλακών μορίων. Οι APT είναι ιδιαίτερα επιθετικά νεοπλασμάτα και η συνολική επιβίωση των ασθενών κυμαίνεται από 11-24 μήνες, ενώ παιδιά μεγαλύτερα των 3 ετών εμφανίζουν μακρότερη επιβίωση [30].

Summary

Embryonal Brain Tumours in Children

K. Stefanaki MD, PhD, G. A Alexiou MD, PhD, N. Prodromou MD, PhD

Brain tumors are the most common solid tumors of childhood and represent a diverse group of neoplasms with varying histology. Despite the enormous improvements in the treatment over the last few decades, brain tumors in childhood remain the greatest challenge in pediatric oncology. Embryonal tumors are the largest group of malignant brain tumors in children. According to the 2007 world health organization (WHO) classification of central nervous system tumors this group includes three main histological entities; medulloblastoma, primitive neuroectodermal tumor and atypical teratoid/rhabdoid tumor. Medulloblastoma constitutes 20% of the primary CNS tumors and 40% of all cerebellar neoplasms; the most common brain tumor among children. On the contrary atypical teratoid/rhabdoid tumor occurs primarily in early childhood and is a rare neoplasm. It behaves in a very aggressive manner and while cure is possible, no standard or effective therapy has been defined for the most patients. Multiple signaling pathways have been associated with tumor formation and growth. Here we present the histological and immunohistochemical features of each neoplasm and try to examine the involvement of these pathways in embryonal tumor malignancy, focusing on their mode of deregulation, prognostic value, functional effects and amplifications for therapy, since a better understanding of the molecular pathways, involved in these tumors formation may allow the discovery of new drugs, which act on specific targets. In addition, there is a major hope for the future, that the incorporation of biological agents, targeting specific signaling pathways will have the potential to act favorably on these diseases, make treatment more effective and also allow a reduction in neurotoxic therapy.

Key words: embryonal tumor, medulloblastoma, atypical teratoid rhabdoid tumor, prognosis

Βιβλιογραφία

1. Embryonal tumours. Louis D.N, Ohgaki H, Wiestler O.D, Cavenee W.K [eds]: World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System IARC Press, Lyon, 2007, pp 132-149.
2. Embryonal tumours. Burger P.C and Scheithauer B. Tumors of the central nervous system AFIP Atlas of Tumor Pathology series 4, 2007, pp 251-294.
3. Louis DL, Ohgaki H, Wiestler OD et al. The 2007 WHO Classification of tumours of the central nervous system Acta Neuropathol [Berl] 2007; 114:97-109.
4. Alexiou GA, Moschovi M, Stefanaki K et al. Epidemiology of pediatric brain tumors in Greece (1991-2008). Experience from the Agia Sofia Children's Hospital. Cen Eur Neurosurg 2011; 72: 1-4.
5. Giangaspero F, Eberhart C.G, Haapasalo H, et al. Medulloblastoma. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK [eds]: World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System IARC Press, Lyon, 2007, pp 132-140.
6. Alexiou G et al. Brain Pathol. 2011
7. Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP et al. Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favourable prognosis J Neurosurg 1999;91:971-7.
8. Von Hoff, Hartmann W, Von Bueren AG et al. Large cell/anaplastic medulloblastoma: outcome according to myc status, histopathological and clinical risk factors. Pediatr Blood Cancer 2010;54: 369-76.
9. Verma S, Tavara C, Gilles F. Histologic features and prognosis in pediatric medulloblastoma. Pediatr Develop Pathol 2008: 17:1.
10. Das P, Puri T, Sharma MC, et al. Medulloblastomas: correlative study of MIB-1 proliferation index along with expression of c-MYC, ERBB2 and apoptotic proteins along with histological typing and outcome Child Nerv Syst 2009;25:825-835.
11. Schuller U, Schober F, Kretzschmar HA, Herms J. Bcl-2 expression inversely correlates with tumour cell differentiation in medulloblastoma Neuropathol Appl Neurobiol 2004; 30:513-2112.
12. Pfister S, Remke M, Benner A et al. Outcome prediction in pediatric medulloblastomas based on DNA copy number aberrations of chromosomes 6q and 17q and MYC and MYCN loci J Clin Oncol 2009;27:1627-36.13. Guessous F, Li Y, Abounader R. Signaling pathways in medulloblastoma. J Cell Physiol 2008;217:577-83.
14. Baryawno N, Sveinbjörnsson B, Kogner P, et al. Medulloblastoma: a disease with disorganized developmental signaling cascades. Cell Cycle. 2010;9:2548-54
15. Ellison DW, Dalton J, Kocak M et al. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. Acta Neuropathol. 2011 Jan 26. [Epub ahead of print]
16. Yoon JW, Gilbertson R, Iannaccone S et al. Defining a role for Sonic Hedgehog pathway activation in desmoplastic medulloblastoma by identifying GLI1 target genes Int J Cancer 2009;124:109-19.
17. Fattet S, Haberier C, Legoix P et al. Beta-catenin status in paediatric medulloblastoma: correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles and clinical characteristics. J Pathol 2009;218:86-94.
18. Rogers HA, Miller S, Lowe J et al. An investigation of the Wnt pathway activation and association with survival in central nervous system primitive neuroectodermal tumours [CNS PNET]. Br J Cancer 2009;21:1292-302.
19. Northcott PA, Korshunov A, Witt H. Medulloblastoma Comprises Four Distinct Molecular Variants J Clin Oncol. 2010 Dec [Epub ahead of print]
20. Moschovi M, Alexiou GA, Patereli A, et al. Prognostic significance of cyclin A and B1 in pediatric embryonal tumors. J Neurooncol. 2010 Nov 11.
21. Patereli A, Alexiou G, Stefanaki K, et al. Expression of epidermal growth factor and receptor and HER-2 in pediatric embryonal brain tumors. Pediatr Neurosurg. DOI: 10.1159/000316640.
22. Korshunov A, Kool M, Hasselblat M, et al. Molecular diagnostics of CNS embryonal tumors Acta Neuropathol 2010;120:553-66.
23. Stanton BZ, Peng LF. Small-molecule modulators of the Sonic Hedgehog signaling pathway. Mol Biosyst. 2010; 6:44-54.
24. McLendon RE, Judkins AR, Eberhart CG, et al. Central nervous system primitive neuroectodermal tumours. Louis D.N, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK [eds]: World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System IARC Press, Lyon, 2007, pp 141-146.
25. Gessi M, Giangaspero F, Lauriola L et al. Embryonal tumors with abundant neuropil and true rosettes: a distinctive CNS primitive neuroectodermal tumor Am J Surg Pathol 2009;33:211-7.
26. Pfister S, Remke M, Toedt G et al. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system frequently harbour deletions of the CDKN2A locus and other genomic aberrations distinct from medulloblastoma. Genes Chromosomes Cancer 2007;46:839-51.
27. Behdad A, Perry A. Central nervous system primitive neuroectodermal tumors: a clinicopathologic and genetic study of 33 cases. Brain Pathol 2009; Jun 25.
28. Judkins AR, Ellison DW. Ependymoblastoma: Dear, Damned, Distracting Diagnosis, Farewell Brain Pathol 2008 Dec 17.
29. Wesseling P, Biegel JA, Eberhart CG, et al. Rhabdoid predisposition syndrome in Louis D.N, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK [eds]: World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System IARC Press, Lyon, 2007 pp 234-5.
30. Judkins AR, Eberhart CG, Wesseling P. Atypical teratoid/rhabdoid tumour in Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK [eds]: World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System IARC Press, Lyon, 2007 pp 147-9.
31. Kordes U, Gesk S, Fruwald MC, et al. Clinical and molecular features in patients with atypical teratoid rhabdoid tumor or malignant rhabdoid tumor. Genes Chromosomes Cancer 2010;49:176-181.
32. Ma HI, Kao CL, Lee YY. Differential expression profiling between atypical teratoid/rhabdoid and medulloblastoma

- tumor in vitro and in vivo using microarray analysis. Childs Nerv Syst. 2010;26:293-303.0
33. Judkins AR Immunohistochemistry of INI1 expression: a new tool for old challenges in CNS and soft tissue pathology Adv Anat Pathol 2007;11:335-9
34. Schittenheim J, Nagel C, Meyermann R, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors may show morphological and immunohistochemical features seen in choroid plexus tumors Neuropathology 2011 Jan 30.
35. Eaton KW, Tooke LS, Wainwright LM, et al. Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors Pediatr Blood Cancer. 2011;56:7-15.
36. Patil S, Perry A, Maccollin H et al. Immunohistochemical analysis supports a role for INI1/SMARCB1 in hereditary forms of schwannomas but not in solitary sporadic schwannomas. Brain Pathol. 2008;18:517-519.
37. Bourdeaut F, Lequin D, Brugières L. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor Clin Cancer Res. 2011;17:31-8.