

Yeni Gelişmeler Işığı Altında Medulloblastomun Moleküler Sınıflaması

Under the Light of New Developments: Molecular Classification of Medulloblastoma

Derleme
Review

Eda Ataseven[®], Nur Olgun[®]

Öz

Medulloblastom, çocukluk çağında görülen en sık malign beyin tümörüdür. Medulloblastomlar hastanın tanı yaşı, tanıda metastaz durumu ve rezidüel tümör volümüne göre klinik risk gruplarına ayrılmaktadır. Ancak bu risk sınıflamasına ve histolojik tip değerlendirmesine rağmen, hastalığın tedavi yanıtlarının oldukça farklı olması medulloblastomların heterojen özellik gösterdiğini, histolojik tip ve klinik sınıflamanın prognoz değerlendirmede yetersiz olduğunu göstermiştir. Son yıllarda yapılan moleküler ve genetik çalışmalar sonucunda medulloblastomda genetik özelliğe bağlı alt gruplar değerlendirilmeye başlanmış ve bu alt gruplarda hastalığın prognozunun farklı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle DSÖ 2016 yılında beyin tümörleri sınıflamasında bu moleküler özellikleri değerlendirmeye olarak entegre tanı sisteminin kullanılmasını önermiştir. DSÖ 2016 sınıflamasına göre medulloblastomlar moleküler olarak 4 alt gruba ayrılmıştır (WNT, SHH, Grup 3, Grup 4). Bu alt gruplardan WNT ve SHH mevcut olan patolojik sinyal yolağının ismiyle adlandırılmıştır. Grup 3 ve Grup 4'te ise patolojik yolaklar halen net olarak bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu alt gruplarda klinik özelliklerin ve prognoz oldukça farklı olduğunu göstermiştir. Bu sınıflamalar ışığında bundan sonraki çalışmalarda amaç prognozu çok iyi olan gruplarda tedavi dozlarını düşürerek ileri dönemlerde gelişen tedavi ilişkili komplikasyonları azaltabilmek, oldukça kötü prognozu olan gruplarda ise patolojik yolakları tanımlayarak hedefe yönelik tedaviler geliştirebilmektir. Bu derlemede, yeni bilgiler ışığı altında medulloblastomun moleküler alt grupları, bu grupların klinik özellikleri ve prognostik önemi gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Medulloblastom, moleküler alt gruplar, klasifikasyon, çocuk

ABSTRACT

Medulloblastoma is the most frequently seen malignant brain tumor during childhood. Currently, medulloblastoma is classified clinically according to age at presentation, metastatic status, and the presence of residual tumor volume following resection. Despite these clinical risk stratification and histological subtypes of medulloblastoma, all tumors give different responses to treatments and all have different prognosis. These findings suggest that medulloblastoma is a heterogeneous disease and clinical risk stratification and histological subtypes are not enough to predict outcome. Recent molecular and genetic studies indicate that medulloblastoma consists of different molecular subgroups and all of these subgroups have different prognosis. In the 2016 WHO brain tumor classification medulloblastomas were classified into four different subgroups according to molecular profiling, and use of integrated diagnostic systems. These molecular subgroups are WNT, Sonic Hedgehog (SHH), Group 3 and Group 4. WNT and SHH subgroups named according to the pathological pathways thought to be in their pathogenesis. In group 3 and 4 pathologic pathways are still unknown. Recent studies showed that these molecular subgroups have different clinical features and prognosis. Ongoing researches will aim to reduce the treatment (chemotherapy, radiotherapy) doses in good prognostic groups, minimize the therapy-related adverse effects and to find new treatment approaches or target therapies especially in poor prognostic groups. In this review article we briefly reviewed the molecular subgroups of medulloblastoma, their clinical features and prognostic value.

Keywords: Medulloblastoma, molecular subgroups, classification, childhood

GİRİŐ

Medulloblastom en sık görülen çocukluk çağı malign beyin tümörüdür, çocukluk çağı beyin tümörlerinin %20'sini

oluşturur ^(1,2). Olguların çoğu ilk 5 yaşta tanı alır ve özellikle erkek çocuklarda daha sık görölmektedir, görölme sıklığı yaşla beraber azalmaktadır. Nadir de olsa ileri yaşlarda da görölebilmektedir.

Alındığı tarih: 18.12.2018

Kabul tarihi: 30.12.2018

Online Yayın tarihi: 29.08.2019

Eda Ataseven

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
Çocuk Hematolojisi ve
Onkolojisi Bilim Dalı,
İzmir - Türkiye

✉ edataseven@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-3419-5814

N. Olgun 0000-0001-9591-0207

Dokuz Eylül Üniversitesi,
Onkoloji Enstitüsü,
Onkoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Cite as: Ataseven E, Olgun N. Yeni gelişmeler ışığı altında medulloblastomun moleküler sınıflaması. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2019;29(2):107-13.

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Medulloblastomlar posterior fossa yerleşimli tümörlerdir. Olguların çoğu serebellum orta kısmı veya vermisten kaynaklanır. Bu bölgeden kaynaklandıklarında 4. ventrikül içine uzanarak BOS akışını bozabilir ve hidrosefaliye neden olurlar. Bu tümörler nadiren serebellar hemisferlerden de kaynaklanabilir ⁽³⁻⁵⁾.

BOS akışını engellemesi nedeniyle olgular kafa içi basıncı artışına bağlı baş ağrısı, bulantı, kusma, yürüme bozukluğu, konuşma bozukluğu, beslenme gücülüğü, halsizlik, uyuşukluk gibi Őikayetlerle başvururlar, ancak küçük çocuklarda kraniyal sütürlerin kapanmamış olması nedeni ile kafa içi basıncı artışı bulguları olmayabilir ve tanı daha geç konulabilir.

Günümüzde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi agresif multimodal tedavi yaklaşımları ile genel sağ kalım hızları %60-90'lara kadar çıkmıştır, ancak halen hastaların 1/3'lik bir kısmı hastalık nedeni ile kaybedilmektedir. Tedavisi tamamlanan hastalarda ise nörokognitif defisitler, endokrinopatiler, sekonder kanserler, psikolojik ve sosyal problemler uzun dönem yan etkiler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle günümüzde yapılan çoğu çalışmada amaç etkin tedavi verirken ileri dönemde gelişebilecek sekelleri de azaltabilmektir ⁽⁶⁻⁹⁾.

Son yıllarda yapılan moleküler ve genetik çalışmalar medulloblastomun klinik, histolojik, moleküler ve prognostik özellikleri ile tamamen heterojen bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Şu ana kadar medulloblastomun sınıflanması histomorfolojiye dayalı olarak yapılmaktaydı. Buna göre medulloblastomlar klasik tip, desmoplastik/nodüler tip, ileri derecede nodülarite gösteren tip ve büyük hücreli/anaplastik tip olarak ayrılmaktaydı ⁽⁵⁾. Ancak yeni gelişmeler işığında bu histolojik gruplar arasındaki genetik ve transkripsiyon farklılıklarına dayanarak 2010 yılında Boston'da yapılan konsensusta moleküler olarak medulloblastomun 4 ana alt gruba ayırılabilceğine ve yine bu grupların içindedeki farklılık gösteren subtipler olduğuna karar verilmiştir ⁽¹³⁾.

Klinik ve histolojik sınıflama

Medulloblastom klinik sınıflaması ilk kez Chang tarafından tümör boyutu, invazyon durumu ve metastazlar göz önüne alınarak yapılmıştır. Ancak artık bu sınıflama kullanılmamaktadır ⁽¹⁴⁾. Günümüzde medulloblastomlar klinik olarak hastanın yaşı, rezidüel tümörün boyutu ve metastaz durumuna göre iki risk grubuna ayrılmaktadır. Buna göre üç yaş ve üzeri olan, metastazı olmayan ve rezidüel tümörü 1,5 cm² nin altında olanlar standart risk kabul edilirken, üç yaş altında tanı alan ve/veya metastazı olan ve/veya rezidüel tümörü 1,5 cm²'nin üzerinde olan hastalar yüksek risk grubuna alınmaktadır. Üç yaş altında tümörün daha agresif olması ve bu yaş grubunda tedavinin kısıtlayıcı özelliklerinden dolayı risk gruplamasında en önemli prognostik faktör hasta yaşıdır ⁽¹⁵⁾.

2007 yılında yapılan Dünya Sağlık rgt medulloblastom sınıflaması temelde histomorfolojiye göre idi ve klasik tip, desmoplastik/nodüler tip, ileri derecede nodülarite gösteren tip ve büyük hücreli/anaplastik alt tip olmak üzere dört alt gruba ayrılmaktaydı.

Klasik tip en sık görülen tiptir, küçük yuvarlak mavi hücreli bir tümördür. Histolojik olarak dar sitoplazmalı, az diferansiye hücre dizilerinden oluşmaktadır. Genellikle orta hatta tümör gelişimi vardır.

Desmoplastik/nodüler tip de yine küçük mavi hücrelerden oluşmaktadır. Retiklinden ve tümör hücrelerinden zengin zeminde retiklinden ve tümör hücrelerinden yoksul nodüller alanlardan oluşmaktadır. Olguların yaklaşık %15'i bu gruplardadır ve prognozu diğer gruplara göre daha iyidir. Bu tümörler serebellar hemisfer lateralinde de gelişebilir. İleri derecede farklılaşma gösteren tip de histopatolojik olarak desmoplastik tipe büyük oranda benzerlik göstermektedir.

Büyük hücreli/anaplastik tip en kötü prognoza sahip tiptir ⁽⁵⁾. Tümör belirgin nükleer polimorfizme sahip, belirgin nükleoluslu büyük hücrelerden oluşmaktadır.

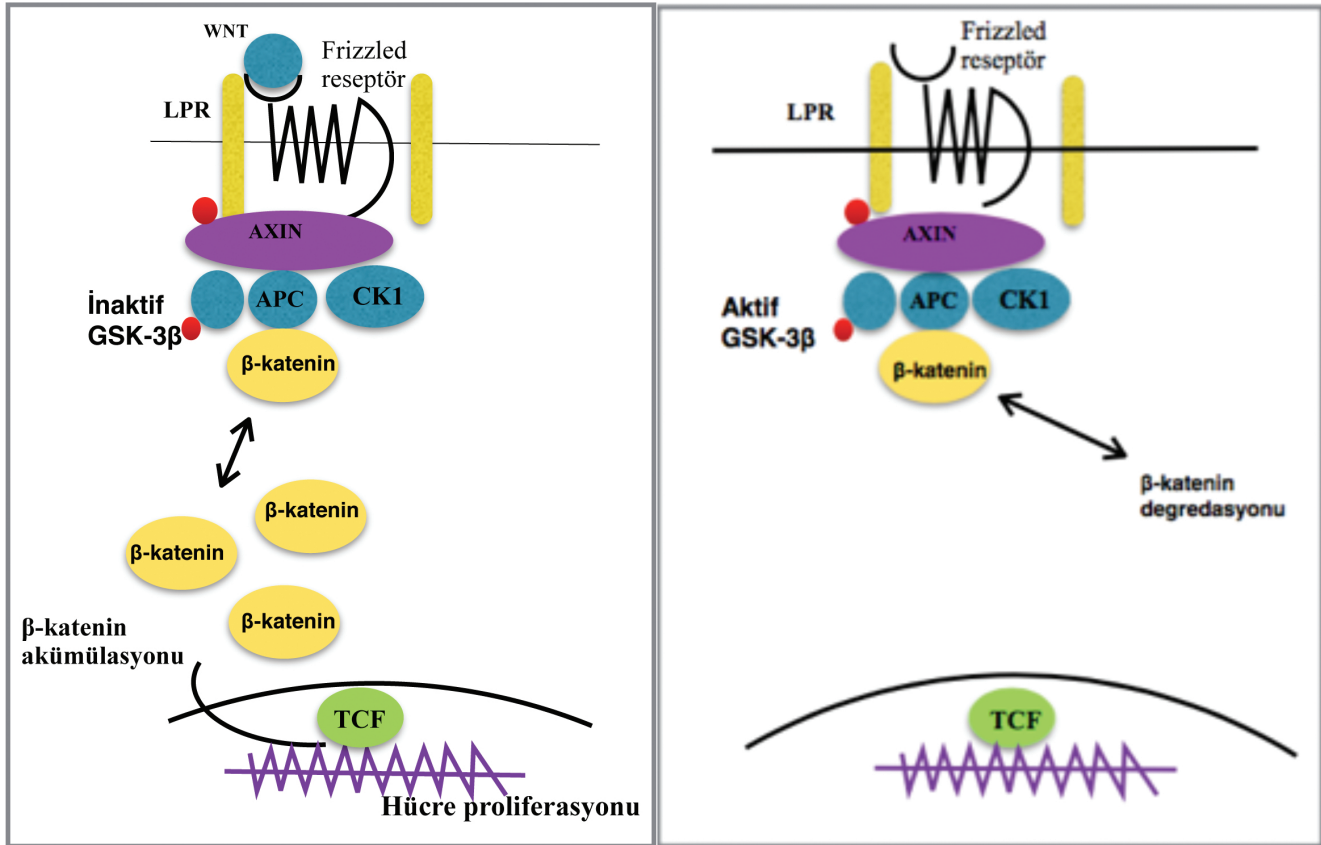
Moleküler alt gruplar:

Son yıllarda beyin tümörlerinde farklı moleküler özelliklerin saptanması ile birlikte, bu moleküler özelliklerin beyin tümörü sınıflandırmasına nasıl entegre edilmesi gerektiği düşüncesiyle 2014'te 10 ülkeden 28 patolog, nöroonkolog, nöroradyolog, nöroşirürjiyen ve onkologların katılımıyla Haarlem Toplantısı yapıldı. Bu toplantının amacı 2016 DSÖ beyin tümörleri sınıflamasına moleküler bilgilerin ne şekilde eklenmesi gerektiği ve bu sınıflamaya bir öneri verebilmektir. Bu toplantının sonucunda beyin tümörlerinde katmanlı "entegre" tanı sistemi (tümörün histolojik tanısı, tümörün derecesi, moleküler özellikleri) kullanılması önerildi. Haarlem Toplantı'sında sonra 2016 yılında DSÖ beyin tümörlerinin sınıflandırılmasında moleküler alt tiplerin kullanımını önermiştir ⁽¹⁶⁾.

2016 DSÖ beyin tümörleri sınıflamasına göre medulloblastomlar moleküler özelliklerine göre 4 ana alt gruba ayrıldı. Bu dört ana grup; WNT (wingless), SHH (Sonic Hedge-hog), Grup 3 ve Grup 4'tür. WNT ve SHH bu alt gruplarda tanımlanmış patolojik sinyal yollarının adıyla isimlendirilmişlerdir. Grup 3 ve Grup 4'teki yollardaki ana patoloji halen net olarak açıklanamamıştır, bu nedenle bu yollar tanımlanana kadar bu şekilde isimlendirilmişlerdir ⁽¹⁷⁾. Bu dört grup arasında klinik, demografik ve histolojik özellikler açısından belirgin farklılık vardır. Bu nedenle klinikte kullanımı hem hedef tedaviler açısından, hem de hastalık prognozunu ön görme açısından önerilmektedir.

1) WNT medulloblastom:

WNT alt grubu en nadir görülen medulloblastom alt grubudur, olguların yaklaşık %10'u bu gruptadır. Bu grup medulloblastomlar küçük çocuklarda nadir



Şekil 1. WNT yolağı. WNT'nin Frizzled reseptörüne bağlanması β-katenin'in stabilize olmasını sağlar. Bu durumda, β-katenin'in degradasyona uğramadan hücre içinde birikir, TCF transkripsiyon faktörünü aktif hale getirir ve proliferasyonu uyarır.

görülürken en sık 10-12 yaş civarında görülmektedir. Erkek/kız oranı 1/1'dir. Bu tümörler dorsal beyin sapında alt rombik dudaktaki öncül hücrelerden köken almaktadır. Çoğunlukla serebellar pedinkül ve serebellopontin bölgede gelişirler. Genellikle klasik histoloji görülür ve prognozu en iyi olan gruptur. Nadiren anaplastik/büyük hücreli morfolojideki tümörler de izlenmektedir ve WNT alt grubundaki anaplastik morfolojideki tümörlerin diğer gruplardaki anaplastik morfolojiye göre iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁸⁾.

WNT (Wingless) embriyogenezde yer alan ve hücreler arası iletişimi kontrol eden bir proteindir. WNT proteini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hücrenin diferansiasyonunu ve proliferasyonunu düzenler. şu ana kadar insanda 19 tane WNT proteini saptanmıştır ve özellikle WNT1 santral sinir sistemi gelişiminde önemli yere sahiptir.

WNT proteini bir transmembran aile üyesi olan Frizzled reseptör ailesine bağlanarak aktivite gösterir. Normalde Frizzled reseptörü LDL reseptör ilişkili proteinle birlikte kompleks oluşturur ve bu kompleks β -katenin degradasyon kompleksine bağlanarak β -kateninin fosforile ederek degradasyona uğratır. WNT proteini Frizzled reseptörüne bağlandığında katenin degradasyon kompleksini inaktif hale getirir ve β -katenin hücre nükleusunda birikir. Hücre içinde biriken β -katenin LEF/TCF transkripsiyon faktörüne bağlanarak bunları aktif hale getirir. LEF/TCF kompleksi c-myc, siklin D1 gibi genleri aktif hale getirerek transkripsiyonu başlatır ve böylelikle tümör oluşumuna neden olur (şekil 1). WNT medulloblastomlarında moleküler analizlerde en sık CTNNB1 mutasyonu saptanmıştır. Bu gen β -katenini kodlamaktadır ve CTNNB1 mutasyonu sonrası β -katenin fosforile ve degrade olamaz ⁽¹⁸⁾. WNT yolağının inhibisyonuna neden olan APC genindeki mutasyonlar Turcot sendromuna neden olurken aynı zamanda medulloblastoma da yatkınlık yaratmaktadır ⁽¹⁹⁾. Daha az sıklıkla AXIN1, AXIN2, Tp53 ve DDX3X mutasyonları da medulloblastoma neden olabilmektedir. Bu mutasyonların çoğu WNT yolağını aktif hale getirerek

β -kateninin nükleer birikimine neden olmaktadır ⁽²⁰⁾. WNT medulloblastomların büyük bir kısmında kromozom 6 kaybı saptanmakta iken, diğer grup medulloblastomlarda (Grup 3 ve Grup 4) sık görülen kromozom 17 aberasyonu bu grupta nadir olarak saptanmaktadır ⁽²¹⁾. MYC gen ekspresyonunda bu grup tümörlerde sık saptanmaktadır.

WNT grubu medulloblastomlarda genel sağ kalım hızları %90'ları geçmektedir, prognozu en iyi olan gruptur ve nadiren metastaz yaparlar. Bu grupta kaybedilen hastalar genellikle tedaviye bağlı komplikasyonlar nedeniyle veya ikincil kanserlerle kaybedilmektedir. Bu sonuçlara dayanarak günümüzde bu hastaların fazla tedaviye maruz kaldığı düşünölmektedir ve son dönemde bu grupta tedavinin azaltılabileceği düşünölmektedir.

2) SHH medulloblastom:

SHH medulloblastomlarda patoloji Sonic Hedgehog sinyal yolağındadır. Bu tümörler medulloblastomların %30'unu oluşurmaktadır. Sonic Hedgehog (SHH) yolağı normal serebellar gelişimde anahtar rol oynamaktadır ve SHH yolağı serebellar bölgedeki nöronal öncül hücrelerin proliferasyonunu uyarır. Bu nedenle bu tümörler en sık serebellar vermis ve hemisferlerde görölmektedir. Genel olarak desmoplastik/ nodüler histoloji bu grupta sık görülür. Orta derecede prognoza sahiptir. Prognozu WNT medulloblastomlara göre daha kötü, Grup 3'e göre ise daha iyidir. SHH medulloblastomlarda tanı anında metastaz nadiren görülür. En sık 4 yaş altı süt çocuklarında ve 16 yaş üzeri adolesanlarda görölmektedir.

Moleküler çalışmalar en sık SHH reseptörü PTCH-1 mutasyonunu göstermektedir, bunun dışında SHH inhibitörü SUFU mutasyonu, SMO mutasyonu, GLI1 ve GLI2 amplifikasyonu bu alt grup medulloblastomlarda saptanmıştır. Tüm bu mutasyonlar SHH yolağının aktivasyonuna neden olmaktadır ^(22,23). Kromozom 9q delesyonu (PTCH geni kromozom 9q22'de yer almaktadır) SHH medulloblastomlarda sık görülür ve yalnızca bu gruba özğüdür ⁽¹⁷⁾.

SHH medulloblastomlarda TP53 mutasyonu prognostik öneme sahiptir. Bu nedenle bu tümörler TP53 durumuna göre “p53 mutant” ve “p53 mutant olmayan-vahşi tip” olarak iki gruba ayrılırlar ^(2,24).

p53 mutant grup SHH medulloblastomların %20’sini oluşturmaktadır. Bu tümörler genellikle büyük hücreli/anaplastik morfolojidedir. p53 mutant medulloblastomlarda metastaz riski yüksektir, tedaviye daha dirençlidir ve hastalık tekrarı riski yüksektir. Bu nedenle p53 mutant olmayan gruba göre kötü prognozudur. Bu grupta p53 dışında GLI2, SHH, MYCN mutasyonları da görülebilir ⁽²⁴⁾.

P53 mutant olmayan grup ise sıklıkla desmoplastik/nodüler ve ileri derecede nodülerite gösteren morfolojidedir. Bu grubun prognozu mutant tipe göre oldukça iyidir. Bu grupta PTCH1, SMO, SUFU ve TERT mutasyonları görülebilmektedir ⁽²⁴⁾.

3) Grup 3 medulloblastom:

Grup 3 medulloblastom hastaların %30’unda görülmektedir. Bu tümörler genellikle tanı anında metastatikler ve en kötü prognoza sahip gruptur. En sık süt çocuklarında ve çocukluk çağında görülmekte, adolesan dönemde nadir olarak rastlanmaktadır. Grup 3 tümörler nöral kök hücrelerden gelişir. Bu tümörler genellikle vermiste bulunur ve 4. ventriküle doğru uzanım gösterirler. Genellikle klasik ve büyük hücreli/anaplastik morfoloji hakimdir. Grup 3 ve Grup 4 tümörlerde patolojik yolaklar net olarak tanımlanmamıştır.

Grup 3 tümörlerin büyük bir kısmında MYC amplifikasyonu saptanmıştır ve kötü prognozla ilişkilidir. Grup 4 tümörlerde ise MYC amplifikasyonu nadir olarak görülmektedir ^(10,17). MYC ekspresyonuna göre bu tümörler iki sınıfa ayrılmıştır. MYC amplifikasyonu taşıyanlar 3α olarak adlandırılır ve en kötü prognoza sahiptir. MYC amplifikasyonu taşımayanlar ise 3β olarak adlandırılır ve daha iyi prognoza sahiptir. Bunların dışında OTX2 transkripsiyon faktörünün de MYC onkogenini uyardığı saptanmıştır ⁽²⁵⁾. Bunlar

dışında Grup 3 medulloblastomlarda SMARCA4, KMT2D, CHD7 ve KDM gen ailesinde çeşitli mutasyonlar bildirilmiştir ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Bu tümörlerin büyük bir kısmı izokromozom 17q’ya sahipken, kromozom 1q kazanımı, kromozom 5 q ve 10 q kaybı da Grup 4 tümörlere göre daha sık saptanmaktadır ve kötü prognozla ilişkilidir ⁽¹³⁾.

Tüm medulloblastomların %30’unun bu grupta olması, genellikle tanı anında metastatik olmaları ve prognozunun çok kötü olması nedeniyle şu an için klinik çalışmaların büyük bir kısmı özellikle bu alt grubun patogenezi anlamaya ve mevcut tedavileri güçlendirmeye yöneliktir.

4) Grup 4 medulloblastom:

Grup 4 medulloblastomlar en sık görülen medulloblastom tipidir (%34). En sık olarak 10 yaş üzeri çocuklarda görülür ve sütçocuğunda nadirdir. Erkek-kız oranı tüm medulloblastom gruplarına göre belirgin yüksektir (3/1) ⁽¹⁷⁾. Tanı anında metastaz riski yüksek olmasına (%35) rağmen, prognozu Grup 3’e göre daha iyidir. Grup 4 tümörlerin hangi hücreden geliştiği tam olarak gösterilmemiştir, ancak son yapılan bazı çalışmalar üst rombuk dudak öncül hücrelerden geliştiğini göstermektedir ⁽²⁹⁾. Bu tümörler Grup 3 ile benzer lokalizasyonda yer alır. Büyük bir kısmı klasik histolojiye sahipken nadiren büyük hücreli/anaplastik morfoloji de saptanabilir.

Grup 4 tümörlerin büyük bir kısmında izokromozom 17q aberasyonu mevcuttur. Bu aberasyon bazı Grup 3 tümörlerde de (%26) görülebilmemesine rağmen, Grup 4 tümörlerde (%66) çok daha sıktır. Grup 4 tümörler kromozom 11 kaybı, CDK6 ve MYCN amplifikasyonu gösterirken bu grupta MYC ekspresyon artışı çok nadir görülür. Ayrıca Grup 4 medulloblastomlu kızların %80’inde kromozom X kaybı saptanmıştır ⁽¹⁷⁾.

Literatürde Grup 3 ve 4 tümörlerde histon demetilasyonunda yer alan EZH2 ve KDM6A değişimleri bildirilmektedir ⁽³⁰⁾.

Tablo 1. Farklı gruplar tarafından tanımlanan medulloblastomun moleküler özelliklere göre risk sınıflaması (M: metastaz, MBEN: ileri derecede nodülerite gösteren medulloblastom).

	Ramaswamy ve ark. ⁽³¹⁾	Louis ve ark. ⁽²⁾	Pietsch ve ark. ⁽³²⁾
Düşük risk (>%90 sağkalım)	Tüm WNT Gr 4 → Kr 11 kaybı ve M0 (her ikisi de olmalı)	WNT → klasik morf. SHH → TP53 (-) (desmoplastik/nodüler veya MBEN)	WNT → M0, Klasik morf.
Standart risk (%75-90 sağkalım)	SHH → M0, TP53 (-), MYCN (-) Gr 3 → M0, MYC amp (-) Gr 4 → M0 ve Kr11 kaybı yok	SHH → TP53 (-) (klasik morfoloji) Gr 3 → Klasik morf. Gr 4 → Klasik morf.	WNT → M (+), anaplastik/büyük hücreli SHH → TP53 (-), M0 Gr 3 → M0, MYC amp (-) Gr 4 → M0, Klasik morf., MYC/MYCN (-)
Yüksek risk (%50-75 sağkalım)	SHH → M (+), MYCN (+) Gr 4 → M (+)	SHH → TP53 (+) (Klasik veya anaplastik/büyük hücreli) Gr 3 → Anaplastik/büyük hücreli	SHH → TP53 (+) Gr 3 → M (+), MYC amp (+), Anaplastik/büyük hücreli Gr 4 → M (+), Anaplastik/ büyük hücreli, MYC/MYCN (+)
Çok yüksek risk (<%50 sağkalım)	SHH → TP53 (+) Gr 3 → M (+)		
Bilinmeyen	WNT → metastatik grup Gr 3 → M0, MYCN (+) grup Gr 4 → belirgin anaplazi (+)	WNT → anaplastik/büyük hücreli SHH → TP53 (+) (desmo-plastik/nodüler veya MBEN) SHH → TP53 (-) anaplastik/büyük hücreli Gr 4 → Anaplastik/büyük hücreli	

Tanımlanan alt grupların klinik önemi ve yeni klinik sınıflamalar:

Medulloblastomda moleküler alt grupların tanımlanmasıyla bu hastalığın homojen bir hastalık olmadığı, her dört grubunda birbirinden farklı klinik, demografik ve histolojik özellikleri olduğu saptandı. Hastalarda tanı anında prognozu ön görmede moleküler alt grupların şu ana kadar kullanılan klinik sınıflamadan ve histolojik değerlendirmeden daha belirleyici olduğu yapılan çalışmalarda görüldü. Bu nedenle araştırmacılar son dönemde şu ana kadar kullandığımız risk sınıflaması yerine moleküler alt grupları da içeren yeni sınıflama sistemleri önermeye başladılar (Tablo 1). Bundan sonraki dönemde de yapılacak araştırmalarla bu alt gruplardaki patolojik yolakların daha net anlaşılması (özellikle Grup 3 ve Grup 4), tedavi stratejilerinin yeni risk sınıflama sistemlerine göre yeni-

den düzenlenmesi ve saptanan patolojik yollara uygun hedef tedavilerin geliştirilmesi, düşük risk grubunda olduğu düşünülen hastalarda doz azaltılarak ileri dönemde gelişebilecek yan etkilerin azaltılması amaçlanmaktadır.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Finansal destek alınmamıştır.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest.

Funding: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, Sturla LM, Angelo M, McLaughlin ME, Kim JY, Goumnerova LC, Black PM, Lau C, et al. Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature*. 2002;415:436-42. [CrossRef]
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-

- Branger D, Cavemen WK, Ohgaki H, Wrestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803-20. [\[CrossRef\]](#)
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. Childhood cancer by the ICC. Eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2012, 29.
 4. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci.* 2012;19(11):1541-4. [\[CrossRef\]](#)
 5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC (2007).
 6. Holland AA, Colaluca B, Bailey L, Stavinoha PL. Impact of attention on social functioning in pediatric medulloblastoma survivors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2018;35:76-89. [\[CrossRef\]](#)
 7. Kiefer V, Chevignard MP, Dellatolas G, Puget S, Dhermain F, Grill J, Valteau-Couanet D, Dufour C. Intellectual, educational, and situation-based social outcome in adult survivors of childhood medulloblastoma. *Dev Neurorehabil.* 2018, 1-8. [\[CrossRef\]](#)
 8. Uday S, Murray RD, Picton S, Chumas P, Raju M, Chandwani M, Alvi S. Endocrine sequelae beyond 10 years in survivors of medulloblastoma. *Clin Endocrinol.* 2015;83:663-70. [\[CrossRef\]](#)
 9. Bavle A, Tewari S, Sisson A, Chintagumpala M, Anderson M, Paulino AC. Meta-analysis of the incidence and patterns of second neoplasms after photon craniospinal irradiation in children with medulloblastoma. *Pediatr. Blood Cancer.* 2018;65:e27095. [\[CrossRef\]](#)
 10. Kool M, Koster J, Bunt J, Hasselt NE, Wakeman A, van Sluis P, Troost D, Metered NS, Caron HN, Cloos J, et al. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS ONE.* 2008;3:e3088. [\[CrossRef\]](#)
 11. Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, Santagata S, Ligon A, Greulich H, Berhoukim R, Amani V, Goumnerova L, Eberhart CG, et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol* 2011;29:1424-30. [\[CrossRef\]](#)
 12. Northcott PA, Dubuc AM, Pfizer S, Taylor MD. Molecular subgroups of medulloblastoma. *Expert Rev Neurother.* 2012;12:871-84. [\[CrossRef\]](#)
 13. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012;123:465-72. [\[CrossRef\]](#)
 14. Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a mega-voltage radiotherapeutic technique for cerebellar medulloblastomas. *Radiology.* 1969;93(6):1351-9. [\[CrossRef\]](#)
 15. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Jenkins A, Grout J, Mackie S, et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumors. *Eur J Pediatr.* 2012;171(1):87-93. [\[CrossRef\]](#)
 16. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society Of Neuropathology-Haarlem. International Society Of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014;24(5):429-35. [\[CrossRef\]](#)
 17. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.* 2011;29:1408-14. [\[CrossRef\]](#)
 18. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, Megahed H, Lusher ME, Ryan SL, Zhao W, Nicholson SL, Taylor RE, Bailey S, Clifford SC. Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. *J Clin Oncol.* 2011;29:1400-07. [\[CrossRef\]](#)
 19. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DT, Schlanstein M, Northcott PA, 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.* 2012;123:473-84. [\[CrossRef\]](#)
 20. Pugh TJ, Weeraratne SD, Archer TC, Pomeranz Krummel DA, Auclair D, Bochicchio J, et al. Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype-specific somatic mutations. *Nat Lett.* Available from: <http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature11329.html>
 21. Baryawno N, Sveinbjörnsson B, Eksborg S, Chen CS, Kogner P, Johnsen JI. Small-molecule inhibitors of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling inhibit Wnt/beta-catenin pathway cross-talk and suppress medulloblastoma growth. *Cancer Res.* 2010;70(1):266-76. [\[CrossRef\]](#)
 22. Chiang C, Litingtung Y, Lee E, Young KE, Corden JL, Westphal H, et al. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking Sonic hedgehog gene function. *Nature.* 1996;383:407-13. [\[CrossRef\]](#)
 23. Mimeault M, Batra SK. Frequent deregulations in the hedgehog signaling network and cross-talks with the epidermal growth factor receptor pathway involved in cancer progression and targeted therapies. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):497-524. [\[CrossRef\]](#)
 24. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, Pfaff E, Shih DJ, Martin DC, et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(23):2927-35. [\[CrossRef\]](#)
 25. Adamson DC, Shi Q, Wortham M, Northcott PA, Di C, Duncan CG, et al. OTX is critical for the maintenance and progression of classic medulloblastoma. *Cancer Res.* 2010;70(1):181-91. [\[CrossRef\]](#)
 26. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, Garzia L, et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature.* 2012;488:49-56.
 27. Robinson G, Parker M, Kranenburg TA, Lu C, Chen X, Ding L, et al. Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma. *Nature.* 2012;488:43-8.
 28. Northcott PA, Jones DT, Kool M, Robinson GW, Gilbertson RJ, Cho YJ, et al. Medulloblastomics: the end of the beginning. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:818-34. [\[CrossRef\]](#)
 29. Lin CY, Erkek S, Tong Y, Yin L, Federation AJ, Zapatka M, et al. Active medulloblastoma enhancers reveal subgroup specific cellular origins. *Nature.* 2016;530:57-62.
 30. Furchert SE, Lanvers-Kaminsky C, Juürgens H, Jung M, Loidl A, Frühwald MC. Inhibitors of histone deacetylases as potential therapeutic tools for high-risk embryonal tumors of the nervous system of childhood. *Int J Cancer.* 2007;120:1787-94. [\[CrossRef\]](#)
 31. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):821-31. [\[CrossRef\]](#)
 32. Pietsch T, Schmidt R, Remke M, Korshunov A, Hovestadt V, Jones DT, et al. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol.* 2014;128:137-49. [\[CrossRef\]](#)