

A gyermekkori gliómák diagnosztikájának aktualitásai, a molekuláris patológiai vizsgálatok szerepe a diagnosztikában

VIDA LIVIA, KERESKAI LÁSZLÓ, KOVÁCS LAURA KITTI, KAJTÁR BÉLA

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Patológiai Intézet, Pécs

Levelezési cím:

Vida Livia, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ,
Patológiai Intézet, 7624 Pécs, Szigeti út 12.,
e-mail: vidalivia@gmail.com, tel.: 06 30 313 9729

Közlésre érkezett:

2024. augusztus 31.

Elfogadva:

2024. október 17.

Cél: A tanulmány célja a gyermekkori gliómák diagnosztikai kihívásainak és molekuláris aspektusainak értékelése, a személyre szabott kezelési stratégiák javítására összpontosítva. **Módszerek:** Átfogó áttekintést végeztünk a legújabb szakirodalmi adatokról és esettanulmányokról, megvizsgálva a jelenlegi diagnosztikai technikákat, beleértve a képalkotó és szövettani elemzést, valamint a molekuláris profilalkotási módszereket, mint például az újgenerációs szekvenálást (NGS) és a metilációs profilalkotást is.

Eredmények: Az eredmények rávilágítanak a gyermekkori gliómák szövettani heterogenitása miatti jelentős diagnosztikai kihívásokra. A molekuláris profilalkotás alapvető fontosságúnak bizonyult a kulcsfontosságú genetikai eltérések, például a H3F3A- és a MAPK-útvonal eltéréseinek azonosításában.

Következtetések: A gyermekkori gliómák korai és pontos diagnózisát a molekuláris sokféleségük nehezíti. A molekuláris diagnosztika rutinszerű integrálása a hagyományos módszereinkbe döntő fontosságú a diagnosztikai pontosság fokozása és a személyre szabott kezelési megközelítések szempontjából egyaránt. *Magy Onkol 68:299-310, 2024*

Kulcsszavak: gyermekkori gliómák, diagnosztikai kihívások, molekuláris profilalkotás, agydaganatok, személyre szabott kezelés

Aim: This study aims to evaluate the diagnostic challenges and molecular aspects of pediatric gliomas, among the most common brain tumors in children, focusing on improving early detection and personalized treatment strategies.

Methods: We conducted a comprehensive review of recent literature, examining current diagnostic techniques, including imaging and histopathological analysis, alongside molecular profiling methods such as next-generation sequencing (NGS) and methylation profiling.

Results: The findings highlight significant diagnostic challenges due to the heterogeneity of pediatric gliomas. Molecular profiling has proven essential in identifying key genetic alterations, such as those in the H3F3A and MAPK pathway genes, offering insights into tumor behavior and therapeutic targets.

Conclusions: Early and accurate diagnosis of pediatric gliomas is hampered by their molecular diversity. Integrating molecular diagnostics with traditional methods is crucial for enhancing diagnostic accuracy and guiding personalized treatment approaches.

Vida L, Kereskai L, Kovács LK, Kajtár B. Diagnostic challenges of pediatric gliomas; the role of molecular profiling in everyday diagnostics. Magy Onkol 68:299-310, 2024

Keywords: pediatric gliomas, diagnostic challenges, molecular profiling, brain tumors, personalized treatment

BEVEZETÉS

A gyermekkori primer központi idegrendszeri daganatok kiemelkedően kritikus helyet foglalnak el a gyermekonkológia és a gyermek-idegsebészet területén. A húszéves kor alatt előforduló központi idegrendszeri daganatok incidenciája 6/100 000 főre tehető, előfordulásuk 1 éves kor alatt a legmagasabb (1).

A gyermek- és kamaszkori agydaganatok kb. harmada gliális eredetű, a gliómák kétharmada alacsony grádusú glióma (pLGG). Ezzel ellentétben a felnőttkori gliómák mindössze 20%-a alacsony grádusú (2). Cikkünkben a gyermekkori asztrocitagliómák típusait, sajátos genetikáját, viselkedését, valamint diagnosztikai és terápiás kihívásait tekintjük át.

A WHO 2021-es molekuláris reklassifikációja újraértelmezte és külön entitásként kezeli a gyermekkori típusú alacsony és magas grádusú diffúz gliómákat, valamint különválasztotta a teljes életkori spektrumot érintő körülírt asztrocitagliómákat, ennek értelmében részben új, részben egyértelműbbé vált betegségcsoportok keletkeztek. Ennek köszönhető a sokkal átláthatóbb klinikai korreláció, diagnózis és prognosztika is. Míg a pLGG-k esetén általánosságban remek prognózissal beszélhetünk, a gyermekkori magas grádusú gliómák (pHGG) igen rossz prognózissal bírnak (3). Fontos megjegyezni azonban, hogy az életkori határok nem feltétlenül és egyértelműen alkalmazhatók; felnőttkori gliómák is előfordulnak gyermekkorban és a gyermekkori típusú gliómák is megfigyelhetők felnőtt betegek esetén (4).

A 2021-es WHO-osztályozás nagy hangsúlyt fektet az úgynevezett többrétegű, integrált diagnózis felállítására, mely alapul veszi az anatómiai elhelyezkedést, szövettani morfológiát, a grádust, az immunhisztokémiai jellemzőket, a genetikai aberrációkat és a metilációs mintázatot is (5). A gyermekkori gliómákat jellegzetes molekuláris eltérések jellemzik: ilyenek a magas grádusú gliómák esetén a hisztonfehérje-mutációk, illetve az alacsony grádusú gliómák tekintetében a klasszikus tumorigenezis-út, a MAPK jelátviteli út eltérései patognomikusak. Mielőtt a tumorerő ismertetésére rátérnénk, ismertetjük a legfontosabb molekuláris patológiai tudnivalókat.

Bár gyermekkorban ugyancsak gyakoriak, cikkünkben a glioneurális daganatokat és az ependimómákat nem tárgyaljuk; jelen írásunkban csak az asztrocita differenciációjú daganatok megbeszélésére kerül sor, és csak a gyermekkorban is előforduló daganatokról teszünk említést. A körülírt asztrocitagliómák közül egyedül a kordoid gliómát nem tárgyaljuk, mert ez a glióma a középkorú felnőttpopulációra jellemző.

A HISZTONFEHÉRJE-MUTÁCIÓK

A hisztonok segítenek a DNS-t a nem hiszton fehérjékkel együtt kromatinszerkezetbe rendezni. Magának a kromatinnak a szerveződése és módosításai befolyásolják, hogy mely gének elérhetők a transzkripció számára, és melyek

nem. A H3 hiszton az egyik legfontosabb hisztonfehérje, mely részt vesz a nukleoszómának, azaz a kromatin alapegységének kialakításában. A hisztonfehérjék acetiláció, metiláció, foszforiláció és ubikvitináció révén szabályozzák a génexpressziót. A hisztonfehérjék metilációja (például a H3K23me3) represszív hatású a génexpresszióra, mert a kromatin szerkezetét sűríti, kompaktálja, így szerkezetváltozással gátolja a génexpressziót (6).

A H3K27 eltérései

A diffúz középilonali gliómák (DMG) esetén (lásd következő fejezet) definíció szerint a hiszton H3-3A génben K27M (a hivatalos nomenklátúra szerint K28M) misszensz mutáció azonosítható, melynek következtében a mutált hisztonfehérjék jelentősen csökkentik a H3K27 trimetilációját (H3K27me3) (7). A H3K27 trimetilációjáért a polycomb repressor komplex 2 (PRC2) komplex felelős. A PRC2 fő komponensei közé tartozik az enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) katalitikus alegység, amely a trimetilációt közvetlenül elvégzi a hiszton H3 K27 lizinjén. Az EZHIP (EZH inhibitor protein) fehérje gátolja az EZH2 katalitikus aktivitását, így overexpressziója ugyancsak a H3K27me3 csökkenéséhez, géncsökkentéshez, végül gliómagenezishez vezet (1. ábra).

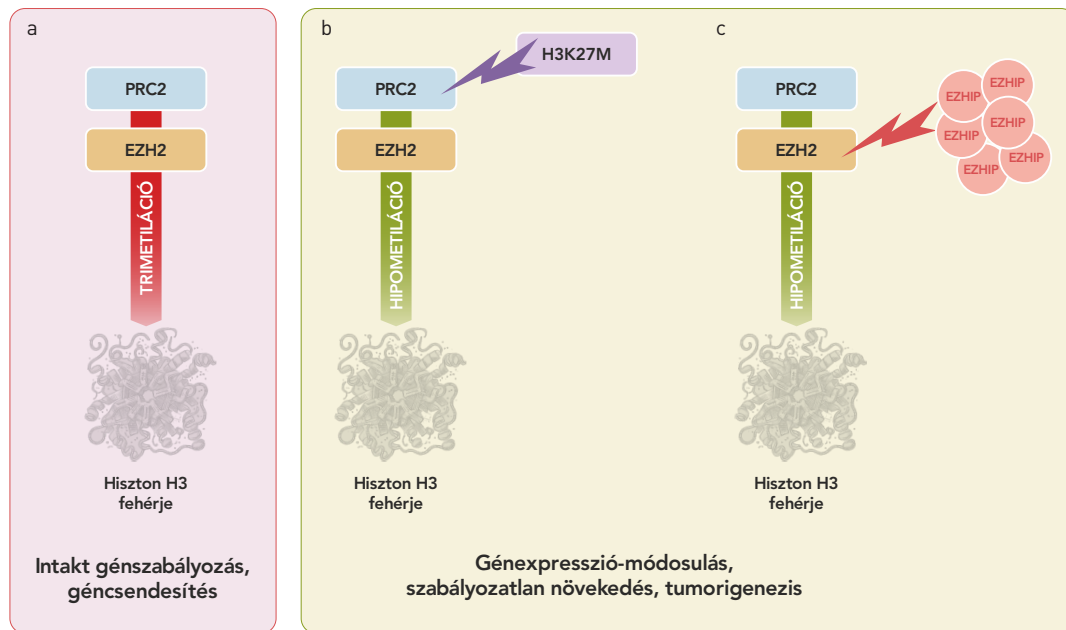
A H3K27me3 csökkenése a kromatin nyitottabb szerkezetét eredményezi, ami lehetővé teszi a transzkripció faktorok és más génszabályozó fehérjék folyamatos hozzáférését a DNS-hez. Ez a génexpresszió globális növekedéséhez vezethet, különösen azokban a régiókban, amelyek fiziológiás esetben represszálnak lennének (8).

H3-vad típusú DMG esetekben a PRC2 gátlását feltehetően az EZHIP közvetíti, amely a H3.3 K27M onkohiszton mimetikumaként működik, a hatása tehát megegyezik a H3K27me3 csökkent expressziójával. A H3.3 K27M onkohiszton így végső soron fokozza a neurális őssejtek osztódását és megújulási képességét (self-renewal), miközben megőrzi a regionális identitásukat, emellett differenciálódási zavart okoz, mely kedvez a tumorigenezisnek (9).

A H3K27M mutáció tehát jelentős hatással van a génexpresszió szabályozására a PRC2 komplex gátlásán és a H3K27me3 szintjének csökkenésén keresztül. Ennek következtében számos tumorszuppresszor és proapoptotikus gén elcsökkentése figyelhető meg, ami hozzájárul a rapid tumorigenezishez és a rossz prognózishoz ezekben a gliómákban.

A H3G34 eltérései

A H3 hisztonfehérje másik gyakran látott eltérése a 34-es helyen lévő glicint (G) kódoló mutáció. Két változata is ismert, ugyanis a glicin argininre (R) és valinra (V) is cserélődhet. Ellentétben a H3K27M mutációval, a H3G34 tumorigenikus hatásmechanizmusa még nem egyértelműen tisztázott. A mutációk a metilációt moduláló enzimkomplexumok kötődését gátolják a mutált hisztonfehérjékhez (10). A H3G34 mutációk újraaktiválnak már csökkentett géneket, vagy elcsökkenthetnek normálisan exprimált onkogéneket, ami gyors



1. ÁBRA. Génszabályozás intakt esetben és H3K27 mutáció esetén. a) A H3K27 trimetilációjáért a polycomb repressor complex 2 (PRC2) komplex felelős. A PRC2 fő komponensei közé tartozik az enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) katalitikus alegység, amely a trimetilációt közvetlenül elvégzi, így géncsendesítés történik. b) Mutáció esetén a H3K27me3 csökkenése a kromatin nyitottabb szerkezetét eredményezi, ami tumorigenezishez vezet. c) Az EZHIP (EZH inhibitor protein) fehérje gátolja az EZH2-aktivitást, így overexpressziója ugyancsak gliómagenezishez vezet

gliómagenezishez vezet. A H3G34 mutációk diagnosztikai és terápiás célpontként ígértesek, új lehetőséget nyithatnak a rossz prognózisú glióma terápiájában is [11].

A MAPK JELÁTVITELI ÚTVONAL

A mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) útvonal egy komplex, növekedésfaktor-receptorok és hozzájuk kapcsolódó növekedési faktorok specifikus kötődésével indul, majd egy enzimekből álló szignáltranszdukciós kaszkád aktivációja következik, mely a sejtmembránról bevezeti az extracelluláris jeleket az intracelluláris, majd az intranukleáris térbe, ahol végül az effektor gének aktivációja és transzkripció következik. A jelátviteli kaszkád autonóm aktiválása klasszikus tumorigenetikus útvonalnak számít, aktivációja számos malignus betegségben igazolható. Az aktiváció amplifikációk, aktiváló driver mutációk (MYB és MYBL1 esetén fúziók) segítségével és epigenetikus, poszttranszlációs útvonalakon is létrejöhet a kaszkád bármelyik pontján [2. ábra] [12].

A jelátviteli útvonal a gliómasejtekben konstitutívan aktivált, a jelátvitel folyamatosan zajlik. Ráadásul a MAPK-útvonal kiterjedt, egyéb jelátviteli útvonalakkal is kapcsolatban áll. Az útvonalon megfigyelhetjük a RAS/RAF/MEK/ERK mutációkat, valamint a RAF és a RAS családok génjeinek mutációit is. Emellett a tirozinkináz-receptorok génjeiben is előfordulhatnak mutációk (pl. EGFR, illetve az FGFR géncsalád) [2. ábra] [13].

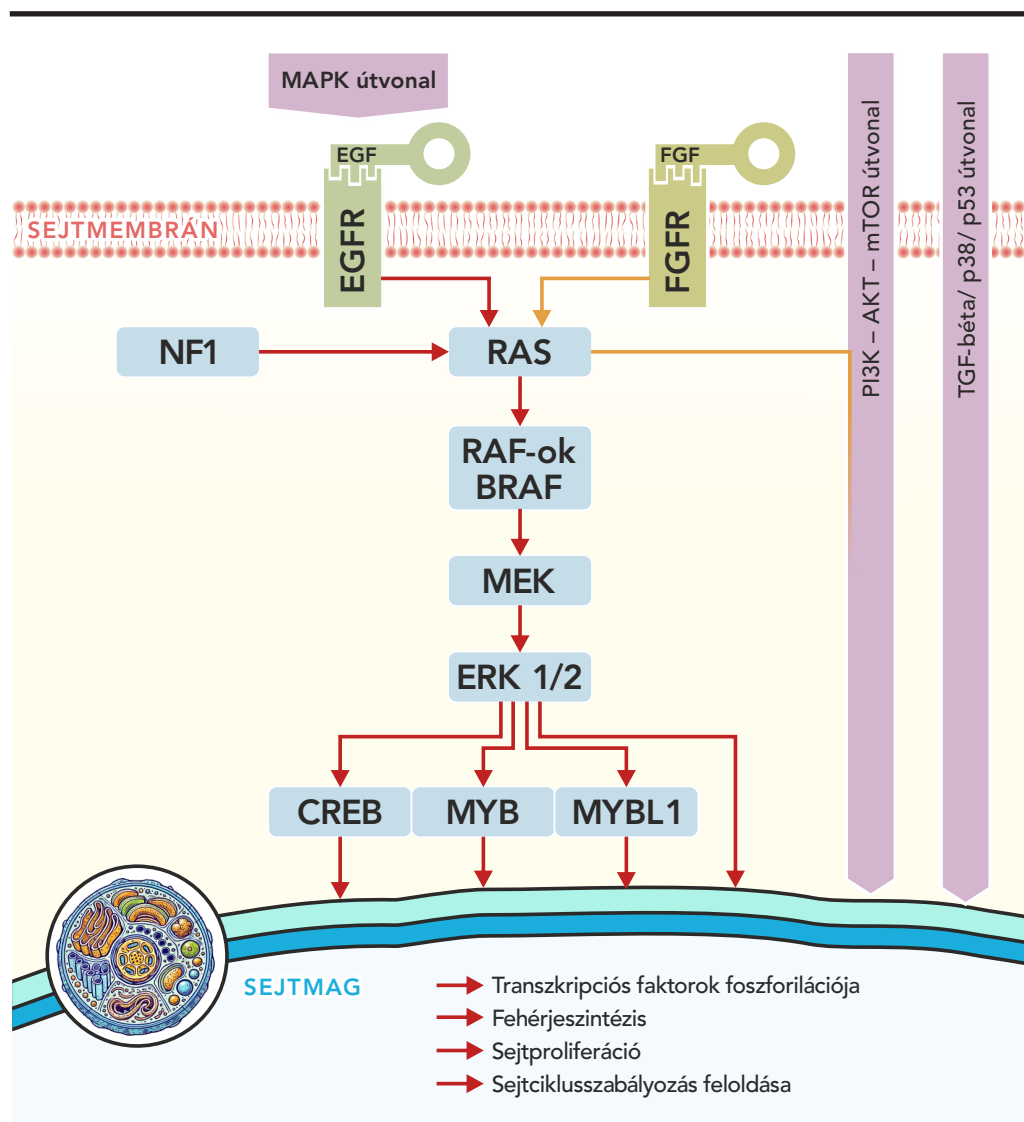
A GYERMEKKORI MAGAS GRÁDUSÚ GLIÓMÁK (pHGG)

A diffúz gliómák

Diffúz középvonali glióma (diffuse midline glioma, DMG), H3K27 eltéréssel (Grade 4)

A diffúz középvonali glióma egy Grade 4 infiltratív daganat, mely a középvonali struktúrákban, főképp az agytörzsben és a hídban alakul ki (rég neve, a diffúz intrinzik pontin glióma innen eredt), de bitalamikus elhelyezkedésű is lehet. A klinikai megjelenése klasszikus triádként jelentkezik: agyidegbénulás (egy vagy több ideget érinthet), hosszúpályatünetek és ataxia [14]. 5–10 éves kor körül jelentkezik általában, de felnőttekben is előfordulhat. Képalkotó vizsgálatokkal változó kontraszthalmozást mutat, és szövettanilag is nagyon változatos lehet, akár alacsony grádusú szövettani megjelenéssel is járhat, igen alacsony mitózisszámmal [15].

A diagnózis immunhisztokémiai vizsgálatokkal általában eredményre vezet; a H3K27me3 marker magi veszteségét tapasztaljuk a diagnózis során, illetve a H3K27M mutált fehérje jelenléte is igazolható [3.b,c ábra]. A glióma molekuláris szubtypusai között megtalálható a H3K27M mutáns mellett az EZHIP-túlexpressziót mutató glióma is, ezen esetben is megfigyelhető a H3K27me3 vesztesége az immunhisztokémiai vizsgálatok kapcsán, hiszen az EZHIP overexpressziója utánozza a hisztongén-mutáció hatását, tehát a represszív genetikai jel kimutatható. Az EZHIP-et overexprimáló daganatok gyakrabban jelentkeznek az agytörzsben, valamint a hátsó skálában. Ugyanebben a tumorcsoportban az



2. ÁBRA. A mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) útvonal gliomagenézis szempontjából. A jelátviteli útvonal a gliómasejtekben konstitutívan aktivált, az útvonalon megfigyelhetjük a *RAS/RAF/MEK/ERK* mutációkat, valamint a *RAF* és a *RAS* családok génjeinek mutációit is. A MAPK jelátviteli útvonal közvetetten kapcsolatban áll egyéb jelátviteli útvonalakkal is

EGFR-mutációk is okozhatnak H3K27me3-vesztést, ez esetben is negatív lesz a H3K27M immunhisztokémiai reakció [16].

A DMG-k az esetek kb. felében *TP53*-mutációt, illetve 10%-ban *ATRX*-mutációt is hordoznak, *ATRX*-vesztéssel (3.a ábra) [17].

Diffúz hemiszfériális glióma (DHG), H3G34 mutációval (Grade 4)

A *H3-3A* gén pG34 pozícióban kialakuló misszensz mutációval járó infiltratív gliális daganat, mely viselkedésében igen agresszív. Mind szövettanilag, mind radiológiailag magas grádusú megjelenés jellemzi [glioblasztómára vagy akár embrionális tumorra jellemző hisztomorfológia látható leggyakrabban] (4. ábra), emellett *ATRX*-vesztés és *TP53*-mutáció

is jellemzi [18]. Diagnosztikáját egyértelművé teszi a H3G34 immunhisztokémiai reakció pozitivitása.

Diffúz pHGG, H3 vad és IDH vad típus (Grade 4)

Gyermekeknél, serdülőknél vagy fiatal felnőtteknél előforduló diffúz glióma, magas grádusú megjelenéssel, akár embrionális tumor gyanúját keltő hisztomorfológiával is megjelenhet.

Ezen daganatcsoport molekuláris jellegzetessége, egyben kihívása is, hogy H3K27M, EZHIP, H3G34 és IDH vad státuszúak, tehát az előző két csoportból kizárhatók. Ugyancsak ebbe a molekuláris kategóriába tartoznak a csírvonalbeli mismatch-repair betegségek kapcsán kialakuló gliómák is [19].

A metilációs profil alapján további három kategóriát határoz meg a WHO:

1. pHGG *PDGFRA*-amplifikációval
2. pHGG *EGFR*-amplifikációval vagy *TERT*-promoter-mutációval
3. pHGG *MYCN*-amplifikációval.

Látható, hogy maga a tumorcsoport molekulárisan heterogén; közös jellemzőjük, hogy a H3-mutációk és az IDH-mutációk nem jellemzik, ezért, ha a gyanú felmerül, és egyéb magas grádusú diffúz gliómák kizárásra kerültek, a metilációs profil vizsgálata szükséges a diagnózis felállításához (lásd: Diagnosztika fejezet). Azt is fontos megjegyezni, hogy a H3-, IDH-vad magas grádusú gliómák gyermekkori típusa, bár heterogén és mutathat átfedést molekuláris eltérésekben a felnőttkori glioblasztómával, metilációs profiljukban egyértelműen különböznek és elkülöníthetőek a felnőttkori IDH-vad glioblasztómáktól [20].

Újszülöttkori típusú hemiszfériális glióma

Újszülött- vagy csecsemőkorban jelentkező magas grádusú daganat, melyet a neurotróp tirozin-receptorkináz (NTRK

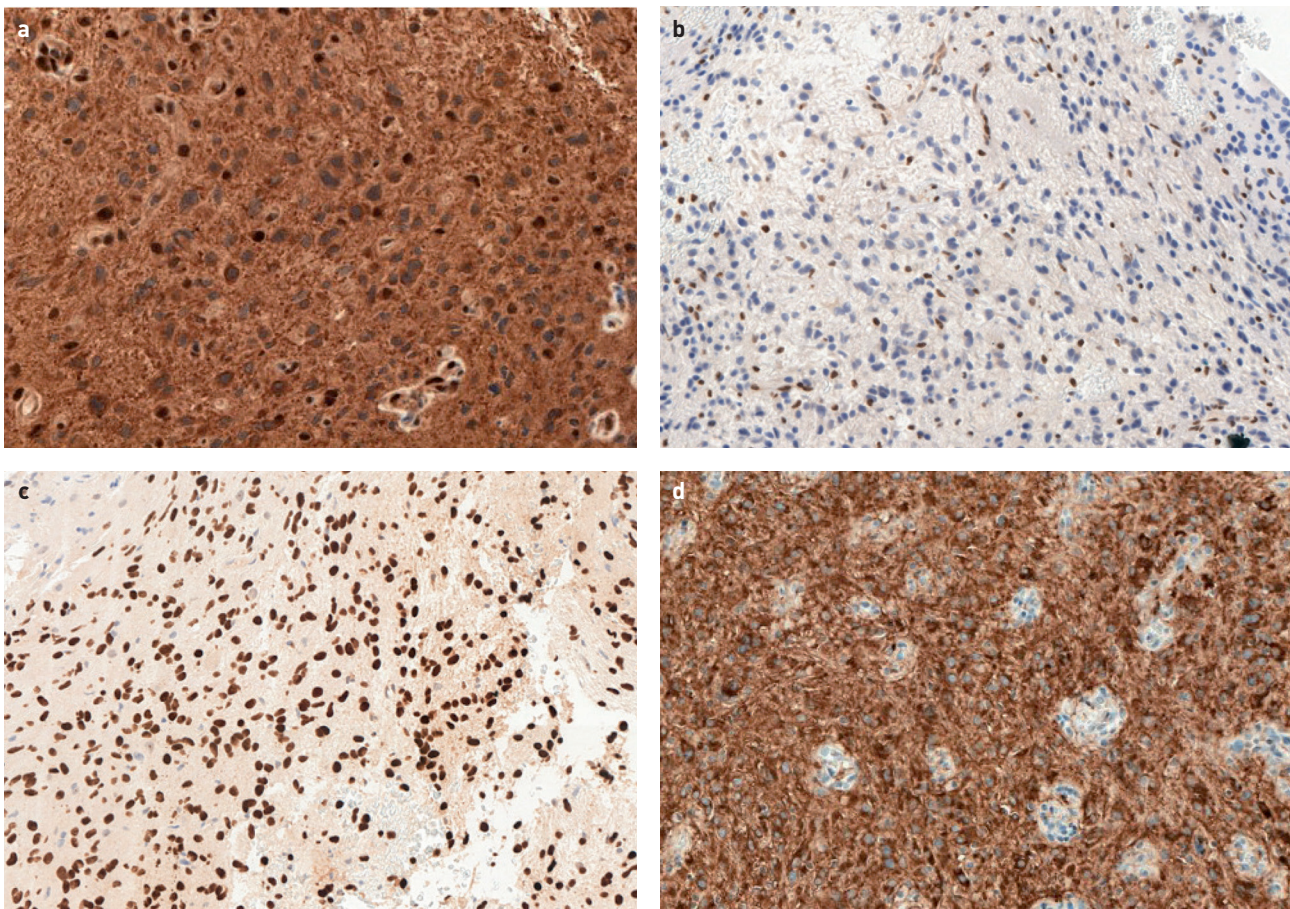
család) fúziói, az anaplasztikus limfómakináz- (*ALK*-) fúziók, illetve a *ROS1* és a mezenhimális epiteliális tranzíció (*MET*) alterációi jellemzik. A tumor szövettanilag és radiológiai-
lag is többféle magas grádusú jellegzetességet is hordoz: a kontrasztthlmozása kivételesen magas, emellett jelentős hipercellularitás, nekrózis és prominens glomeruloid érformációk jellemzik. Ritkán a tumor alacsony grádusú morfológiát, illetve akár ependimális differenciációt is mutathat [21].

A tumor óriási szupratentoriális daganat formájában jelentkezik, már antenatálisan is jelen lehet. Ezekben az esetekben az újszülött fejkörfogata megnagyobbodott, agitáltság, neurológiai tünetek lehetnek jelen. Az átlagéletkor diagnóziskor 3 hónap. A diagnózishoz, illetve a driver gén azonosításához komprehenzív genetikai profilvizsgálat mindenképp szükséges [22].

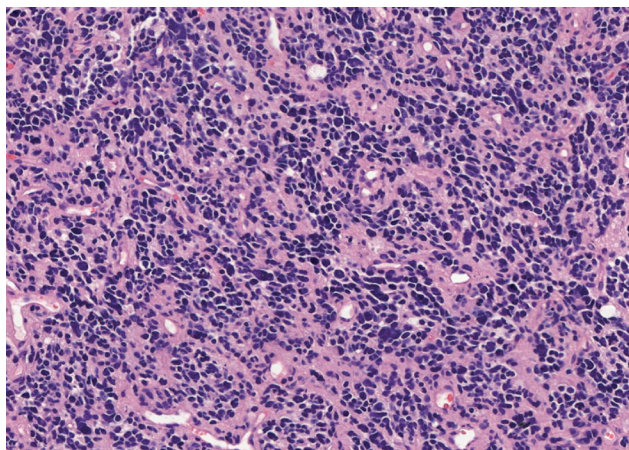
A körülírt asztrocitagliómák

Pleomorf xantoasztrocitóma (aPXA) (Grade 3)

A PXA magas grádusú típusa (a $\geq 2,5$ mitózis/mm²-t mutató tumorok Grade 3-nak minősülnek), régi nevén anaplasztikus PXA (aPXA) ritka, és általában gyermek- és fiatal felnőttkorra



3. ÁBRA. Példák immunhisztokémiai reakciókra. a) ATRX magi vesztese. b) H3K27me3 magi vesztese. c) H3K27M mutált fehérje magi jelölődése. d) ALK citoplazmatikus jelölődése



4. ÁBRA. Diffúz hemiszfériális glióma H3G34 eltéréssel. A daganat igen sejtdús, hiperkróm pleomorf magokkal

jellemző, gyakran leptomeningeális kiindulású daganat. Radiológiai egy felszínes, részben szolid, részben cisztikus megjelenésű kontrasztalmozó tumorszövet látszik hemiszfériálisan. Hisztológiai mintázata szolid, de széli részein infiltrációt mutathat. A magas grádusú típusra pleomorfia, nekrosis és magas mitotikus aktivitás jellemző, a tumorsejtek emellett CD34-pozitivitást mutathatnak, illetve fokális neuronális markerek expressziója is jellemzi. A tumoros asztrociták gyakran intracitoplazmáris lipidcseppeket tartalmaznak [23].

Molekuláris jellemzőjeként kiemelendő a MAPK jelátviteli út vonal érintettsége, különösképpen a *BRAF* p.V600E mutáció, melynek jelenléte immunhisztokémiai vizsgálattal is igazolható az esetek 60–80%-ában [24].

Ezenkívül az aPXA-kban gyakran előfordul a *CDKN2A* tumorsuppresszor gén homozigóta deléciója is. A gyermekkori gliómák esetén a *BRAF*-mutáció és a *CDKN2A* homozigóta deléció kombinációja viszonylag gyakran látott esemény, ha ez a kombináció pLGG-ben jelentkezik, akkor jellemző, hogy a tumorok idővel magas grádusúvá transzformálódnak és terápiás válaszuk is romlik [25].

Az aPXA esetén fontos megemlíteni, hogy differenciáldiagnosztikai szempontból kihívást jelenthet az epitelioid glioblasztómától (eGBM) való elkülönítése. Mindkét tumor esetén előfordul a nagy méretű, bő citoplazmájú epitelioid sejtekből álló hisztomorfológia, nekrosis és mikrovaskuláris proliferáció mellett. Emellett az immunhisztokémiai profiljuk is jelentős átfedést mutat (*ATRX*-mutáció nem, de *TP53*-mutáció mindkettőt jellemzi, emellett a *BRAF* V600E diffúz pozitivitást mutat mindkét esetben) [26].

Magas grádusú asztrocitóma piloid vonásokkal (HGAP)

A HGAP egy igen ritka daganat, mely bármely életkorban előfordulhat, 4 éves kor és 88 éves kor közötti esetekről olvashatók esetbemutatók. Ez a magas grádusú glióma a kisagyban jellemző leginkább és patogenezise szempon-

jából szintén a MAPK jelátviteli útvonalban látunk aktiváló mutációkat. Emellett *ATRX*- (40%-ban) és *TERT*-promoter-mutációk is jellemzők.

Mivel a hisztomorfológiája nem egyértelműen jellegzetes – bár a piloid (hajszerű) nyúlványokkal rendelkező sejtek és a Rosenthal-rostok jelenléte sokat segíthet, de ezek nem mindig vannak jelen. Előfordulhat PXA- vagy GBM-szerű megjelenés – a diagnózis felállításához a MAPK jelátviteli út vonal érintettségének igazolása és a metilációs profil vizsgálata javasolt.

Asztroblasztóma MN1-eltéréssel

Az asztroblasztóma egy parietális lebenyben megjelenő, bármelyik életkorban előforduló ritka asztrocitóma. Grádusát általában a hisztomorfológiája alapján határozzuk meg. A hisztológiai magas grádusú megjelenést mutató tumorok prognózisa igen rossz, gyakori a relapszus és a progresszió [27]. A tumornak hisztológiai jellegzetessége az asztroblasztómás rozetta, molekuláris, diagnosztikus jellegzetessége az *MN1*-fúzió leggyakrabban a *BEND2* génnel [28]. Az *MN1*-fúzió vizsgálatára FISH-, PCR- és NGS-vizsgálatok is alkalmasak, illetve a metilációs profil analízise is segítséget nyújthat.

A magas grádusú gliómákat az 1. táblázat foglalja össze.

A GYERMEKKORI ALACSONY GRÁDUSÚ GLIÓMÁK (pLGG)

Az alacsony grádusú gliómákról általánosságban elmondható, hogy ezek a leggyakoribb agydaganatok a gyermekkorban, lassan növekvő tumorokról van szó, a túlélési arány kiváló. A teljes műtéti eltávolítás kuratív. Azonban, ha a daganatok nehezen operálható területen helyezkednek el, és nem vagy nehezen eltávolíthatóak, jelentős és hosszú távú morbiditással kell számolnunk. Az alacsony grádusú gliómákat a 2. táblázatban tekintjük át.

A diffúz gliómák

Diffúz asztrocitóma MYB- vagy MYBL1-eltéréssel (Grade 1)

Ez a ritka, gyermekkorban és fiatal felnőttkorban előforduló glióma hemiszfériálisan, kortikálisan növekszik, ezért általában epilepsziás rohamokat generál első tünetként [29]. A tumor radiológiai alacsony grádusú benyomást kelt, nem kontrasztalmozó és viszonylag körülírt. Szövettanilag moderált cellularitású, angiocentrikus, mitotikusan nem aktív kép jellemzi.

A *MYB*- és *MYBL1*-fúziók FISH-vizsgálattal igazolhatók, a leggyakoribb partner gének a *PCDHGA1*, az *MMP16* és a *MAML2* gén. A *QKI* fúziós partner nem jellemző erre a tumorra, viszont az angiocentrikus gliómában patognomikus fúzióként tartjuk nyilván. A tumor klinikai viselkedése benignus, az epilepsziás aktivitás a tumorok műtéti eltávolítása után az esetek több mint 90%-ában teljesen megszűnik [30].

Angiocentrikus glióma (Grade 1)

Hemiszfériálisan vagy az agytörzsben elhelyezkedő daganat, mely jól körülírt, kontrasztanyagot nem halmoz. A radiológia disztrófiás kalcifikációt észlelhet és tünetként epilepsziás rohamok itt is előfordulhatnak [31].

1. TÁBLÁZAT. A gyermekkorban előforduló magas grádusú gliómák (a WHO CNS 5 alapján)

Kategóriák	Típusok	Legjellemzőbb géntérletek	Szövettan, immunhisztokémia	Anatómia, radiológia
Gyermekekori típusú diffúz magas grádusú gliómák	Diffúz középvonali glióma, H3K27 eltéréssel	<i>H3-3A p.K27 mut., EGFR-mut., EZHIP-mut.</i>	Változatos, LG is lehet p53-pozitív (70-80%), H3K27me-vesztés	Kontrasztthalmazó, talamusz, agytörzs, gerincvelő
	Diffúz hemiszférikus glióma, H3G34 mutált	<i>H3-3A p.G34 mut.</i>	HG vagy kis kereksejtes, ATRX-mut., p53-pozitív, H3G34-pozitív	Kontrasztthalmazó, hemiszférikus
	Diffúz gyermekekori típusú glióma, H3- és IDH-vad	Mismatch repair gének, <i>PDGFRA-, EGFR-ampl., TERT-mut., MYCN-ampl.</i>	Sejtdús pleomorf, nekrosis gyakori, medulloblasztómaszerű lehet; H3K27Me3 megtartott	Kontrasztthalmazó, hemiszférikus
	Újszülöttkori hemiszférikus glióma	<i>NTRK-, ALK-, ROS1-, MET-eltérések</i>	Fibrilláris stróma, hipercelluláris, nekrosis, EP. ALK-pozitív lehet	Szupratentoriális, leptomeningeális
Felnőtt típusú diffúz magas grádusú gliómák	Asztrocitóma, IDH-mutált (Grade 3/4)	<i>IDH1, IDH2, ATRX, TP53</i>	Sejtdús, ovoid magokkal, nekrosis, vaszkuláris proliferáció	Kontrasztthalmazó, szupratentoriális
	Oligodendroglióma, IDH-mutált, 1p/19q kodeletált, Grade 3	<i>IDH1, IDH2, 1p, 19q, TERT</i>	Sejtdús, kerek magokkal, nekrosis, vaszkuláris proliferáció	Kortikális, infiltratív
	Glioblasztóma, IDH-vad	<i>Chr+7,-10, EGFR, TERT</i>	Sejtdús, változatos, nekrosis, vaszkuláris proliferáció	Erősen gyűrűszerű kontrasztthalmazó, szupratentoriális
Körülírt asztrocitagliómák	Pleomorf xantoasztrocitóma, Grade 3	<i>BRAF p.V600E, CDKN2A</i>	Orsósejtes, epitelioid, pleomorf, lipidcseppek; CD34-pozitív	Temporális lebeny területén, leptomeningeális, erős kontrasztthalmazó
	HG asztrocitóma piloid jellegzetességekkel	MAPK-út vonal	Piloid nyúlványok, Rosenthal-rostok, EGB	Cerebellum, kontrasztthalmazó
	Asztroblasztóma <i>MN1</i> -eltéréssel	<i>MN1, BRAF</i>	Asztroblasztómás rozetta, perivaszkuláris	Frontális, parietális lebeny, kontrasztthalmazó, perifokális ödéma

Rövidítések: HG: high-grade (magas grádusú), LG: low-grade (alacsony grádusú), mut.: mutáció, ampl.: amplifikáció, EGB: eozinofil granuláris testek, EP: endoteliális proliferáció

Az angiocentrikus gliómák patognomikus szövettani jellemzője a feltűnő perivaszkuláris növekedési mintázat. A daganatsejtek megtalálhatók az agyszövetben is, de főképp az erek körül csoportosulnak, asztroblasztómákra és ependimómákra jellemző rozettoid struktúrákat formálva. A tumor szolidabb területein a tumorsejtek megnyúlt, bipoláris citoplazmatikus nyúlványokkal rendelkeznek, és ependimómára is emlékeztethetnek, sőt, a tumorsejtek GFAP mellett pontszerű, mikroluminális EMA-pozitivitást is mutatnak, mely az ependimális differenciációra jellemző immunhisztokémiai eltérés [32].

Az angiocentrikus gliómák molekuláris jellegzetessége a *MYB::QKI* fúziós gén jelenléte. A 6. kromoszómán található *MYB* gén és az ugyanott található *QKI* gén közötti transzlokációból ered és viszonylag egyszerűen, FISH-vizsgálattal igazolható. Sajnos, ha nem ez a gyakori fúzió van jelen, a FISH-vizsgálat negatív eredményt ad, további fúziós

gének keresésére van szükség, mely fúziós génpanellel végezhető. Előfordulhat, hogy *MYB*-amplifikáció kerül megállapításra [33].

A fiatalok polimorf alacsony grádusú neuroepiteliális daganata (PLNTY) (Grade 1)

A PLNTY általában kamaszkorra jellemző, klinikailag ugyancsak epileptikus aktivitással jellemezhető benignus daganat, jellemző lokalizációja a temporális lebeny.

Ahogy a neve is sugallja, a PLNTY-tumorerősen is változatos szövettani megjelenésűek, oligodendroglióma, ganglioglióma és asztrocitóma jellegzetességeit is mutathatják. A PLNTY egyik további jellemzője az intratumorális meszesedések jelenléte, amelyek gyakran láthatók a képalkotó vizsgálatokkal és a szövettani vizsgálattal egyaránt. Immunhisztokémiai jellegzetességük, hogy neuronális markereket is exprimálnak (pl. Neu-N) [34]. A PLNTY-tumorerő

2. TÁBLÁZAT. A gyermekkorban előforduló alacsony grádusú gliómák (a WHO CNS 5 alapján)

Kategóriák	Típusok	Legjellemzőbb géntérképek	Szövetten, immunhisztokémia	Anatómia, radiológia
Gyermekkori típusú diffúz alacsony grádusú gliómák	Diffúz asztrocitóma, <i>MYB</i> - vagy <i>MYBL1</i> -eltéréssel	<i>MYB</i> -, <i>MYBL1</i> -fúziók	Moderálatan sejtdús, <i>ATRX</i> nem mutált	Hemiszfériális, felszínes, jól körülírt, nem halmozó
	Angiocentrikus glióma	<i>MYB/QKI</i> fúzió	Angiocentrikus elrendeződésű, EMA-pozitív	Hemiszfériális, felszínes, jól körülírt, nem halmozó
	PLNTY (fiatalok polimorf low-grade neuroepiteliális tumora)	<i>BRAF</i> p.V600E, <i>FGFR</i> család	Polimorf, neuronális markerek	Temporális, erősen kalcifikált
	Diffúz alacsony grádusú glióma MAPK-eltéréssel	<i>FGFR1</i> , <i>BRAF</i>	Diffúz glióma különös jellemzők nélkül	Hemiszfériális, körülírt, nem halmozó
Felnőttkori típusú diffúz alacsony grádusú gliómák	Asztrocitóma, IDH-mutált, Grade 2	<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>ATRX</i> , <i>TP53</i>	Moderálatan sejtdús, ovoid sejtek, <i>ATRX</i> -vesztett, IDH-mutált	Csak szupratentoriális
	Oligodendroglióma, IDH-mutált, 1p/19q kodeletált, Grade 2	<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , 1p, 19q, <i>TERT</i>	Moderálatan sejtdús, tükrötös sejtek, <i>ATRX</i> megtartott, IDH-mutált	Szupratentoriális, kortikális
Körülírt asztrocitagliómák (gyermek és felnőtt)	Pilocitás asztrocitóma	<i>BRAF-KIAA1549</i> , <i>NF1</i>	Piloid, heterogén, EGB, Rosenthal-rostok, bifázisos	Kisagyi cisztikus képlet fali nodulussal
	Pleomorf xantoasztrocitóma, Grade 2	<i>BRAF</i> p.V600E, <i>CDKN2A/B</i>	Epiteloid sejtek lipidcseppekkel	Temporális lebeny, leptomeningeális
	Szubependimális óriássejtes asztrocitóma	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>	Óriássejtek, vaszkuláris stróma	Oldalkamra, foramen Monro, kalcifikált

jelentős hányada *BRAF* p.V600E mutációt hordoz, mely immunhisztokémiai vizsgálattal igazolható. Egyes PLNTY-tumrok *FGFR*-fúziókat is hordoznak, amelyek potenciálisan agresszívebb viselkedéssel járnak.

A PLNTY polimorf jellege és más neuroepiteliális tumorokkal való átfedése is diagnosztikai kihívásokat jelent. A specifikus mutációk, például a *BRAF* p.V600E jelenléte segít a PLNTY-t megkülönböztetni más hasonló tumoroktól, de a szövettani megjelenés változatossága bonyolulttá teheti a diagnózist [35].

Diffúz alacsony grádusú glióma, MAPK-út vonal-eltérésekkel
A metilációs profil vizsgálata alapján egyelőre egy tumorcsoportot képeznek a MAPK-eltéréssel jellemezhető gliómák, de elképzelhető, hogy ebben a gliómacsoportban további specifikusan elkülönülő tumortípusokat fogunk definiálni, azonban ehhez további, hosszabb távú követési adatokra lesz szükség [36]. Az ide tartozó gliómák is hemiszfériálisan növekszenek, ezért klinikailag az epilepsziás tünetek jellemzik leginkább. Képzővizsgálatokkal különös jellegzetességei nincsenek. A WHO egyelőre nem társít grádust sem ehhez a kategóriához. Fontos megemlíteni, hogy a neurofibromatózisos betegek (NF1) esetén megjelenő gliómákat is gyakran ebbe a csoportba soroljuk [37]. Ezek a gliómák szövettanilag patognomikus jellegzetességet nem mutatnak,

ezért a végleges diagnózishoz a MAPK-út vonal eltéréseinek megerősítésére van szükség, IDH-negatív státusz mellett.

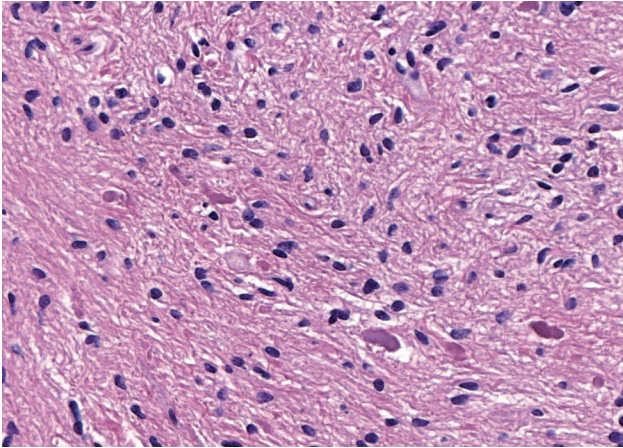
A MAPK-út vonal leggyakoribb változásai a *BRAF* p.V600E mutáció és az *FGFR1*-eltérések; emellett sokféle, ritka MAPK-út vonal-változásokról, például az *FGFR2*, *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*, *MAP2K1* és *MET* gének eltéréseiről is beszámol a szakirodalom [36]. Fontos megjegyezni, hogy bár végső soron a *MYB*- és *MYBL1*-fúziók is a MAPK jelátviteli út vonal aktivációját eredményezik, a WHO-osztályozás legújabb kiadásában ezek a gliómák külön entitásként szerepelnek [37].

A körülírt asztrocitagliómák

Pilocitás asztrocitóma (PA) (Grade 1)

A gyermekkori primer agydaganatok 18%-a, a gyermekkori gliális daganatok 40–50%-a PA; ezzel a leggyakoribb glióma a gyermekek körében. Az előfordulási arány a kisgyermekeknél a legmagasabb, és az életkor előrehaladtával csökken [1]. A PA előfordulása a MAPK-út vonalat érintő familiáris betegségekben is jellemző, ilyen például a neurofibromatózis (NF1), illetve a Noonan-szindróma.

Felnőttekben akár hemiszfériálisan is, gyermekekben azonban a kisagyban jellemző, kifejezetten piloid (hajszerű), hosszú, vékony nyúlványokkal rendelkező tumorsejtekből felépülő jellegzetes megjelenésű daganat. Radiológiaiilag is jellegzetes, az esetek döntő többségében egy murális



5. ÁBRA. Pilocitás asztrocitóma. Sejtszegény daganatszövet a rá jellemző Rosenthal-rostokkal és eozinofil granuláris testekkel

nodulussal rendelkező körülírt cisztikus képletként mutatkozik [38].

Szövettanilag rendkívül heterogén a daganat, még magas grádusra jellemző megjelenése is lehet, azonban fontos tudni, hogy PA esetében ez sem grádusemelő tényező. Leggyakrabban moderáltan sejtdús, bifázisos tumorszövet jellemzi patognomikus eozinofil granuláris testekkel és Rosenthal-rostokkal (5. ábra). Molekuláris jellegzetessége a *KIAA1549::BRAF* fúzió, melynek jelenléte a szövettani specialitásokkal együtt általában diagnózisra vezet. A tumorsejtek egyéb *BRAF*-alterációkat és MAPK-eltéréseket is hordozhatnak; ha a FISH-vizsgálat negatív, a szövettani és radiológiai jellegzetességek elégségesek lehetnek a diagnózishoz, azonban, ha a tumor nem eltávolítható, fontos a MAPK-út vonal egyéb eltéréseit is vizsgálni, ugyanis az inoperábilis esetekben a MEK-gátló szerek hatékonyak lehetnek, így a biopsziás mintavétel mindenképp megfontolandó [39].

Pleomorf xantoasztrocitóma (PXA) (Grade 2)

A pHGG-k kapcsán már tárgyalt PXA alacsony grádusú formában is megjelenhet, melyet szövettanilag alacsony grádusú szövettani megjelenés, igen alacsony mitotikus aktivitás, lassabb növekedés jellemez. Kérdéses esetekben a metilációs profil is megbízhatóan korrelál a szövettani grádussal. Fontos megjegyezni, hogy a *BRAF*-mutáció, illetve a *CDKN2A* vagy *CDKN2B* homozigóta deléciója alacsony és magas grádusú formájában is jelen lehet, míg a *TERT*-promotermutáció csak a magas grádusú típusra jellemző [40].

Szubependimális óriássejtes asztrocitóma (SEGA) (Grade 1)

A SEGA egy jellegzetes lokalizációjú, gyermek- vagy serdülőkorban kialakuló daganat, általában a foramen Monro mellett helyezkedik el, és az oldalsó kamrába türemkedő meszes nodulusként jelenik meg a képalkotó vizsgálatokon.

A tumor szinte kizárólag a szklerózis tuberózában szenvedő gyerekekben jelentkezik, ebben a populációban az incidenciája 10% [41]. Ahogy a neve is jelzi, a tumort többmagvú, nagy méretű óriássejtek jellemzik; egyebekben a hisztomorfológia igen változatos lehet. A tumor állandó szövettani jellemzői közé tartozik a bőségesen vaszkularizált stróma, a hialinos erek, meszesedés, valamint változó mértékű limfocitás infiltrátum jelenléte [42].

A SEGA az mTOR-út vonal aktiválódásával jár; mTOR-gátló szerekkel (everolimusz) jelentős tumorredukció érhető el, ha a tumor műtéti úton nem távolítható el [43].

FELNŐTTKORI ALACSONY ÉS MAGAS GRÁDUSÚ GLIÓMÁK GYERMEKKORBAN

A gyermekkorban jelentkező glioblasztómák molekulárisan és metilációs profiljuk tekintetében is eltérnek a felnőttkori esetektől. Kijelenthető, hogy a felnőttkorra jellemző IDH-vad glioblasztóma előfordulása gyerekekben nem látható; ha gyermekkorban H3-vad, IDH-vad pHGG-vel van dolgunk, a metilációs profil pHGG IDH-vad, H3-vad gliómát fog igazolni [44].

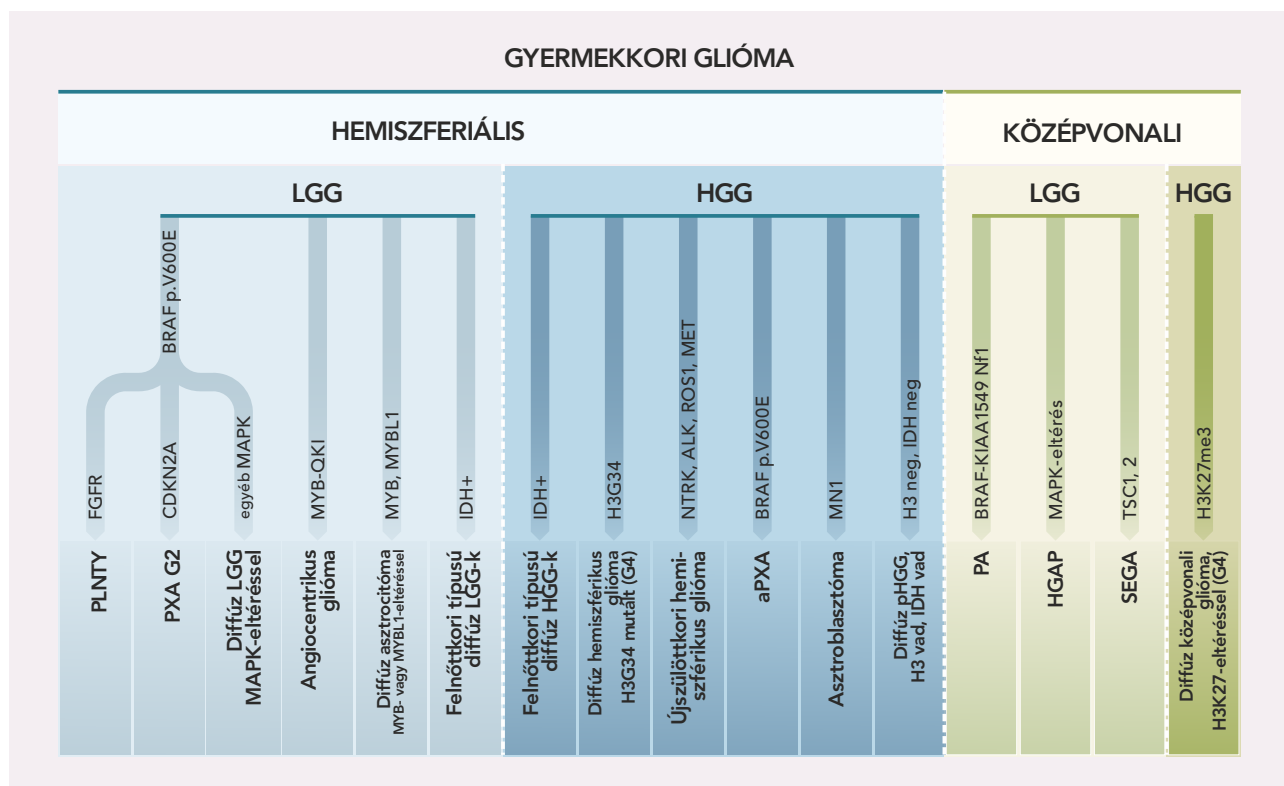
A gyerekekben előforduló gliómák közül az IDH-mutált, felnőttkori típusú gliómák előfordulása rendkívül ritka, a becslések szerint az összes gyermekkori gliómák kevesebb mint 1%-a mutat IDH-mutációt. A kamaszok esetében (serdülőknél) az IDH-mutált felnőttkori típusú gliómák valamivel gyakoribbak, de még mindig ritkák. Az IDH-mutációk a kamaszok gliómáinak 5–15%-ában fordulhatnak elő. Ebben az életkorban a gliómák genetikai profilja elkezd hasonlítani a felnőttkori típusú gliómákéra, de az IDH-mutációk még ebben a korcsoportban is sokkal ritkábbak, mint a felnőtteknél. Emiatt az IDH-státusz vizsgálata gyermekkori gliómákban is szükséges. Az IDH-mutált gliómák a gyerekekben is ugyanúgy viselkednek, mint felnőttkorban, az alacsony grádusúak hajlamosak transzformálódni, a magas grádusúak pedig rossz klinikai prognózist mutatnak [45].

DIAGNOSZTIKA

A diagnosztikus algoritmus (6. ábra) kapcsán fontos megemlíteni, hogy a daganat lokalizációja kulcsfontosságú; ha a daganat középvonali elhelyezkedésű, más úton indulhatunk el, mint egy hemiszfériális daganat esetén. Mind az alacsony, mind a magas grádusú csoportokban vannak középvonali, illetve hemiszfériális entitások.

A pLGG-k esetén az immunhisztokémiai vizsgálatok a szokásos antitestek mellett [gliális eredet igazolása, Ki67-státusz, ATRX, p53] lefedik a *BRAF* pV600E mutáció vizsgálatát, emellett gyanús esetekben H3-hiszonmutációs vizsgálat is végezhető, illetve az *IDH1*- és *IDH2*-mutációkat is ki kell zárni, főleg az idősebb gyermekpopulációban, hemiszfériális daganat esetén.

BRAF pV600E negativitás esetén FISH-vizsgálattal, fúziós panellel vagy egyéb, általunk választott módszerrel kerülhet sor *BRAF*-fúziók detektálására, illetve a *MYB*- és *MYBL1*-fúziók vizsgálatára.



6. ÁBRA. Többszintű vizsgálati algoritmus a gyermekkori gliómák molekuláris diagnosztikájára. A pLGG-k esetén a *BRAF* p.V600E mutáció és az IDH-mutáció jelenlétének vizsgálata az elsődleges, mely immunhisztokémiával elvégezhető. A *MYB*-eltéréseket FISH módszerrel vizsgálhatjuk. Ritkább *BRAF*-eltéréseket NGS, fúziós FISH segítségével vizsgálunk. A pHGG-k esetén a tumor elhelyezkedésétől függően a H3K27me3 jelenlétének vizsgálata; a H3K27M, valamint a H3G34 mutációk vizsgálata immunhisztokémiai vizsgálattal elvégezhető. Gyermekek esetében pHGG diagnosztikus gyanújakor metilációs profil vizsgálata és potenciális target azonosítása végett komprehenzív genomikai profilozás elérhető a PTE Patológiai Intézetében minden beteg számára

A pHGG-k esetén a fúziós eltérések nem jellemzőek; immunhisztokémiai vizsgálattal a H3 hisztonfehérje mutációs státusza meghatározható, emellett a mikroszatellita-státusz vizsgálata is elérhető. A továbbiakban az Európai Neuroonkológiai Szövetség (EANO) 2023-as szakmai ajánlásának megfelelően Magyarországon a legfontosabb 523 diagnosztikus és potenciálisan terápiás relevanciával bíró gén teljes kódoló szekvenciájának vizsgálatára, mellette releváns kópiaszám-eltérések és fúziós gének vizsgálatára is sor kerül minden pHGG esetében [46].

A már többször említett metilációs profilvizsgálat egy speciális eljárás, amely a gliómák DNS-ének metilációs mintázatát elemzi. Ez az eljárás hasznos a daganatok pontosabb diagnosztizálásában és osztályozásában, különösen olyan esetekben, amikor a hagyományos szövettani módszerek nem adnak egyértelmű eredményt. A DNS-t nátrium-biszulfit oldattal kezelik. Ez a lépés kritikus, mert a nem metilált citozinbázisokat uracillá alakítja, míg a metilált citozinok változatlanul maradnak. Így lehet megkülönböztetni a metilált és nem metilált helyeket a DNS-láncon, akár több százezer CpG-hely metilációjának párhuzamos vizsgálatát a teljes

genom szintjén. Az eredményeket standardizált adatbázissal hasonlítjuk össze, hogy a mintát specifikus daganattípusokhoz rendeljük. A metilációs vizsgálatok emellett arra is fényt deríthetnek, hogy a tumor hogyan reagálhat egyes célzott terápiákra, mivel a metilációs mintázat összefügg a génextpressziós mintázattal is.

MEGBESZÉLÉS

Megfontolások a pHGG-k kapcsán

Általánosságban elmondható, hogy gyermekkorban nagyobb mértékű epigenetikai plaszticitás és dinamikus hisztonmódosulások szükségesek a központi idegrendszer fejlődéséhez, feltételezhetjük tehát, hogy a gyermekkori pHGG-k esetén ezért látjuk fontos driver tényezőként a hisztonfehérjék mutációit. Felnőtteknél, bár a hisztonmódosulások továbbra is kulcsfontosságúak a sejtek működéséhez és a környezeti változásokra adott válaszhoz, a dinamikus változások általános gyakorisága csökkenhet a gyermekek aktív fejlődési szakaszaihoz képest [47].

A pHGG-k esetén sajnos továbbra is rendkívül rossz prognózzal állunk szemben, azonban az epigenetikai módosító

terápiás lehetőségek, mint például a hisztondeacetiláz-inhibitorok (HDAC-inhibitorok) és a DNS-metiltranszferáz-inhibitorok (DNMT-inhibitorok) ígéretesek lehetnek és akár terápiás áttörést is hozhatnak a pHGG-k kezelésében.

Megfontolások a pLGG-k kapcsán

A pLGG-k gyakori tumorok a központi idegrendszerben, és bár jól gyógyíthatók, figyelembe kell venni a nem operálható helyen lévő, illetve rekuráló daganatok esetén jelentkező szignifikáns morbiditást is. Az új WHO-klasszifikáció bevezetésével, integrált diagnosztikával és az elérhető molekuláris vizsgálatokkal lényegesen jobb prognosztikai és prediktív adatokhoz jutunk hozzá manapság, mely segíti a megfelelő kezelés kiválasztását.

A jövőben az elérhető célzott terápiás lehetőségek, MAPK-inhibitorok a jobb betegségkontroll mellett a neurológiai tünetek csökkenését és a kemoradioterápia hosszú távú mellékhatásai elleni védelmet is biztosíthatnak a jövőben. Már elérhető a pan-RAF-inhibitor (torvafenib) mellett célzott BRAF-inhibitor-kezelés is (vemurafenib), illetve MEK-inhibitor-terápia (trametinib), mely akár BRAF-gátlókkal együtt is adható [48].

Úgy tűnik, hogy elsősorban a *BRAF* p.V600E mutáns diffúz gliómák reagálnak kedvezően a BRAF-gátlókra, de az *FGFR1*-változással és nem kanonikus *BRAF*-mutációkkal rendelkező diffúz gliómák is jó eséllyel reagálhatnak a MEK-gátló gyógyszerekre [49]. Fontos megjegyezni, hogy a BRAF-inhibitorok szelektívek, és alkalmazásuk során másodlagos, elsősorban RAS-mutáns daganatok keletkezése várható a RAS/RAF/MEK jelpálya sajátos visszacsatolási reakciói eredményeként [50].

KÖVETKEZTETÉSEK

A tumorigenezisről általánosságban alkotott alapvető felvetésünk az, hogy az élet során a nem javított mutációk sora vezet végül a kialakult daganatszövet autonómiájához és korlátozás nélküli növekedéséhez. Ennek ellenére a gyermek-

kori daganatos megbetegedéseket sem tarthatjuk pusztán szerencsétlen véletlennek, mert a gyermekkori daganatos megbetegedések mögötti etiológiát ez a hipotézis nem magyarázza, azonban ismereteink mindenképp rávilágítanak arra, hogy a gyermekkori daganatokat teljesen külön entitásoknak kell tekintenünk [51].

Ha összehasonlítjuk a mutációs és az amplifikációs vagy deléciós gyakoriságokat a felnőtt- és gyermekkori daganatokban, látható, hogy a gyermekkori daganatokban elsősorban amplifikációk és deléciók vannak jelen, összességében alacsony mutációs teherrel, a felnőttkori daganatokban viszonylag több célozható mutációs eltéréssel számolhatunk. A relabáló, kiújuló daganatos betegségek esetén a gyermekkori daganatokra is jellemző a mutációk számának növekedése és az amplifikációk, deléciók számának csökkenése. Ez a relapszusos gyermekdaganatot, mint betegségcsoportot a felnőtt tumorokhoz teszi hasonlóvá [52].

Szerencsére elmondható, hogy a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat (MGYH) központjaiban minden agydaganatos beteg számára elérhető a komprehenzív genetikai profilozás (a Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetben és a Pécsi Tudományegyetem Patológiai Intézetében), és a metilációs profil vizsgálata (a Pécsi Tudományegyetem Patológiai Intézetében) is, így minden gyermek időben megfelelő diagnosztikához és tervezett precíziós onkológiai kezeléshez juthat [46, 53]. A terápiás megközelítés szempontjából a legfontosabb különbség a gyermek- és felnőttkori gliómák esetén, hogy míg felnőttkorban a kezelés rövid és középtávú szövődményeivel kell számolni, a gyermekek esetében a kezelés hosszú távú fejlődésneurológiai hatásait is szem előtt kell tartanunk [51].

Emellett, különösen a ritkaságszámba menő gliómák kapcsán végzett klinikai vizsgálatoknak alacsony résztvevői létszámmal kell megbirkózniuk, amikor új kezelési stratégiákat értékelnek, amelyeknek a gyermekek speciális igényeit kell figyelembe venniük, tehát a kihívások a mai napig igen rendkívüliek a gyermekkori gliómák területén.

IRODALOM

- Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al: CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol* 21(Suppl 5):1-100, 2019
- Diwanji TP, Engelman A, Snider JW, et al: Epidemiology, diagnosis, and optimal management of glioma in adolescents and young adults. *Adolesc Heal Med Ther* 8:99-113, 2017
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al: Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71:7-33, 2021
- Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, et al: Alex's Lemonade Stand Foundation infant and childhood primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 16(Suppl 10):x1-x36, 2015
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al: The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 23:1231-1251, 2021

- Hosseini A, Minucci S: Alterations of histone modifications in cancer. In: *Epigenetics in Human Disease* (2nd edition). Ed. Tollefsbol TO. 2018, pp. 6:141-217
- Cai Y, Zhang Y, Loh YP, et al: H3K27me3-rich genomic regions can function as silencers to repress gene expression via chromatin interactions. *Nat Commun* 12:719, 2021
- Lewis PW, Müller MM, Koletsky MS, et al: Inhibition of PRC2 activity by a gain-of-function H3 mutation found in pediatric glioblastoma. *Science* 340:857-861, 2013
- Larson JD, Kasper LH, Paugh BS, et al: Histone H3.3 K27M accelerates spontaneous brainstem glioma and drives restricted changes in bivalent gene expression. *Cancer Cell* 35:140-155, 2019
- Lim KY, Won K, Park, CK, et al: H3 G34-mutant high-grade glioma. *Brain Tumor Pathol* 38:4-13, 2021
- Nguyen AV, Soto JM, Gonzalez SM, et al: H3G34-mutant gliomas – a review of molecular pathogenesis and therapeutic options. *Biomedicines* 11:2002, 2023

12. Braicu C, Buse M, Busuioc C, et al: A comprehensive review on MAPK: a promising therapeutic target in cancer. *Cancers* 11:1618, 2022
13. Plotnikov A, Zehorai E, Procaccia S, et al: The MAPK cascades: signaling components, nuclear roles and mechanisms of nuclear translocation. *Biochim Biophys Acta* 1813:1619-1633, 2011
14. Hoffman LM, Veldhuijzen van Zanten SEM, Colditz N, et al: Clinical, radiologic, pathologic, and molecular characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a collaborative report from the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG registries. *J Clin Oncol* 36:1963-1972, 2018
15. Zheng L, Gong J, Yu T, et al: Diffuse midline gliomas with histone H3 K27M mutation in adults and children: a retrospective series of 164 cases. *Am J Surg Pathol* 46:863-871, 2022
16. Panwalkar P, Clark J, Ramaswamy V, et al: Immunohistochemical analysis of H3K27me3 demonstrates global reduction in group-A childhood posterior fossa ependymoma and is a powerful predictor of outcome. *Acta Neuropathol* 134:705-714, 2017
17. Buczkowicz P, Hoeman C, Rakopoulos P, et al: Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nat Genet* 46:451-456, 2014
18. Yoshimoto K, Hatae R, Sangatsuda Y, et al: Prevalence and clinicopathological features of H3.3 G34-mutant high-grade gliomas: a retrospective study of 411 consecutive glioma cases in a single institution. *Brain Tumor Pathol* 34:103-112, 2017
19. Gianno F, Giovannoni I, Cafferata B, et al: Paediatric-type diffuse high-grade gliomas in the 5th CNS WHO Classification. *Pathologica* 114:422-435, 2022
20. Korshunov A, Schrimpf D, Ryzhova M, et al: H3-/IDH-wild type pediatric glioblastoma is comprised of molecularly and prognostically distinct subtypes with associated oncogenic drivers. *Acta Neuropathol* 134:507-516, 2017
21. Tauziède-Espariat A, Beccaria K, Dangouloff-Ros V, et al: A comprehensive analysis of infantile central nervous system tumors to improve distinctive criteria for infant-type hemispheric glioma versus desmoplastic infantile ganglioglioma/astrocytoma. *Brain Pathol* 33:13182, 2023
22. Torre M, Vasudevaraja V, Serrano J, et al: Molecular and clinicopathologic features of gliomas harboring NTRK fusions. *Acta Neuropathol Commun* 8:107, 2020
23. Giannini C, Scheithauer BW, Lopes MB, et al: Immunophenotype of pleomorphic xanthoastrocytoma. *Am J Surg Pathol* 26:479-485, 2022
24. Phillips JJ, Gong H, Chen K, et al: The genetic landscape of anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma. *Brain Pathol* 29:85-96, 2019
25. Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, et al: Therapeutic and prognostic implications of BRAF V600E in pediatric low-grade gliomas. *J Clin Oncol* 35:2934-2941, 2017
26. Wang S, He Q, Zhang Q, Guan B, et al: Clinicopathologic features and prognosis of epithelioid glioblastoma. *Int J Clin Exp Pathol* 13:1529-1539, 2020
27. Bonnin JM, Rubinstein LJ: Astroblastomas: a pathological study of 23 tumors, with a postoperative follow-up in 13 patients. *Neurosurgery* 25:6-13, 1989
28. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, et al: New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs. *Cell* 164:1060-1072, 2016
29. Wefers AK, Stichel D, Schrimpf D, et al: Isomorphic diffuse glioma is a morphologically and molecularly distinct tumour entity with recurrent gene fusions of MYBL1 or MYB and a benign disease course. *Acta Neuropathol* 139:193-209, 2020
30. Tatevossian RG, Tang B, Dalton J, et al: MYB upregulation and genetic aberrations in a subset of pediatric low-grade gliomas. *Acta Neuropathol* 120:731-743, 2010
31. Lake JA, Donson AM, Prince E, et al: Targeted fusion analysis can aid in the classification and treatment of pediatric glioma, ependymoma, and glioneuronal tumors. *Pediatr Blood Cancer* 67:28028, 2020
32. Shakur SF, McGirt MJ, Johnson MW, et al: Angiocentric glioma: a case series. *J Neurosurg Pediatr* 3:197-202, 2009
33. Suh YY, Lee K, Shim YM, et al: MYB/MYBL1: QKI fusion-positive diffuse glioma. *J Neuropathol Exp Neurol* 82:250-260, 2023
34. Huse JT, Snuderl M, Jones DT, et al: Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. *Acta Neuropathol* 133:417-429, 2017
35. Benson JC, Summerfield D, Carr C, et al: Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young as a partially calcified intra-axial mass in an adult. *AJNR Am J Neuroradiol* 41:573-578, 2020
36. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al: DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 555:469-474, 2018
37. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, et al: Integrated molecular and clinical analysis of 1,000 pediatric low-grade gliomas. *Cancer Cell* 37:569-583, 2020
38. Coakley KJ, Huston J 3rd, Scheithauer BW, et al: Pilocytic astrocytomas: well-demarcated magnetic resonance appearance despite frequent infiltration histologically. *Mayo Clin Proc* 70:747-751, 1995
39. Krishnatry R, Zhukova N, Guerreiro Stucklin AS, et al: Clinical and treatment factors determining long-term outcomes for adult survivors of childhood low-grade glioma: A population-based study. *Cancer* 122:1261-1269, 2016
40. Phillips JJ, Gong H, Chen K, et al: The genetic landscape of anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma. *Brain Pathol* 29:85-96, 2019
41. Northrup H, Krueger DA. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 49:243-254, 2013
42. Sharma MC, Ralte AM, Gaekwad S, et al: Subependymal giant cell astrocytoma – a clinicopathological study of 23 cases with special emphasis on histogenesis. *Pathol Oncol Res* 10:219-224, 2004
43. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al: Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 381:125-132, 2013
44. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and outcome of glioblastoma. In: *Glioblastoma*. Ed. De Vleeschouwer S. Brisbane Codon Publications, 2017, pp. 54-72
45. Lassaletta A, Zapotocky M, Bouffet E, et al: An integrative molecular and genomic analysis of pediatric hemispheric low-grade gliomas: an update. *Childs Nerv Syst* 32:1789-1797, 2016
46. Brückner E, Bedics G, Reiniger L, et al: Gyermekkori agydagánatok: diagnosis és terápia – komprehenzív genomikai profilozás. *Magy Onkol* 67:315-320, 2023
47. Kanherkar RR, Bhatia-Dey N, Csoka AB: Epigenetics across the human lifespan. *Front Cell Dev Biol* 2:49, 2014
48. Targeted options for glioma looking good. *Cancer Discov* 13:1755, 2023
49. Hargrave DR, Bouffet E, Tabori U, et al: Efficacy and safety of dabrafenib in pediatric patients with BRAF V600 mutation-positive relapsed or refractory low-grade glioma: Results from a phase I/IIa study. *Clin Cancer Res* 25:7303-7311, 2019
50. Tímár J, Uhlyarik A. A célzott kezelések „célzott” mellékhatásai. *Magy Onkol* 9:157-168, 2022
51. Kattner P, Strobel H, Khoshnevis N, et al: Compare and contrast: pediatric cancer versus adult malignancies. *Cancer Metastasis Rev* 38:673-682, 2019
52. Fletcher JI, Ziegler DS, Trahair TN, et al: Too many targets, not enough patients: rethinking neuroblastoma clinical trials. *Nat Rev Cancer* 18:389-400, 2018
53. Szabó S, Bedics G, Bódör Cs, et al: Tumorigenesis and therapy in pediatric oncology. *Magy Onkol* 10:127-132, 2023