

A KEMOTERÁPIA SZEREPE A GYERMEKKORI MEDULLOBLASTOMA KEZELÉSÉBEN

Schuler Dezső

Semmelweis Egyetem ÁOK, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A medulloblastoma az egyik leggyakoribb gyermekkori agydaganat. Mortalitása az utóbbi évtizedekben jelentősen csökkent, mely a sebészi és radioterápiás kezelésen kívül jelentős mértékben a gyógyszeres terápia fejlődésének köszönhető. E közlemény célja a gyógyszeres kezelés jelenleg alkalmazott formáinak kritikus áttekintése és azon próbálkozások megemlítése, melyek a tumor molekuláris genetikai alapjai felől kiindulva kísérlik meg a jelenlegi terápia továbbfejlesztését. Magyar Onkológia 54:145–152, 2010

Közlésre érkezett:
2010. április 16.

Elfogadva:
2010. május 6.

Levelezési cím:

Dr. Schuler Dezső
Semmelweis
Egyetem ÁOK II. sz.
Gyermekgyógyászati
Klinika
1094 Budapest
Túzóltó utca 7–9.
Telefon: (06-1) 215-9969
(06-20) 825-9273
Fax: (06-1) 215-9969
E-mail:
schdez@gyer2.sote.hu

Kulcsszavak: medulloblastoma, kemoterápia, molekuláris genetika

Medulloblastoma is one of the most frequent brain tumors in childhood. The mortality of medulloblastoma decreased significantly during the last few decades, which was the result of the better surgical and radiotherapy and to the development of chemotherapy. The aim of this publication is the critical review of the present chemotherapeutic treatment. The new therapeutic trials based on the molecular genetic mechanism of these tumors are also mentioned. Schuler D. The chemotherapy of pediatric medulloblastoma. Hungarian Oncology 54:145–152, 2010

Keywords: medulloblastoma, chemotherapy, molecular genetics

BEVEZETÉS

A medulloblastoma az egyik leggyakoribb központi idegrendszeri tumor a gyermekkorban. Érthető tehát, hogy az elmúlt esztendőkből számos kutató foglalkozott etiológiájával, patológiájával és terápiájával. A jelen munka célja az utóbbi igen heterogén vizsgálatok áttekintése, saját eredményeinket is ismertetve.

ája Magyarországon 1989 és 2001 között 26,5%, 2008-ban 21,1% volt, de egyes években a 39,68%-ot, ill. 46,26%-ot is elérte.

A CNS-tumorkok közül gyermekkorban leggyakoribb az astrocytoma és a medulloblastoma. Magyarországon 2008-ban a CNS tumorai között 22% bizonyult medulloblastoma/primitív neuroectodermális tumor-nak (37).

INCIDENCIA

A központi idegrendszeri (CNS) tumor gyermekkorban a hematológiai malignitások után a második leggyakoribb rosszindulatú megbetegedés. Gyakorisága Európában 27/millió és 41/millió között van; Európában leggyakoribb Magyarországon és a skandináv államokban. Magyarországon 2008-ban 32,5/millió volt az incidencia, de egyes években ennél lényegesen magasabb, így pl. 2007-ben 41,1/millió, míg Németországban 1998 és 2007 között 34/millió volt. Relatív gyakorisága Európában, az Amerikai Egyesült Államokban és Kanadában egyaránt 20% körül van, Németországban 1998 és 2007 között 22,6% volt (43, 54). Relatív frekvenci-

ETIOLÓGIA

Az agydaganatoknak, így a medulloblastomának etiológiáját számos tényező szabhatja meg. Újabban az infekciók és a peszticidek szerepét is felvetették: Harding és munkatársainak felmérése szerint azoknál, akik az élet első évében infekciónak voltak kitéve, ritkábban fordult elő medulloblastoma (33). A terhesség alatt, illetve kisgyermekkorban gyakoribb volt a medulloblastoma azoknál, akik családjában peszticideket használtak a kertgondozásban (72). Ugyancsak fokozott volt a medulloblastoma gyakorisága a magas súllyal (>4000 g) születetteknél (32). Fiúknál gyakrabban fordul elő, s a 3 évnél idősebb lányoknál prognózisa szignifikánsan jobb a fiúkénál (14, 30). Jól ismert az egyes gyógyszer-

rek (citosztatikumok) onkogén szerepe; az ezek által okozott második tumorok lehetnek agydaganatok is. Bizonyos öröklődő betegségek, szindrómák (sclerosis tuberosa, neurofibromatosis, Hippel-Lindau-, Turcot-, Gorlin-, Li-Fraumeni-szindróma) is járhatnak agytumorral, de ezek a központi idegrendszeri daganatok csak elenyészően csekély hányadát okozzák.

MOLEKULÁRIS GENETIKAI HÁTTÉR

A medulloblastoma terápiájának taglalása, áttekintése, továbbá a biológiai célzott terápia a molekuláris háttér ismerete nélkül nem lehetséges. A medulloblastoma a humán tumorminták és az állatkísérletek alapján a cerebellum ventricularis zónájában és a cerebellum külső germinális rétegében lévő őssejtek malignus transzformációjának eredménye (23). Ezt a sejtosztódást szabályozó protoonkogének és szuppresszor gének, a transzkripciót és a genetikai információkat továbbító jelutakat szabályozó gének mutációja, fokozott vagy csökkent működése, továbbá az apoptózis csökkenése, és epigenetikus (hiszton) elváltozások okozhatják, melyhez a környező stroma ill. erek kóros megváltozása is hozzájárul. Egyre többet tudunk a mikro-DNS-ek szerepéről is, s egyenlőre tisztázatlan a nem kódoló DNS-szakaszok megváltozásának a szerepe (20).

A transzformálódott medulloblastomasejtek génterápiája egyelőre nem lehetséges, de a gének expressziójának megváltoztatása vagy a kórosan aktiválódott szignálutak blokkolása reményt keltő megoldása lehet a célzott terápiának.

A szignálutak aktiválódásának jelentőségét igazolja, hogy a sejtproliferációban, a differenciálódásban és az áttétképződésben szerepet játszó jeltovábbító útvonalak indukciójában szerepet játszó C-kit protoonkogén a vizsgált medulloblastomák mindegyikében kimutatható volt (12), s a VEGFR2-vel együttes amplifikációja kedvezőtlen prognosztikai faktor (5). Medulloblastomában leggyakrabban a nem tumoros neurális őssejtekben is jelen lévő Wnt, Hedgehog és Notch szignálutak funkciójának megváltozása mutatható ki (23). A Hedgehog szignálút aktiválódását a Patched receptort kódoló Patched 1 (ptc1) gén mutációja, illetve funkciójának megszűnése válthatja ki (42). A ptc1 gén tehát úgy viselkedik, mint egy szuppresszor gén, de a germinális heterozigotáság (LOH) is fokozhatja a tumorképződési hajlamot. Ilyenkor, bár e gén mRNS-e kimutatható, az általa termelt Ptc1 protein már nem detektálható. Ennek a meglévő, egyetlen génnek inaktiválódását (silencing) epigenetikus (pl. hiszton) vagy poszttranszkripció gátlás is okozhatja. Megfigyelhető, hogy a Hedgehogjelút vonal megváltozása leginkább a nodularis, ill. desmoplasticus medulloblastomában, míg a Wnt szignálút aktivációja a klasszikus medulloblastomában fordul elő. Mind a Hedgehog, mind a Wnt útvonal kóros működése az N-myc onkogén amplifikálódásához vezethet, mely leginkább anaplasticus medulloblastomában fordul elő. A ptc1 gén hiánya esetében állatkísérletes modellen a

poszttranszkripció „silencing” proteaszóma-inhibitorral (bortezomid) felfüggeszthető volt, s a medulloblastoma növekedése megszűnt. Más szuppresszor gén esetében a hipometilációt okozó 5-azacitidinnel lehetett a heterozigóta módon jelenlévő vad gén „silencing” hatását megszüntetni (11, 81). Hasonló szuppresszor hatást tulajdonítanak újabban a Kruppel-like factor 4-nek (KLF 4) is, melynek csökkent expressziója a vizsgált medulloblastomák 40%-ában kimutatható volt (57). Kimutatták továbbá, hogy a PDGFR (platelet derived growth factor receptor) metasztatikus medulloblastomában fokozottan expresszálódik, s ennek gátlása imatinibbel DAOY sejtenyészetben megakadályozta a tumorsejtek proliferációját és fokozta az apoptózist (1).

Az őssejtekből kiinduló malignus proliferációt a megfelelő mikrokörnyezet segíti elő, melyben fontos szerepe van az angiogenezisnek. Ezt igazolja, hogy a neuralis prekursor markert expresszáló, CD133+ medulloblastoma- és glioblastomasejtek az erek közvetlen közelében helyezkednek el, s VEGF-et (vascularis endothelialis growth factor) termelnek. Az angiogenezisnek minden tumoros proliferációban és az áttétképződésben is szerepe van. Jelentőségét igazolja az a megfigyelés is, hogy a VEGF és receptorai medulloblastomában és DAOY medulloblastoma szövetenyszetekben is kimutathatók (76). Így a tumornövekedést ill. áttétképződést gátló terápia egy további módja az érújdonképződés gátlása lehet (18, 45). Ilyen irányú humán terápiás próbálkozások is vannak már folyamatban.

Mind a kóros sejtproliferáció, mind az azt gátló gének transzkripció faktorainak szerepéről az őssejtek vagy az immortalizált granularis sejt prekursorok medulloblastomává alakulásában számos közlemény jelent meg. Ezek közül az OTX2 érdemel kiemelés. Az OTX2 az egészséges embrió cerebellaris sejtjeiben is kimutatható, majd a fejlődés folyamán expressziója megszűnik. A medulloblastomák 63%-ában mutatható ki, azonban a tumort környező normális agyszövetben vagy egyéb agytumorokban nem. A klinikai gyakorlatban hasznosítható megfigyelés, hogy azok a medulloblastomák, melyekben az OTX2 expresszálódott, 93%-ban anaplasticus tumorok voltak (17). Chunhui Di és munkatársai szerint az OTX2-t jelentősen expresszáló medulloblastomasejtek proliferációja ATRA-val (all trans retinoic acid) – melynek a neuralis differenciációban van szerepe (51) – meggátolható, szemben az azt nem, vagy csak kis mértékben expresszáló tumorokéval. A transzkripció szerepére utal medulloblastomában, hogy egyes medulloblastoma sejtvonalakban és humán medulloblastoma tumorszövetben a REST/NRSF (repressor silencing transcription/neuron-restrictive silencer factor) expressziója erősen fokozott volt, s xenograftban e faktor aktiválása csökkentette a tumor növekedését (25).

A szuppresszor gének expressziójának megváltoztatása vonatkozásában legtöbb vizsgálat az RB génnel

kapcsolatban jelent meg. Kísérletes adatok igazolják, hogy az RB1 inaktivációja medulloblastomát indukálhat (53). DAOY medulloblastoma sejtvonalban RXR- α , RXR-7 és RAR α retinoid receptorok expresszálódnak. Az ATRA – mint ismeretes – a RAR- α -hoz kötődik, de a RXR-hez nem, s ez magyarázhatja, hogy az ATRA a különböző DAOY sejtvonalakban eltérő módon befolyásolta a sejtproliferációt a hozzá kötődő sejtek apoptózisát okozva. A retinoidnak az apoptózisra hajlamosító hatásával magyarázzák azt a megfigyelést is, hogy medulloblastoma szövettanilag a cisplatin retinoiddal együttesen alkalmazva apoptózist okozott (45, 47). Más adatok ezzel szemben az ATRA gátló hatását nem az apoptózis fokozódásának, hanem a ciklin D1 és a C-myc csökkent expressziójának tulajdonítják. In vitro vizsgálatok szerint a retinoid a telomerázaktivitás csökkentése révén is gátolhatja a medulloblastomás sejtek szaporodását (9, 48). Az OTX2-t expresszáló sejtvonalak RAR-státusza egyelőre nyitott kérdés.

Az apoptózis gátlásának jelentőségére utal medulloblastomában, hogy az apoptózist gátló survivin, mely normális szövetekben csak az ontogenezis folyamán mutatható ki (6), medulloblastomában expresszálódik (65).

Kevésbé ismeretes a mikro-RNS-ek szerepe. Ferretti és mtsai (24) 250 mikro-RNS expresszióját mutatták ki humán medulloblastomában és normális cerebellumban, s ezek közül 78-nak változott meg az expressziója medulloblastomában. Egyelőre nyitott kérdés, hogy az egyes tumorokra jellemző mikro-RNS-profiloknak a diagnosztikán és prognosztikán kívül lesz-e jelentősége a terápiában (7). Vizsgálataikból azonban végleges következtetés még nem vonható le.

Egyéb malignitásokhoz hasonlóan medulloblastomában fokozott a COX-2 (ciklooxigenáz-2), a mikroszomális proszttagandin-szintáz-1 és a proszttaglandin E2 szintje (4). Ezek al proszttaglandin E (PGE) receptorainak útján aktiválják az epidermális növekedési faktor receptort (EGFR), fokozzák a PI3K onkogén aktivitását, s így fokozzák a sejtproliferációt, angiogenezist, a tumoros sejtek invázióját és gátolják az apoptózist, továbbá az immunvédekezést (26, 34). A COX-2 gátlása (celecoxib) akut myeloid leukaemia szövettanilag, továbbá colon- és pancreascarcinoma xenograftban csökkentette a tumorsejtek proliferációját (8, 84, 85). MB sejtenyésztésben és xenograftban a COX-gátlók csökkentették a PGE termelődését és fokozták a tumorsejtek apoptózist, valamint xenograftban csökkentették az angiogenezist (4).

Kóros sejtproliferációt epigenetikus behatások is okozhatnak. A DNS-t körülvevő hisztonburok hipermetilációja szuppresszor gének csökkent expressziójához, a deacetiláció a proliferációt okozó gének fokozott expresszálódásához vezethet (21).

Kimutatták, hogy medulloblastomában tumorspecifikus metilált gének mutathatók ki. Anderton és mtsai (3) COL1A2 biallelikus metilációja által okozott transzkripcióscsökkenést („silencing”) találtak az általuk vizsgált medulloblastomák 77%-ában. A hiszton-

hiper-, ill. -deacetiláció hatása természetesen attól függ, hogy mely géneket érint. Ezt igazolja, hogy a hisztonhipermetilációt okozó Valproatnak nem a szuppresszor gének expressziócsökkentése révén tumort okozó, hanem éppen ellenkezőleg, antimedulloblastomás hatását írták le szövettanilag és xenografton (49, 74).

TERÁPIA

A medulloblastoma terápiája a gyermekkor egyéb tumoraihoz hasonlóan sebészi-, radio- és kemoterápia. A sebészi terápiát a daganat lokalizációja, az ép szövetektől való elégtelen elhatárolódása, a radioterápiát súlyos és irreparabilis károsodást okozó hatása nehezíti. A kemoterápia előretörésének komoly akadálya a vér-agy-gát annak ellenére, hogy a tumor növekedése területén e barrier áttöri. Számos próbálkozás történt a barrier átjárhatóságának növelésére, de bizonyítható eredmény nélkül. A kemoterápiás szerek arzenáljának növekedése, a kemoterápiás kezelés intenzitásának növelése, a prognosztikai faktorok pontosítása, továbbá a kemoterápia alkalmazásának időpontja, a sebészi eljárások fejlődése, a korszerű radioterápiás eljárások, valamint a kezelési modalitások sorrendje az onkológia ezen területén is jelentős eredménnyel járt, s a kedvező prognózisú esetekben 80% feletti, a kedvezőtlen prognózisú esetekben 70% körüli túlélést biztosít (28). Ma a cél már a gyógyulási arány további javítása mellett a korai és késői toxicitás csökkentése, melynek elérését a tumorbiológiai ismereteken alapuló célzott, molekuláris terápia fejlődése teszi ígéretessé.

Az optimális gyógyulást biztosító kezelés kiválasztását akadályozza az egyes terápiás tanulmányok nehéz összehasonlíthatósága: a nem egységes prognosztikai faktorok, a megbízható központilag ellenőrzött kórszövettani és molekuláris diagnosztika hiánya és a gyakran nem megfelelő számú és időtartamú megfigyelés. Az általánosan használt klinikai prognosztikai faktorok: az életkor, az intracranialis (meningealis) és intraspinalis áttétek jelenléte (beleértve a liquorban kimutatható tumorsejteket), a tumor nagysága, ill. a tumor teljes vagy részleges eltávolítása vagy csupán biopsziája. Vannak azonban olyan tanulmányok is, melyek szerint ez utóbbi nem bizonyult prognosztikai tényezőnek (40). Ezeknél azonban további pontosabb prognosztikai faktorokra kell törekedni. A korszerű molekuláris vizsgálatok rendszeres elvégzése ugyanis pontosabbá tette a jó és rossz prognózisú esetek elkülönítését (83). Így kiderült, hogy az ERBB2-proteinexpresszió pozitivitása egy külön, rossz prognózisú medulloblastoma-csoport elkülönítését teszi lehetővé szemben a TRKC-, MYCC- és MYCN-expresszióval (27, 80). Újabb adatok szerint azonban a MYCC és a MYCN amplifikációja is megbízható prognosztikai markernek bizonyult (32).

A műtét után alkalmazott sugár- és kemoterápia során fontos az egyes terápiás modalitások időzítése. Így megállapítható volt, hogy a radioterápia késleltetése

a közvetlen a műtét után hosszabb ideig alkalmazott kemoterápia miatt („szendvics kemoterápia”) rontja a prognózist (40). Nemzetközi tanulmány szerint a túlélés rövidebb, ha a radioterápia nem fejeződik be az 50. posztoperatív napig (82).

A kemoterápia intenzitásának növelése lehetővé tette az átlagos rizikójú esetekben a craniospinalis besugárzás dózisának csökkentését a gyógyulási eredmények romlása nélkül. Ily módon sikerült a régebbi 36 Gy sugárdózist 23,4 Gy-re csökkenteni változatlan gócdózis (55,8 Gy) mellett (61, 63), ami szignifikánsan csökkentette a késői mellékhatásokat (56). A 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében azonban még magas rizikójú esetekben sem helyes a sugárterápia alkalmazása annak ellenére, hogy ez a túlélést csökkentheti. Ilyenkor ugyanis oly súlyos neurokognitív károsodásokkal kell számolni, mely mindenképpen kerülendő. E helyett 3 éves korig a kemoterápia intenzitásának növelésével kell megkísérelni a tumor növekedésének megakadályozását, s ekkor megadni a sugárterápiát. Újabban eredményesnek ígérkezik e korcsoport terápiájában az intenzív kemoterápiát követő összejt-transzplantáció (13, 16, 67).

Az egyes kemoterápiás szerek monoterápiában történő vizsgálata szerint medulloblastomában leghatásosabbnak a cyclophosphamide, cisplatin, carboplatin, etoposid, ill. ezek kombinációi bizonyultak (10).

A kemoterápia átlagos rizikócsoporthoz tartozó esetekben a kedvező eredménnyel járó tanulmányok többségében a radioterápia alatt adott vincristinből, majd azt követően 4–8 kemoterápiás ciklusból áll, mely cyclophosphamidot és/vagy lomustint, platina-készítményt (carboplatin és/vagy cisplatin), továbbá vincristint tartalmaz (46, 61, 62). Egyes protokollokban ifosfamid, ara-C, etoposid és magas dózisú MTX is szerepel. Saját vizsgálatainkban a komplex kemoterápia keretében alkalmazott dibromdulcitol különösen jó hatásúnak bizonyult, mely kedvező liquorfarmakokinetikájának is tulajdonítható volt (60, 69, 70). Gyártását azonban néhány éve beszüntették. Nehéz megmagyarázni, hogy a számos extracranialis tumorban jó eredménnyel alkalmazott preoperatív kemoterápia néhány biztató megfigyelés után miért nem tudott teret hódítani a már diagnóziskor totálisan nem reszekábilisnek ítélt medulloblastomák terápiájában (71).

A rossz prognózisú medulloblastomák kezelésének kedvezőtlen eredményei világossá tették, hogy az előbbiekben ismertetettnél intenzívebb kemoterápia szükséges. Az intenzív kemoterápiás blokkok számának emelése javította a túlélést, de célszerűbbnek bizonyult a műtét- és sugárterápiát követő négy igen intenzív kemoterápiás blokk alkalmazása után adott összejt-transzplantáció. Ily módon magas rizikójú esetekben is 70–80%-os öt éves túlélés volt elérhető (27, 79). Történtek vizsgálatok tandem autotranszplantációval is, de ennek eredményesebb volta nem bizonyítható (79).

Az általunk alkalmazott protokoll különböző összetételű kemoterápiás blokkok ismételt szekvenciális

alkalmazásán alapult, melynek célja a gyógyszer-rezisztencia kialakulásának csökkentése volt. A blokkok adásán kívül a műtét és a besugárzás között két intraspinalis és magas dózisú intravénás MTX-kezelést is végeztünk a liquor-szóródás megakadályozására. Az egyes blokkok összetétele vincristin-cyclophosphamid; carboplatin-etoposid; vincristin-carmustin voltak, s befejezésként 1 hétig procarbazint kaptak betegeink. Az 5 éves túlélés az átlagos rizikójú csoportban 74% volt, de magas rizikó esetén a kezelési mód nem vált be, s az 5 éves túlélés csupán 17% volt (35, 36). Jelenleg az átlagos rizikójú betegeknek az irradiáció korábbi megkezdése érdekében a műtét után csupán egy vincristin-cyclophosphamid blokkot adunk, négy intrathecalis triplet (MTX, Ara-C, prednisolon) adása mellett. A besugárzást az 5. posztoperatív héten kezdjük. A besugárzás után (36 Gy craniospinalis, 56 Gy gócdózis) 30 héten keresztül három hetenként négy különböző összetételű kemoterápiás blokkot adunk váltakozva (vincristin-etoposid-cyclophosphamid; vincristin-carboplatin-etoposid; vincristin-carmustin-cisplatin; vincristin-cisplatin-etoposid). A 30. hét után négy alkalommal 6 hetenként egy-egy vincristint, cisplatin és etoposidot tartalmazó blokkot kapnak betegeink. A kezelést az 54. posztoperatív héten fejezzük be.

A magas rizikójú esetek terápiája a besugárzás befejezéséig azonos az átlagos rizikójú betegeknek alkalmazottal, majd 3 hetes időközökkel három különböző gyógyszer-kombinációból álló blokkot (vincristin-etoposid-cyclophosphamid; vincristin-etoposid-carboplatin; vincristin-etoposid-cisplatin) adunk háromszor ismételve. Az első posztirradiációs blokk után összejt-szeparáció történik, és a 43. posztoperatív héten összejt-transzplantációval fejezzük be a terápiát. 3 éves kor előtt irradiáció nem történik, de az előbbi kezeléseknél említett intrathecalis tripletek adásának számát négyről hatra emeljük, s a műtétet követően már három, a fentiekkel megegyező összetételű kemoterápiás blokk (vincristin-etoposid-cyclophosphamid; vincristin-carboplatin-etoposid; vincristin-cisplatin-etoposid) után elvégezzük az autotranszplantációt, amennyiben MR-vizsgálattal tumor nem mutatható ki. Tumorreziduum esetén a blokkok adását folytatjuk, s az összejt-transzplantációt a tumor eltűnése után végezzük el. Ha a reziduum nem tűnik el addig, amíg a gyermek a 3 éves korát el nem éri, besugározzuk. Kezdeti eredményeink igen biztatóak: 31 hónapos átlagos követési idő után az alacsony kockázatú csoportban 79%-os, míg a nagy kockázatú csoportban 63%-os ösztúlélést tudtunk elérni (38).

Tekintettel arra, hogy a legtöbb recidívát a műtét utáni második évben észleltük, jelenleg a második évben alacsony dózisú, nem toxikus antiangiogenetikus terápiát vezettünk be a metronom terápia elveinek megfelelően. A metronom vagy más néven alacsony dózisú, ill. antiangiogenetikus terápia eltér az eddigiekben leírt, általánosan alkalmazott kemoterápiás kezelési modalitásoktól. Az eljárás azon az elgondoláson alapul, hogy a daganatok progressziójához szükséges a

neovaszkularizáció, mely nem tumoros endothelsejtek burjánzása, s így a tumorsejtekkel ellentétben nem válnak a kemoterápiás szerekkel szemben rezisztenssé. Ezt támasztja alá, hogy hosszan tartó, alacsony dózissal, s így tolerálható toxicitású antiangiogen hatással rendelkező kemoterápiás szerek minden napos adagolásával néhány esetben tartós remisszió volt elérhető recidiváló, kemoterápiás szerekkel szemben rezisztens tumoros esetekben. Bár medulloblastomában is írtak le ezzel az eljárással jó eredményt (44), a megfigyelt esetek száma anekdotikus, s a gyakorlatba egyéb szolid tumorok esetében sem ment át – az akut leukaemia fenntartó kezelésének kivételével.

Az eredmények további javulására első sorban a célzott, molekuláris terápia bevezetésével van remény (29). Gén-terápiára ugyan nincs mód, de egyéb lokalizációjú szolid tumorokhoz hasonlóan a tumornövekedést beindító, ill. fenntartó szignálok kis molekulákkal vagy immunterápiával történő blokkolásával, továbbá a tumort okozó gének expressziójának csökkentésével, a szuppresszor gén „silencing” megszüntetésével az apoptózis elősegítésével számos kísérlet van folyamatban biztató eredménnyel (11). E szerek alkalmazása nem jár olyan súlyos mellékhatásokkal, mint a kemoterapeutikumok. Egyelőre azonban e szerek önmagukban nem képesek gyógyulást elérni, s ezért kemoterápiás kezeléssel kombinálják azokat. Lényeges azonban szem előtt tartani, hogy az ilyen kombináció nemcsak szinergizmussal járhat, hanem antagonizmussal is (77). További fontos szempont, hogy a molekuláris genetikai szerek az azonos diagnózisú betegek csak egy, az adott szernek megfelelő molekuláris biológiai alcsoportjában hatásosak, melyet pontos vizsgálatokkal kell meghatározni.

Medulloblastomában a célzott terápiára vonatkozóan kevés vizsgálat áll rendelkezésünkre, s hatásosságuk egyelőre nem bizonyított. Legígéretesebbek az ErbB-szignálút gátlását célzó eljárások. Az ErbB2 gén (HER-2) nagyobb expressziója fokozza a tumorsejtek migrációját, továbbá a prometasztázis hajlamra utal (39). Mivel az egyes izoformák között transzaktiváció, „cross-talk” lehetséges, a pan-ErbB-kinázgátlók alkalmazása tűnik a legígéretesebbnek.

A szignálút gátlása történhet speciális monoklonális antitestekkel vagy kis molekulájú tirozinkináz-gátlókkal. Agytumorban azonban az antitesteknek a vér-agy-gáton való átjutás gátolt volta miatt első sorban az utóbbiak jönnek szóba. Bár humán vizsgálatokról még nem számoltak be, az ErbB-tirozinkináz-inhibitor erlotinib, valamint a pan-ErbB-kinázgátló „JNJ28871063” molekula mind szövetkultúrában, mind xenograftban hatékonyan gátolta e szignálsutat, s a vér-agy-gáton való átjutásukat is kimutatták (22).

McDonald és mtsai (50) a PDGF („platelet derived growth factor”) receptor szignálút fokozott expresszióját mutatták ki medulloblastomában, melynek szelektív gátlásával akadályozni tudták medulloblastoma szövettenyésztet sejtjeinek invázióját.

Az előzőekben már említés történt arról, hogy medulloblastomában gyakran aktiválódik a Hedgehog jelút. Ennek gátlása egy kis molekulájú szerrel, mely a GDC-0449 elnevezést kapta, állatkísérletes modellben és egy I. fázisú klinikai kísérletben bizonyult hatásosnak (66). Sajnos gyorsan fejlődik ki recidiva, s természetesen e vegyület alkalmazását is kombinálni kell citosztatikumokkal egyéb szignálsutak gátlása céljából (19).

Fokozottan találták medulloblastomában a VEGF és VEGFR expresszióját mind a tumorszövetben, mind szövettenyésztetben, és az exogen VEGF in vitro fokozta a tumorsejtek szaporodását (76). Az eddigiekben a VEGF-ellenes antitestek (bevacizumab) alkalmazásáról gliómában számoltak be biztató eredménnyel, bár hatása a gyermekkori esetekben kevésbé kedvező (58).

Medulloblastomára jellemző, hogy a tumorsejteken a szomatosztatin-receptor (SSTR) mind az öt altípusa kimutatható, legnagyobb mértékben az SSTR2 (31). Medulloblastoma szövettenyésztetben a szomatosztatin-analóg octreoid csökkenti a tumorsejtek proliferációját (15, 31), s xenograftban is átmenetileg a tumor megkisebbedését eredményezi (15). Az octreoid liquor térbe való átjutása azonban nem bizonyított és terápiás hatására vonatkozó vizsgálatról sem számoltak be.

A malignus tumorok keletkezésében és progressziójában nem elhanyagolható a szervezet immunvédekezése, s így felmerült az immunterápia lehetősége. Az extracranialis tumorokkal ellentétben agytumorokra vonatkozóan lényegesen kevesebb vizsgálat történt. Tudjuk azonban, hogy bár a központi idegrendszerben a microglia tölti be az antigénprezentáló sejtek szerepét, dendritikus sejtek a plexus chorioideusban és a meninxekben is kimutathatók, továbbá az aktivált T-sejtek is képesek a vér-agy-gáton való átjutásra (55). Immunmodulátoroknak (IFN- α , IL-2) intrathecalis bejuttatása liquoráttétekkel járó agytumorokban nem jelentett megoldást (68). Próbálkozások történtek allogén LAK-sejtekkel történő adoptív immunterápiával medulloblastomában szövettenyésztetben, xenografton, sőt betegeken is (2), de igen kisszámú betegen és csekély eredménnyel (2, 73, 75).

Az NK-sejtek szerepével kapcsolatban kevés vizsgálat történt agytumorokban. Stevens és mtsai (78) megállapították, hogy gliómában NK-sejtek gyakorlatilag nem mutathatók ki, s az e tumorokban lévő infiltrátumok csaknem kizárólag szuppresszor T-sejtekből állnak, melyek mértéke és a tumorsejtek differenciáltsága között nincs korreláció (78). Más adatok viszont arra utalnak, hogy az NK-sejtek nagyobb aktivitása esetén kisebb a malignus tumorok előfordulásának valószínűsége (41). Olyan vizsgálatokról még nem számoltak be, melyek a speciálisan e tumorsejteken kimutatható NKG2D-ligandumokhoz kötődő normális NK-sejtek aktiválódásának szerepét tanulmányozták volna a medulloblastoma incidenciájában, illetve annak prognózisában. Az agytumorsejteken ugyanis a nem tumoros sejtekkel ellentétben kimu-

tatható NKG2D-ligandum (59), mely ha a normális NK-sejteken jelenlévő NKG2D receptorhoz kötődik, a tumorsejt elpusztul (52, 84).

KÖVETKEZTETÉSEK

Számos terápiás tanulmányt és az új kutatási eredményeket áttekintve megállapítható, hogy az utóbbi fél évszázadban jelentősen megnőtt a medulloblastomák gyógyulási aránya. Ez a sebészi-, radioterápiás technikák és új kemoterapeutikum megjelenésének köszönhető, döntő azonban ezek alkalmazási módja. Az optimális eredménnyel járó eljárás objektív megállapításához nélkülözhetetlen az egyes esetek klinikai, patológiai és molekuláris genetikai markerek alkalmazásával történő pontos prognosztikai beosztás, s az ezen alapuló, nagy esetszámon végzett tanulmányok.

Addig is az eddigi közlések alapján megállapítható, hogy a kedvezőtlen prognózisú esetben a sebészi- és sugárterápiás kezelésen kívül intenzív kemoterápia szükséges, melyet az összejtátültetés tesz lehetővé. Ezt a radioterápia után lehetőleg korán, amint tumorszövet nem detektálható, célszerű elvégezni. A radioterápia hatása akkor optimalizálható, ha a műtét utáni 6. héten belül megkezdődik. A lehetőleg totalis ablatio és a besugárzás közötti időszakban intrathecalis citosztatikum adása is szükséges a liquoron keresztüli szóródás megakadályozására. Három éves kor alatt radioterápia nem ajánlott a súlyos mellékhatások miatt, s ezekben az esetekben is a kemoterápiás kezelést követően, mielőbb a gyermek tumormentessé vált, az összejt-transzplantáció látszik a leghatásosabbnak. A terápiás beavatkozások jelentős és élethosszan tartó mellékhatásai miatt kedvező prognosztikai paraméterek esetén törekedni kell mind a radioterápia, mind a kemoterápia csökkentésére, de erre vonatkozóan megbízhatóan bizonyított paraméterek még nem állnak rendelkezésre.

Megfigyeléseink szerint a recidivák a legtöbb esetben a kemoterápia befejezése után jelennek meg. Célszerűnek tűnik ezért az aktív kezelés eddigi – nagyobb terápiamentes időszakok mellett – egy éven túli megnyújtása mellett egy ezt követő fenntartó terápia bevezetése, a leukaemia kezeléséhez hasonlóan egy hónapokig adott, orális, nem-, illetve kevésbé toxikus szer minden napos adásával a metronom terápia elvének megfelelően. Ebből a célból szóba jöhetne a neurogén tumoroknál pozitív eredménnyel már kipróbált retinoid, vagy a COX-2 enzimet expresszáló tumoroknál a COX-2-gátlók adása. Kétségtelen, hogy további jelentős javulás a célzott, molekuláris terápiától várható, de ez ideig még egyetlen ilyen szer alkalmazása sem jutott el a gyakorlati alkalmazás szintjéig. Joggal remélhető azonban, hogy az igen nagy aktivitással folyó és a teljes genomot feltérképező molekuláris genetikai kutatások és klinikai kipróbálásuk rövidesen gyökeresen meg fogják változtatni a terápiát a malignus agytumorkok esetében is (20, 64).

IRODALOM

1. Abouantoun TJ, Macdonald TJ. Imatinib blocks migration and invasion of medulloblastoma cells by concurrently inhibiting activation of platelet-derived growth factor receptor and trans-activation of epidermal growth factor receptor. *Mol Cancer Ther* 5:1137–1147, 2009
2. Ahmed N, Ratnayake M, Savoldo B, et al. Regression of experimental medulloblastoma following transfer of HER2-specific T cells. *Cancer Res* 67:5957–5964, 2007
3. Anderton JA, Lindsey JC, Lusher ME, et al. Global analysis of the medulloblastoma epigenome identifies disease-subgroup-specific inactivation of COL1A2. *Neuro Oncol* 10:981–994, 2008
4. Baryawno N, Sveinbjörnsson B, Eksborg S, et al. Tumor-growth-promoting cyclooxygenase-2 prostaglandin E2 pathway provides medulloblastoma therapeutic targets. *Neuro Oncol* 10:661–674, 2008
5. Blom T, Roselli A, Häyry V, et al. Amplification and overexpression of KIT, PDGFRA, and VEGFR2 in medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors. *J Neurooncol* 97:217–224, 2010
6. Bodey B, Bodey V, Siegel SE, Kaiser HE. Survivin expression in childhood medulloblastomas: a possible diagnostic and prognostic marker. *In Vivo* 18:713–718, 2004
7. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 11:857–866, 2006
8. Casanova I, Bosch R, Lasa A, et al. A celecoxib derivative inhibits focal adhesion signaling and induces caspase-8-dependent apoptosis in human acute myeloid leukemia cells. *Int J Cancer* 123:217–226, 2008
9. Chang Q, Chen Z, You J, et al. All-trans-retinoic acid induces cell growth arrest in a human medulloblastoma cell line. *J Neurooncol* 84:263–267, 2007
10. Chastagner P, Bouffet E, Grill J, Kalifa C. What have we learnt from previous phase II trials to help in the management of childhood brain tumours? *Eur J Cancer* 37:1981–1993, 2001
11. Cheung KJ, Ebert BL. Therapeutic potential of targeting haploinsufficient genes in cancer. *Pediatr Blood Cancer* 53:136–144, 2009
12. Chilton-Macneill S, Ho M, Hawkins C, et al. C-kit expression and mutational analysis in medulloblastoma. *Pediatr Dev Pathol* 7:493–498, 2004
13. Chi SN, Gardner SL, Levy AS, et al. Feasibility and response to induction chemotherapy intensified with high-dose methotrexate for young children with newly diagnosed high-risk disseminated medulloblastoma. *J Clin Oncol* 22:4881–4887, 2004
14. Curran EK, Sainani KL, Le GM, et al. Gender affects survival for medulloblastoma only in older children and adults: a study from the Surveillance Epidemiology and End Results Registry. *Pediatr Blood Cancer* 52:60–64, 2009
15. Dabasi G, Hauser P, Kertész GP, et al. Gyermekkori agytumorkok vizsgálata szomatostatin-analóg (111In-DTPA-D-Phe1-octreotide) alkalmazásával. *Magyar Onkológia* 51:229–234, 2007
16. Dhall G, Grodman H, Ji L, et al. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the „Head Start” I and II protocols. *Pediatr Blood Cancer* 50:1169–1175, 2008
17. Di C, Liao S, Adamson DC, et al. Identification of OTX2 as a medulloblastoma oncogene whose product can be targeted by all-trans retinoic acid. *Cancer Res* 65:919–924, 2005
18. Dirks PB. Brain tumor stem cells: bringing order to the chaos of brain cancer. *J Clin Oncol* 26:2916–2924, 2008
19. Dlugosz AA, Talpaz M. Following the hedgehog to new cancer therapies. *N Engl J Med* 361:1202–1205, 2009
20. Downing JR. Cancer genomes – continuing progress. *N Engl J Med* 361:1111–1112, 2009
21. Dumitrescu RG. Epigenetic targets in cancer epidemiology. *Methods Mol Biol* 471:457–467, 2009
22. Emanuel SL, Hughes TV, Adams M, et al. Cellular and in vivo activity of JNJ-28871063, a nonquinazoline pan-ErbB kinase inhibitor that crosses the blood-brain barrier and displays efficacy against intracranial tumors. *Mol Pharmacol* 73:338–348, 2008

23. Fan X, Eberhart CG. Medulloblastoma stem cells. *J Clin Oncol* 26:2821–2827, 2008
24. Ferretti E, De Smaele E, Po A, et al. MicroRNA profiling in human medulloblastoma. *Int J Cancer* 124:568–577, 2009
25. Fuller GN, Su X, Price RE, et al. Many human medulloblastoma tumors overexpress repressor element-1 silencing transcription (REST)/neuron-restrictive silencer factor, which can be functionally countered by REST-VP-16. *Mol Cancer Ther* 4:343–349, 2005
26. Fulton AM, Ma X, Kundu N. Targeting prostaglandin E EP receptors to inhibit metastasis. *Cancer Res* 66:9794–9797, 2006
27. Gajjar A, Hernan R, Kocak M, et al. Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J Clin Oncol* 22:984–993, 2004
28. Gottardo NG, Gajjar A. Chemotherapy for malignant brain tumors of childhood. *J Child Neurol* 23:1149–1159, 2008
29. Gottardo NG, Gajjar A. Current therapy for medulloblastoma. *Curr Treat Options Neurol* 8:319–334, 2006
30. Gurney JG, Smith MA, Bunin GR. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. In: Cancer incidence and survival among children and adolescents: Bethesda, MD: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. Eds.: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al. NIH Pub No 99-4649, 1999, pp. 51–63
31. Guyotat J, Champier J, Pierre GS, et al. Differential expression of somatostatin receptors in medulloblastoma. *J Neurooncol* 51:93–103, 2001
32. Harder T, Plagemann A, Harder A. Birth weight and subsequent risk of childhood primary brain tumors: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 168:366–373, 2008
33. Harding NJ, Birch JM, Hepworth SJ, McKinney PA. Infectious exposure in the first year of life and risk of central nervous system tumors in children: analysis of day care, social contact, and overcrowding. *Cancer Causes Control* 20:129–136, 2009
34. Hata AN, Breyer RM. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacol Ther* 103:147–166, 2004
35. Hauser P, Benyó G, Jakab Zs, et al. Gyermekkori medulloblastoma/PNET kezelési eredményei a Semmelweis Egyetem Gyermek-klinikáin. *Gyermekgyógyászat* 58:19–25, 2007
36. Hauser P, Jakab Z, Láng O, et al. Incidence and survival of central nervous system involvement in childhood malignancies: Hungarian experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 27:125–128, 2005
37. Hauser P, Jakab Z, Láng O, et al. High incidence of brain tumors of childhood in Hungary between 1989 and 2001. *Med Pediatr Oncol* 41:590–591, 2003
38. Hauser P, Jakab Zs, Kiss Cs, et al. Előzetes eredmények a medulloblastoma/primitív neuroektodermális tumor (PNET) kezelésében a magyar MBL 2004 kezelési sémával. *Magyar Belorvosi Archivum* 62:196–201, 2009
39. Hernan R, Fasheh R, Calabrese C, et al. ERBB2 up-regulates S100A4 and several other prometastatic genes in medulloblastoma. *Cancer Res* 63:140–148, 2003
40. von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer* 45:1209–1217, 2009
41. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, et al. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet* 356:1795–1799, 2000
42. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, et al. Human homolog of *patched*, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science* 272:1668–1671, 1996
43. Kaderali Z, Lamberti-Pasculli M, Rutka JT. The changing epidemiology of paediatric brain tumours: a review from the Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst* 25:787–793, 2009
44. Kieran MW, Turner CD, Rubin JB, et al. A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 27:573–581, 2005
45. Gumireddy K, Sutton LN, Phillips PC, Reddy CE. All-trans-retinoic acid-induced apoptosis in human medulloblastoma: activation of caspase-3/poly(ADP-ribose) polymerase 1 pathway. *Clin Cancer Res* 9:4052–4059, 2003
46. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al. Postoperative neo-adjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood, results of the German prospective randomized trial HIT'91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:269–279, 2000
47. Liu J, Guo L, Liu N. Retinoic acid enhances chemosensitivity of medulloblastoma cells in vitro and its potential mechanism. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 22:11–13, 2000
48. Liu J, Guo L, Luo Y, et al. All trans-retinoic acid suppresses in vitro growth and down-regulates LIF gene expression as well as telomerase activity of human medulloblastoma cells. *Anticancer Res* 20:2659–2664, 2000
49. Li XN, Shu Q, Su JM, et al. Valproic acid induces growth arrest, apoptosis, and senescence in medulloblastomas by increasing histone hyperacetylation and regulating expression of p21Cip1, CDK4, and CMYC. *Mol Cancer Ther* 4:1912–1922, 2005
50. MacDonald TJ, Brown KM, LaFleur B, et al. Expression profiling of medulloblastoma: PDGFRA and the RAS/MAPK pathway as therapeutic targets for metastatic disease. *Nat Genet* 29:143–152, 2001
51. Maden M. Retinoic acid in the development, regeneration and maintenance of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 8:755–765, 2007
52. Malmberg KJ, Bryceson YT, Carlsten M, et al. NK cell-mediated targeting of human cancer and possibilities for new means of immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 57:1541–1552, 2008
53. Marino S, Vooijs M, van Der Gulden H, et al. Induction of medulloblastomas in p53-null mutant mice by somatic inactivation of Rb in the external granular layer cells of the cerebellum. *Genes Dev* 14:994–1004, 2000
54. McNeil DE, Coté TR, Clegg L, Rorke LB. Incidence and trends in pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update. *Surveillance Epidemiology and End Results. Med Pediatr Oncol* 39:190–194, 2002
55. Mitchell DA, Fecci PE, Sampson JH. Immunotherapy of malignant brain tumors. *Immunol Rev* 222:70–100, 2008
56. Mulhern RK, Kepner JL, Thomas PR, et al. Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 16:1723–1728, 1998
57. Nakahara Y, Northcott PA, Li MH, et al. Genetic and epigenetic inactivation of Kruppel-like factor 4 in medulloblastoma. *Neoplasia* 12:20–27, 2010
58. Narayana A, Kunnakkat S, Chacko-Mathew J, et al. Bevacizumab in recurrent high-grade pediatric gliomas. *Neuro Oncol*, 2010, PMID: 20363768
59. Nausch N, Cerwenka A. NKG2D ligands in tumor immunity. *Oncogene* 27:5944–5958, 2008
60. Paal K, Erdelyi-Toth V, Pap E, et al. Pharmacokinetic studies on Elobromol in children with brain tumors. *Anticancer Drugs* 5:539–547, 1994
61. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 24:4202–4208, 2006
62. Packer RJ, Sutton LN, Eltermen R, et al. Outcome of children with medulloblastoma treated with radiation, cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 81:690–698, 1994
63. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 17:2127–2136, 1999
64. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 321:1807–1812, 2008

65. Pizem J, Cört A, Zdravec-Zaletel L, Popovic M. Survivin is a negative prognostic marker in medulloblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 31:422–428, 2005
66. Rudin CM, Hann CL, Lattera J, et al. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med* 352:1173–1178, 2009
67. 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
68. Salmaggi A, Dufour A, Silvani A, et al. Immunological fluctuations during intrathecal immunotherapy in three patients affected by CNS tumours disseminating via CSF. *Int J Neurosci* 77:117–125, 1994
69. Schuler D, Somlo P, Borsi J, et al. New drug combination for the treatment of relapsed brain tumors in children. *Pediatr Hematol Oncol* 5:153–156, 1988
70. Schuler D, Somlo P, Koos R, et al. Treatment of malignant scala posterior brain tumors in children: the chemotherapy of relapsed medulloblastoma with a dibromdulcitol containing drug regime and pharmacokinetic studies of dibromdulcitol in children. *Med Pediatr Oncol* 20:312–314, 1992
71. Schuler D, Somlo P, Koos R, et al. The treatment of malignant scala posterior tumors in children: II. Preliminary result of the pre- and postoperative adjuvant chemotherapy of scala posterior tumors. *Med Pediatr Oncol* 21:274–279, 1993
72. Schüz J, Kaatsch P. Epidemiology of pediatric tumors of the central nervous system. *Exp Rev Neurother* 2:469–479, 2002
73. Shimizu K, Tamura K, Yamada M, et al. Adoptive immunotherapy in patients with medulloblastoma by LAK cells. *No To Shinkei* 41:991–995, 1989
74. Shu Q, Antalffy B, Su JM, et al. Valproic acid prolongs survival time of severe combined immunodeficient mice bearing intracerebellar orthotopic medulloblastoma xenografts. *Clin Cancer Res* 12:4687–4694, 2006
75. Silvani A, Salmaggi A, Parmiani G, Boiardi A. Successful adoptive immunotherapy with lymphokine-activated killer cells in the treatment of medulloblastoma disseminated via cerebrospinal fluid: case report. *Neurosurgery* 34:1078–1080, 1994
76. Slongo ML, Molena B, Brunati AM, et al. Functional VEGF and VEGF receptors are expressed in human medulloblastomas. *Neuro Oncol* 9:384–392, 2007
77. Staal S, O'Connell MJ, Allegra CJ. The marriage of growth factor inhibitors and chemotherapy: bliss or bust? *J Clin Oncol* 27:1545–1548, 2009
78. Stevens A, Klöter I, Roggendorf W. Inflammatory infiltrates and natural killer cell presence in human brain tumors. *Cancer* 61:738–743, 1988
79. Sung KW, Yoo KH, Cho EJ, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with newly diagnosed high-risk or relapsed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *Pediatr Blood Cancer* 48:408–415, 2007
80. Takei H, Nguyen Y, Mehta V, et al. Low-level copy gain versus amplification of myc oncogenes in medulloblastoma: utility in predicting prognosis and survival. Laboratory investigation. *J Neurosurg Pediatr* 3:61–65, 2009
81. Taniguchi E, Cho MJ, Arenkiel BR, et al. Bortezomib reverses a post-translational mechanism of tumorigenesis for patched1 haploinsufficiency in medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 53:136–144, 2009
82. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al, and International Society of Paediatric Oncology; United Kingdom Children's Cancer Study Group. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol* 21:1581–1591, 2003
83. 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
84. Wang L, Chen W, Xie X, et al. Celecoxib inhibits tumor growth and angiogenesis in an orthotopic implantation tumor model of human colon cancer. *Exp Oncol* 30:42–51, 2008
85. Xu XF, Xie CG, Wang XP, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses the growth of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Tohoku J Exp Med* 215:149–157, 2008