

É possível prever a mortalidade molecular em meduloblastomas pela análise dos receptores de membrana CD114?=-

Is it possible to predict molecular mortality in meduloblastomas by analysis of CD114 membrane receptors?

Jander Moreira **MONTEIRO**¹✉, Gustavo Rassier **ISOLAN**^{2,3}✉, Bernardo **BARBOSA**⁴✉, Jose Nazareno Pearce de Oliveira **BRITO**^{4,8}✉, Ricardo Lopes de **ARAÚJO**⁵✉, Timoteo **ALMEIDA**^{6,7}✉

RESUMO

Introdução: Os meduloblastomas são os tumores sólidos mais comuns da infância e classificados em 4 subgrupos moleculares: WNT, SHH, grupo 3 e grupo 4. Muitos estudos buscam desenvolvimento de novos quimioterápicos para os meduloblastomas através da identificação de genes cuja expressão sejam novos alvos moleculares para drogas, como receptores de membrana associados a replicação celular.

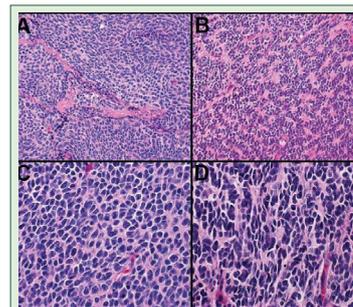
Objetivo: Avaliar a associação da expressão de CD114 com a mortalidade de pacientes portadores de meduloblastoma.

Métodos: Revisão feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês. Inicialmente foi realizada busca por descritores relacionados ao tema - neurocirurgia, oncologia cirúrgica, terapia de alvo molecular e meduloblastoma - e seus equivalentes em inglês - neurosurgery, surgical oncology, molecular targeted therapy e meduloblastoma - com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, foram incluídos somente os que tinham maior relação ao tema, e realizada a leitura da íntegra dos textos. Finalmente foram referidos 2 artigos.

Resultados: Há diferença na expressão do receptor de membrana CD114 entre o Grupo 3 e os demais grupos moleculares, além de diferença entre o subtipo molecular SHH γ e os subtipos moleculares Grupo 3 α e Grupo 3 β . Não houve diferença estatisticamente significativa entre os demais grupos e subtipos. Em relação à mortalidade, esta revisão não demonstrou significância estatística na relação entre expressões baixas e elevadas desse gene e a mortalidade.

Conclusão: Não há relação direta entre a expressão do receptor de membrana CD114 e a mortalidade em pacientes portadores de meduloblastoma. Entretanto, são necessários estudos adicionais sobre as vias de sinalização intracelulares associadas a esse receptor e ao seu gene, o CSF3R.

PALAVRAS-CHAVE: Neurocirurgia. Oncologia cirúrgica. Terapia de alvo molecular. Meduloblastoma.



A) Tipo clássica com células pequenas e núcleo ovoides;
B) rosetas de Homer-Wright;
C) ausência de pleomorfismo celular significativo;
D) pequenos aumentos celulares que podem ocorrer.

Mensagem Central

O processo de aprimoramento do tratamento dos meduloblastomas tem sido direcionado na busca por novos quimioterápicos, direcionados para alvos moleculares específicos, como receptores de membrana associados à replicação celular. Um desses alvos é o receptor do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF-R), também conhecido como CD114 codificado pelo gene CSF3R. Este estudo avaliou a associação da expressão de CD114 com a mortalidade de pacientes portadores de meduloblastoma e a diferença da expressão de CD114 entre os subtipos moleculares de meduloblastomas afim de ver se há correlação entre esses indicadores.

Perspectiva

Apesar de ter sido encontrado diferença estatisticamente significativa entre alguns grupos e subgrupos moleculares do meduloblastoma, na maioria das análises essa diferença não teve significância. Isso reforça a dificuldade de caracterizar o padrão de expressão genética desses tumores e a importância de mais estudos na genômica dos meduloblastomas para melhor entendimento e individualização de seu tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Meduloblastomas are the most common solid tumors of childhood and classified into 4 molecular subgroups: WNT, SHH, Group 3 and Group 4. Many studies seek to develop new chemotherapy drugs for meduloblastomas by identifying genes whose expression is new molecular targets for drugs, such as membrane receptors associated with cell replication.

Objective: To evaluate the association of CD114 expression with mortality in patients with meduloblastoma.

Methods: Review carried out collecting information published on virtual platforms in Portuguese and English. Initially, a search was carried out for descriptors related to the topic - neurosurgery, surgical oncology, molecular targeted therapy and meduloblastoma, with AND or OR search, considering the title and/or summary. Afterwards, only those that were most related to the topic were included, and the texts read in full. Finally, 23 articles were referred.

Results: There is a difference in the expression of the CD114 membrane receptor between Group 3 and the other molecular groups, in addition to a difference between the SHH γ molecular subtype and the Group 3 α and Group 3 β molecular subtypes. There was no statistically significant difference between the other groups and subtypes. Regarding mortality, this review did not demonstrate statistical significance in the relationship between low and high expressions of this gene and mortality.

Conclusion: There is no direct relationship between the expression of the CD114 membrane receptor and mortality in patients with meduloblastoma. However, additional studies are needed on the intracellular signaling pathways associated with this receptor and its gene, CSF3R.

KEYWORDS: Neurosurgery. Surgical oncology. Molecular targeted therapy. Meduloblastoma.

INTRODUÇÃO

Os meduloblastomas são os tumores sólidos mais comuns da infância, representando 8-30% dos cânceres cerebrais pediátricos.^{1,2} Segundo classificação da Organização Mundial de Saúde, é tumor de alto grau o que implica em comportamento agressivo e prognóstico, em geral, reservado. Seu tratamento também apresenta alta morbidade. Foi descrito com tal nome pela primeira vez por Harvey Cushing e Percival Bailey em 1925, previamente conhecido como “espongioblastoma cerebral”.³ Sua antiga denominação foi abolida para afastar a ideia de origem glial. São tumores derivados do tubo neural primitivo que comumente surgem na fossa posterior e tendem a enviar focos de metástase via disseminação líquórica, podendo causar hidrocefalia.

Os meduloblastomas ocorrem predominantemente na primeira década de vida. Porém, não existe definição na literatura médica do pico de incidência, que varia entre 3-9 anos, assim como não existe fator predisponente bem estabelecido. Entretanto, algumas síndromes familiares raras, como Turcot, Gorlin e Li-Fraumeni, podem estar associadas.³

O tratamento dos meduloblastomas envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Apesar dos avanços importantes no tratamento repercutirem em aumento na sobrevida após o diagnóstico, essa abordagem combinada invasiva pode estar associada com maior morbidade e sequelas neurológicas graves. Quanto ao prognóstico, os pacientes podem ser agrupados em “baixo risco” e “alto risco”, a depender de 3 fatores: idade, disseminação metastática ao diagnóstico e ressecção cirúrgica incompleta. Embora o prognóstico seja bom nos tumores ditos de “baixo risco”, outros fatores estão associados ao prognóstico, como sua análise molecular.²

O processo de aprimoramento do tratamento dos meduloblastomas tem sido direcionado na busca por novos quimioterápicos, direcionados para alvos moleculares específicos, como receptores de membrana associados à replicação celular. A busca por novos genes relacionados aos meduloblastomas também pode identificar marcadores prognósticos que ajudem a esclarecer, porque, eventualmente, pacientes com estratificação semelhante evoluem de maneira diferente.

Um desses alvos moleculares em estudo é o receptor do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF-R), também conhecido como CD114 (*Cluster of Differentiation 114*), codificado pelo gene CSF3R. Sua expressão já foi implicada na patogênese de vários tipos de tumores, incluindo carcinomas de ovário, câncer de bexiga e câncer de pele.⁴⁻⁶ Células cancerígenas CD114+ demonstraram capacidade de se autorrenovar, gerar progênie diferenciada e recapitular subpopulação de células tumorais heterogêneas. Em células de meduloblastoma observou-se que subpopulação de células CD114+ apresentam crescimento alterado, quimiorresistência e responsividade ao fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), droga por vezes utilizada em tratamentos oncológicos, inclusive

nos meduloblastomas.⁷ Se confirmado seu papel na patogênese do meduloblastoma, o CD114 poderia ser utilizado como alvo terapêutico no desenvolvimento de novas drogas ou mesmo como marcador diagnóstico e prognóstico da doença.

De modo o objetivo deste estudo através de revisão da literatura foi avaliar a associação da expressão de CD114 com a mortalidade de pacientes portadores de meduloblastoma e a diferença da expressão de CD114 entre os subtipos moleculares de meduloblastomas.

MÉTODOS

A revisão da literatura foi feita colhendo informações publicadas em plataformas virtuais em português e inglês, e analisada durante o período de janeiro de 2022 a agosto de 2023. O material para leitura e análise foi selecionado das plataformas SciELO – *Scientific Electronic Library Online*, Google Scholar, Pubmed e Scopus. Inicialmente foi realizada busca por descritores relacionados ao tema, os quais foram identificados por meio do DeCS utilizando os seguintes termos: “neurocirurgia, oncologia cirúrgica, terapia de alvo molecular e meduloblastoma” e seus equivalentes em inglês “*neurosurgery, surgical oncology, molecular targeted therapy e medulloblastoma*” com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. Após, considerando-se somente os que tinham maior relação ao tema, foi realizada a leitura da íntegra dos textos e finalmente incluídos 23 artigos.

DISCUSSÃO

Aspectos gerais

O meduloblastoma é tumor de alto grau, localmente invasivo e capacidade de disseminação líquórica e implantes secundários à distância. Apresenta diferentes subtipos histológicos e moleculares, cada um com seu comportamento característico em relação a recorrência, invasividade, metástase e prognóstico. Recebeu sua nomenclatura atual na década de 1920, dada por Harvey Cushing e Percival Bailey, com intuito de reforçar sua origem diferente dos gliomas.³ Os meduloblastomas, diferente dos gliomas, são tumores derivados do tubo neural primitivo, ou de seus remanescentes (nos casos de surgimento em crianças maiores e adultos), e mais comumente surgem na fossa posterior. Subtipos diferentes têm predileção por locais diferentes, variando principalmente entre vérmis e hemisférios cerebelares. Devido à sua localização na fossa posterior, comumente causam hidrocefalia e hipertensão intracraniana, além de sintomas relacionados à alteração da função cerebelar e de pares cranianos.

Devido ao comportamento variável, seu quadro clínico pode ser insidioso, iniciando com sintomas inespecíficos, como tontura, cefaleia, náuseas e vômitos.² Em vigência de déficit neurológico, seu diagnóstico pode ser facilitado, já que exame de imagem do sistema nervoso central faz-se necessário. Porém, muitas vezes ele é postergado devido à baixa suspeita diagnóstica inicial. O fato de os pacientes, inicialmente, procurarem atendimento por médicos generalistas também não ajuda a aumentar a suspeição. Exame físico minucioso é fundamental para

levantar suspeita, pois o diagnóstico precoce pode causar impacto significativo no tratamento e prognóstico.⁸

Os sintomas, inicialmente leves, tendem a progredir junto com a doença. Devido à sua relação próxima ao quarto ventrículo, não é incomum que os pacientes evoluam com hidrocefalia e hipertensão intracraniana. Nos casos em que sintomas agudos não sobressaiam, quadro de cefaleia, tontura, náuseas e vômitos podem ser atribuídos a quadros infecciosos de vias aéreas superiores ou distúrbios gastrointestinais, comuns na infância. Conforme a doença continua a progredir, entretanto, mais sintomas neurológicos vão surgir, como ataxia, diplopia, turvação visual ou alterações de pares cranianos baixos. Infelizmente, o intervalo de tempo entre o início de sintomas inespecíficos e déficits neurológicos ao exame físico pode ser grande, atrasando o diagnóstico. É importante destacar também que o efeito de massa do tumor, e seu consequente efeito inflamatório local, podem causar atraso do desenvolvimento neuropsicomotor da criança, impedindo-a de atingir os marcos do desenvolvimento adequados para idade, além de irritabilidade, dificuldade de alimentação e de ganho de peso.

Os sintomas neurológicos associados à doença estão relacionados principalmente à compressão local. Conforme dito, hidrocefalia ocorre caso haja compressão do sistema ventricular. Lesões do vérmis cerebelar estão associadas a ataxia de marcha e tronco, enquanto lesões de hemisférios cerebelares causam dismetria e ataxia de membros. Nos casos de disseminação leptomeningea, o paciente pode cursar com crises convulsivas, déficit motor ou mesmo síndromes medulares.

O tempo entre início de sintomas e diagnóstico, geralmente, é menor do que 90 dias, devido à progressão rápida da doença. Na média, esse período gira em torno de 65 dias, com crianças menores tendendo a maior demora no diagnóstico, por sintomas mais insidiosos. Ainda que apenas sintomas inespecíficos estejam presentes, o médico assistente deve buscar sintomas que podem ser sutis, como nistagmo, distúrbio de nervos cranianos, dificuldade de olhar para cima (sinal do sol poente), abaulamento de fontanelas e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Em caso de suspeita, exame de imagem faz-se necessário.^{2,9}

Epidemiologia

Meduloblastomas correspondem de 15-30% dos tumores cerebrais na população pediátrica e 7-8% de todos os tumores cerebrais.² É considerado a neoplasia maligna cerebral pediátrica mais comum, apesar de alguns estudos considerarem tumores de origem glial ligeiramente mais prevalentes.¹⁰ Tem incidência anual estimada entre 0,5-2 novos casos por 100.000 pessoas e, nos USA, 350 novos casos/ano. A maioria ocorre na primeira década de vida, com picos de incidência variando entre 3-10 anos. O sexo masculino é ligeiramente mais afetado, com relação de 1,5-2:1, apesar dessa relação variar entre os subtipos moleculares. Não há diferença entre etnias.^{2,3} Apesar de ser predominantemente doença pediátrica, ele também ocorre em adultos. Os dados da literatura são bastante divergentes quanto à incidência em adultos, sendo considerados raros na maioria dos estudos, normalmente

antes dos 40 anos. Alguns autores, entretanto, consideram que esse número pode chegar até 30% dos casos.^{3,11} Menos de 5% parecem estar associados às condições hereditárias. As síndromes familiares, com relação mais bem estabelecida com os meduloblastomas, são as síndromes de polipose adenomatosa familiar (síndrome de Turcot) e do carcinoma nevoide basocelular (síndrome de Gorlin-Goltz). Apesar desse número relativamente baixo, até 18% dos pacientes com meduloblastoma na infância desenvolvem outras neoplasias malignas ao longo dos próximos 30 anos de vida. Além do fator genético-hereditário, provavelmente esse dado também se deve ao efeito colateral do tratamento (quimioterapia/radioterapia).¹¹

Classificação

A histopatogênese dos meduloblastomas ainda não está completamente estabelecida. Estudos sugerem que tipos histológicos distintos surgem de diferentes camadas celulares do cerebelo, com mecanismos de sinalização intracelulares diferentes (tipo desmoplásico surgiria da camada granular externa do cerebelo; o tipo clássico da matriz subventricular).

Até 2016, os meduloblastomas eram agrupados, juntamente outros tumores embrionários (ependimoblastoma, tumor rabdoide/teratoide atípico, meduloepitelioma, entre outros), na denominação de tumores neuroectodérmicos primitivos (do inglês primitive neuroectodermal tumor – PNET). O meduloblastoma era considerado PNET infratentorial.¹² Entretanto, a classificação dos tumores do sistema nervoso central da OMS, em 2016, aboliu essa nomenclatura em favor de nova classificação baseada em aspectos moleculares. Apesar de ainda manter a ideia de se tratarem de tumores embrionários, os meduloblastomas e os demais PNETs foram separados em categorias diferentes. Tal mudança foi mantida na nova classificação dos tumores do sistema nervoso central da OMS de 2021. Ainda, segundo a OMS, os meduloblastomas em todas suas classificações são considerados lesões de alto grau (malignas).^{13,14}

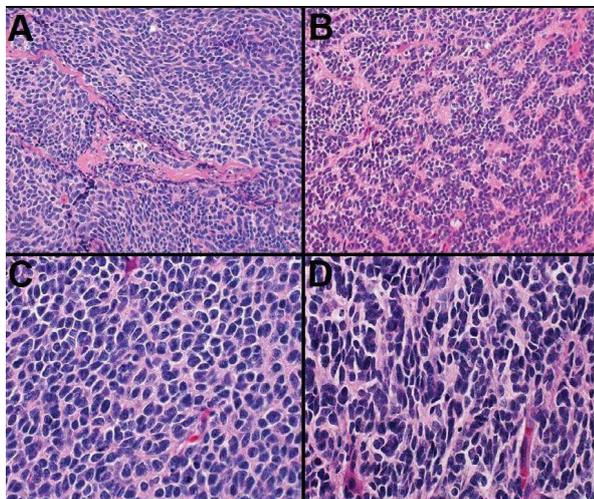
Classificação histológica

Classicamente, os meduloblastomas são classificados baseado em aspectos histológicos. Eles se apresentam como grupamentos celulares densos, com núcleo hiper cromático e citoplasma escasso. Figuras de mitose são frequentes e as células indiferenciadas. Se houver alguma diferenciação, ela comumente ocorre para células neuronais (ao invés de glias).^{2,15}

Os quatro tipos histológicos de meduloblastoma reconhecidos pela OMS, são: clássico, células grandes/anaplásico, desmoplásico/nodular e de extensa nodularidade. Cada um tem suas especificidades histopatológicas e prognóstico distintos.

O meduloblastoma clássico é o mais comum (Figura 1). Caracteriza-se por alta celularidade e índice mitótico. Suas células são pequenas, redondas ou ovaladas e apresentam núcleos hiper cromáticos e pleomórficos e citoplasma pequeno. As rosetas de Homer-Wright (células tumorais organizadas ao redor de região central contendo estrutura celular neuronal – neurópilo – é achado histológico

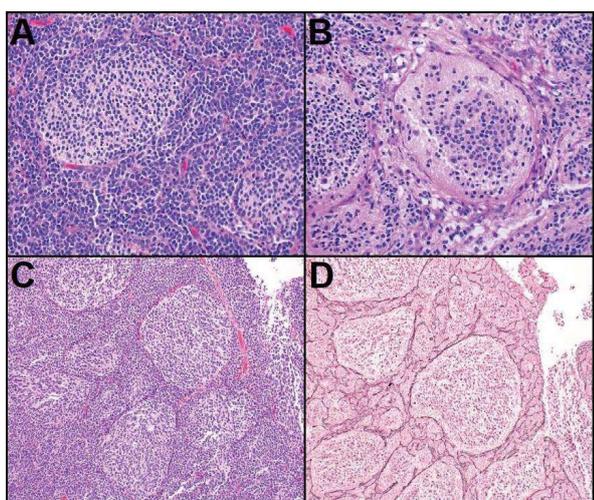
classicamente atribuído aos meduloblastomas), podem ser encontradas neste subgrupo, associadas à alta atividade mitótica. Pode haver alguma desmoplasia (proliferação de tecido conjuntivo associado à neoplasia maligna); porém, menos intensamente do que no tipo desmoplásico. A presença de necrose é variável. Ele tem tendência à disseminação pial através da superfície cerebelar.^{2,12,15}



Fonte: ORR, 2020. Com autorização de Wiley Online Library

FIGURA 1 - Corte histológico do meduloblastoma clássico: A) Tipo histológico clássico que se caracteriza por células pequenas com núcleo ovoide; B) rosetas de Homer-Wright; C) ausência de pleomorfismo celular significativo; D) pequenos aumentos celulares que podem ocorrer.

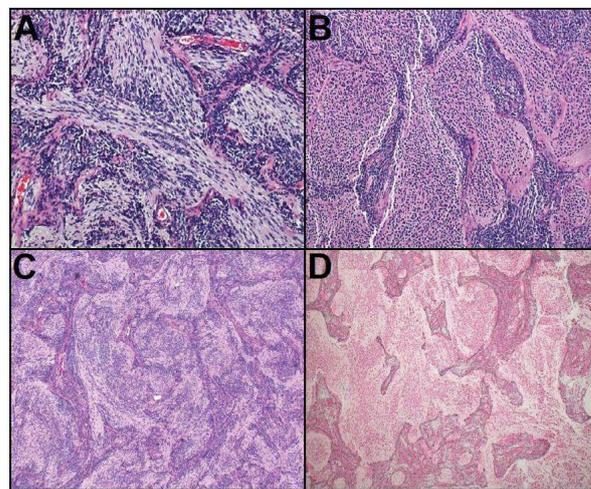
O meduloblastoma desmoplásico/nodular, além de rico em desmoplasia, tem por característica a presença de arquitetura nodular, áreas centrais pobres em reticulina (tipo de fibra colágena do tecido conjuntivo) contendo células tumorais com diferenciação neurocítica rodeadas de áreas ricas em reticulina altamente povoadas de células indiferenciadas, ricas em figuras de mitose (Figura 2). Origina-se da camada granular externa do cerebello.^{2,12,15}



Fonte: ORR, 2020. Com autorização de Wiley Online Library

FIGURA 2 - Corte histológico do meduloblastoma desmoplásico/nodular: A, B e C) meduloblastomas desmoplásico/nodular caracterizados por nódulos de diferenciação neurocítica circundados por áreas mais primitivas/indiferenciadas; D) depósito perireticular de reticulina evidenciando áreas de desmoplasia.

O meduloblastoma de extensa nodularidade, no passado conhecido como neuroblastoma cerebelar, é variação restrita às crianças (Figura 3). Apresenta, como seu nome sugere, arquitetura nodular mais robusta do que o desmoplásico/nodular. A área lobular é mais extensa e alongada, formando tecido semelhante ao neurópilo. Assim, como a variante desmoplásica/nodular, tem prognóstico melhor do que a variante clássica.^{2,8,15}

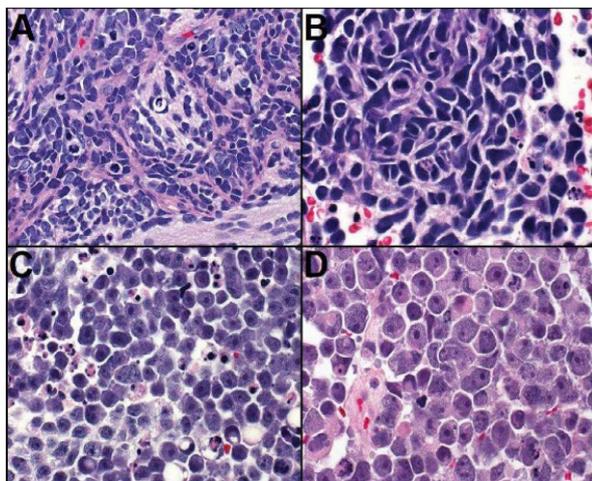


Fonte: ORR, 2020. Com autorização de Wiley Online Library

FIGURA 3 - Corte histológico do meduloblastoma de extensa nodularidade: A, B e C) caracteriza-se por apresentar elementos nodulares mais robustos, além de internodulares mais diferenciados em relação à variante desmoplásica/nodular; D) seus nódulos podem coalescer, formando padrões irregulares e também deposição de reticulina nas regiões internodulares.

O meduloblastoma de grandes células/anaplásico é o de pior prognóstico (Figura 4). Apresenta células grandes, arredondadas, núcleo vesicular e nucléolos proeminentes, daí o seu nome. Assim como as variantes desmoplásica/nodular e de extensa nodularidade, meduloblastomas de células grandes e anaplásicos sobrepõem-se em características em comum, diferenciados apenas pelo grau de anaplasia (pleomorfismo nuclear, atipia mitótica e corpos apoptóticos). Quanto maior o grau de anaplasia, pior é o prognóstico.^{12,15}

Outros padrões histológicos já foram descritos, porém não são reconhecidos pela OMS como variantes histológicas. São raros, como os medulomioblastomas e meduloblastomas melanóticos. Geralmente, apresentam outros tipos celulares misturados com as variantes previamente descritas, como células rabiomieloblastomas, ou acúmulo de melanina no citoplasma tumoral, respectivamente aos exemplos citados.^{2,12,15}



Fonte: ORR, 2020. Com autorização de Wiley Online Library

FIGURA 4 - Corte histológico do meduloblastoma de grandes células/anaplásico: A e B) combinação de variantes de células grandes e de células anaplásicas e, entre as características anaplásicas, destacam-se aumento do tamanho da célula, pleomorfismo celular, mudanças no formato celular (molding e wrapping), figuras de mitose e corpos apoptóticos; C e D) observam-se células grandes, descoesas, com nucléolos proeminentes.

Classificação molecular

Desde a classificação de tumores do sistema nervoso central da OMS de 2016, os meduloblastomas são classificados por critérios histopatológicos e moleculares. Essa mudança se deu com objetivo de sistematizar sua heterogeneidade biológica e molecular. Notou-se, assim, maior entendimento do prognóstico da doença, vez que um mesmo subtipo histológico pode ter evolução diferente a depender do tipo molecular. Além disso, a classificação molecular foi o que tornou clara a diferença entre os meduloblastomas e os demais tumores embriogênicos, anteriormente agrupados juntos como PNETs.^{8,13,14} Sabe-se hoje, através do agrupamento molecular, que os 4 subtipos de meduloblastomas se originam de células precursoras diferentes. E, ao contrário dos gliomas de alto grau, a filiação ao grupo molecular se mantém em caso de recidiva, o que pode lançar luz sobre estudos sobre células-tronco cancerígenas (CTC) e resistência oncológica.⁸

Baseado em critérios moleculares de alterações genômicas ou vias de ativação celular, os meduloblastomas foram divididos em 4 grupos: Wingless (WNT), Sonic Hedgehog (SHH), Grupo 3 e Grupo 4. Cada subgrupo apresenta prognósticos distintos. Os tumores WNT geralmente têm bom prognóstico; os SHH bom prognóstico em crianças, intermediário em adultos; Grupo 3 prognóstico reservado e o Grupo 4, intermediário. Essa nova classificação criou novo entendimento sobre esses tumores e expandiu os horizontes para pesquisas em novos alvos moleculares. A Figura 5 exemplifica bem algumas características diferentes entre cada tipo molecular tumoral.²

Estudos recentes buscam ainda maior identificação de cada grupo, já havendo propostas de criação de subgrupos dentro dos 4 principais. Novas subclassificações buscam responder porque ainda há

prognósticos diferentes dentro de um mesmo subgrupo, como o SHH em crianças e adultos, e assim novas vias de sinalização celular vão sendo identificadas.

Os tumores do Grupo 3 e Grupo 4, também chamados de não-WNT/não-SHH, recebem essa nomenclatura devido a não ter sido identificada única via molecular atribuída às suas patogêneses. Estudos demonstram que, possivelmente, os tumores desses grupos apresentam espectro de mutações transcricionais que o definem como de um ou de outro grupo.¹⁶

	WNT	SHH	Grupo 3	Grupo 4
Faixa Etária	👤👤	👤👤👤	👤👤	👤👤
Metástase ao diagnóstico	<5%	20%	40%-50%	35%-40%
Proporção	1:1	1:1	2:1	2:1
Variacões somáticas	CTNNB1 (90%) SMARCA4 (25%) DDX3X (50%) TP53 (12%)	PTCH1 (25%) SUFU (10%, lactentes) SMO (15%, adultos) TERT (20%, adultos) IDH1 (< 5%, adultos) TP53 (15%, crianças) MLL2 (12%)	SMARCA4 (10%) CTDNEP1 (5%) MLL2 (4%)	KDM64 (10%) MLL3 (5%)
Variacões germinativas	APC (<5%)	PTCH1 (25% lactentes, 10% crianças/adultos) SUFU (20% lactentes) TP53 (8% crianças/adultos)		
Número de cópias de aberrações focais		MYCN (8%) GLI2 (5%)	MYC (15%) O1X2 (7%) GF11/1b ativação (25%)	SNCAIP (10%) MYCN (6%) CDK6 (5%) GF11/1b ativação (5%)
Número de cópias de aberrações amplas	Monossomia 6 (85%)	9q (35%) 10q (22%) 17p (18%)	117q (22%) 8 (29%) 10 (45%) 11 (30%) 16 (48%) 1q (23%) 7 (25%) 18 (20%)	117q (70%) 8p (49%) 11p (28%) X (80% de mulheres) 7q (40%) 18q (20%)
Padrão de recidiva	Local e metastático	Predominantemente local	Metastático	Metastático
Alto risco		TP53 mutação Amp MYCN	Lactentes Metástases	Metástases
Baixo risco	Idade < 16 anos	Lactentes		Perda de todo cromossomo 11

Fonte: RAMASWAMY, TAYLOR, 2017. Com autorização de Wiley Online Library

FIGURA 5 - Classificação molecular dos meduloblastomas

WNT

Os meduloblastomas denominados wingless (WNT) representam o subtipo molecular menos frequentes, correspondendo a aproximadamente 11% dos casos. Tem pico de incidência entre 6-11 anos, distribuição equilibrada entre os sexos, intervalo entre início dos sintomas e diagnóstico maior em relação aos demais e bom prognóstico. Estudos mostram que pacientes com menos de 16 anos tem até 90% de sobrevida em 5 anos, sendo inclusive proposto descalonamento do tratamento nesses pacientes (tratamento menos agressivo). Raramente evolui com metástases. Frequentemente invade o recesso lateral do tronco encefálico, possivelmente devido à sua origem no lábio rômico inferior da placa alar do mesencéfalo.⁸

Dentre as alterações genéticas características desse grupo, ativações somáticas no exon 3 da beta-catenina (gene CTNNB1) são encontradas em aproximadamente 90% dos tumores. Outra alteração comum é a monossomia 6, presente em 70-80%. Outras alterações, menos frequentes, são mutações somáticas nos genes TP53, SMARCA4 e DDX3X. Ao contrário dos tumores SHH, nesta variante as alterações no gene TP53 não têm pior prognóstico. Mutações germinativas no gene APC, compatíveis com a síndrome de Turcot, podem ser encontradas em tumores WNT que não apresentam mutações CTNNB1, o que reforça a importância de aconselhamento genético nos portadores da síndrome.⁸

SHH

Os tumores deste grupo são caracterizados geneticamente pela ativação da via Sonic Hedgehog (SHH). Essa é uma das principais vias de crescimento e diferenciação celular.¹⁷ Eles representam em torno de 25% dos meduloblastomas, atingem todas as idades (distribuição bimodal com pico na primeira infância e em adultos), tem intervalo entre início dos sintomas e diagnóstico curto, raramente já são metastáticos ao diagnóstico e ocorrem em todas as idades. Devido à sua provável origem na camada granular externa do cerebelo, geralmente ocorrem dentro do parênquima cerebelar e não no quarto ventrículo.⁸

De uma maneira geral, o prognóstico é satisfatório, com sobrevida média em 5 anos em torno de 70%. Entretanto, ao contrário dos tumores WNT, aqui a mutação do gene TP53 tem importante fator prognóstico. Pacientes com mutação de TP53 apresentam sobrevida em 5 anos de menos de 40%, enquanto naqueles com TP53 selvagem (sem mutação) ela pode chegar a 80%. A presença dessa mutação faz o paciente ser estratificado como de alto risco, haja vista maior risco de recorrência e maior resistência ao tratamento. Essa mutação é tão importante nesses tumores que a OMS subclassifica os meduloblastomas SHH como TP53 mutante e TP53 selvagem. Esse gene está associado ao controle de dano, reparo e morte celular, sendo, por isso, muito associado à oncogênese. Sua mutação amplifica a expressão do gene MYCN, relacionado ao crescimento e proliferação celular, e cromotripsia (quebra e reparo aleatório de cromossomos, processo associado à oncogênese).^{1,8,17} Meduloblastomas SHH estão ainda associados às mutações do gene PTCH1, também relacionado à síndrome de Gorlin-Goltz. A identificação dessa mutação é importante porque, nesses pacientes, a radiação está associada ao maior risco de desenvolvimento de neoplasias secundárias, como carcinomas basocelulares e meningiomas.^{1,8}

Esse grupo apresenta também mutações em outros genes, como SMO, PTCH, GLI1, GLI2 e SUFU. Devido à essa variedade de mutações genéticas e no avanço dos estudos com metilação de DNA, outras subdivisões desse grupo já estão em estudo para melhor individualizar o prognóstico e tratamento dos pacientes.^{1,8}

Grupo 3

Os meduloblastomas do grupo 3 são caracterizados por vias de ativação associados à fotorreceptores, gabaérgicas (relacionados ao ácido gama aminobutírico) e amplificação do MYC. São comuns em crianças mais jovens, têm preferência pelo sexo masculino, curto intervalo entre sintomas e diagnóstico e, em até 50% dos casos, já são metastáticos ao diagnóstico. São encontrados na linha média, na parede do quarto ventrículo junto ao tronco encefálico.^{1,8}

Esse grupo tem o prognóstico mais reservado, atingindo sobrevida de até 50% em 5 anos. Um dos principais fatores prognósticos é a amplificação de MYC, que acomete de 10-20% dos tumores. Quando presente, a sobrevida em 5 anos não atinge 20%. Essa amplificação se dá através da ampliação do gene MYC, rearranjo dos genes PRVT1-MYC no cromossomo 8q24, ou ainda a mecanismos

desconhecidos. Outros genes também apresentam prognósticos ruins, como GF11 e OTX, principalmente quando associados à amplificação MYC. Devido ao prognóstico ruim desse grupo, e da aparente importância da expressão de MYC, os objetivos de estudos recentes têm sido pesquisar drogas capazes de inibir essa via. Estudos que buscam inibir a proliferação celular através desse mecanismo estão em fase pré-clínica nos Estados Unidos. Embora seja pequena parte dos pacientes, estes são os pacientes de maior mortalidade.^{1,8,16}

Grupo 4

Assim como os tumores do grupo 3, os meduloblastomas do grupo 4 ainda não têm a patogênese completamente estabelecida. Correspondem a até 30% dos meduloblastomas, acometem predominantemente crianças de 3-16 anos (média de 7), sexo masculino (relação 2:1), e já são metastáticos em 30-40% dos casos ao diagnóstico.^{8,18} Tem por característica pouco realce ao contraste à ressonância nuclear magnética.¹⁸ Devido ao tempo longo entre sintomas e diagnóstico, comumente os pacientes já se apresentam hidrocefálicos e são submetidos a derivação ventricular mais frequentemente.⁸

Sua alteração histológica típica é um isocromossomo (duplicação) 17q que ocorre em até 80% dos casos. Essa é alteração que também ocorre nos tumores do grupo 3, porém em menor frequência (aproximadamente 23%). Outra alteração em comum é a amplificação de MYC; porém, no grupo 4 parece não haver relação com o prognóstico, ao contrário dos tumores SHH e do grupo 3. Essas mutações genéticas em comum, aparentemente com maior relação prognóstica em neste ou aquele tipo tumoral, reforçam a ideia de alterações genéticas comuns, porém com espectro de incidência, o que diferenciaria um grupo do outro. Outras mutações possíveis são a deleção isolada do cromossomo 17p, perda do cromossomo X (que ocorre em até 80% dos desses tumores nos pacientes do sexo feminino), mutação da histona desmetilase KDM6A (10% dos casos), duplicação do gene SNCAIP (10% dos casos) ou amplificação do gene CDK6. Outras aberrações citogenéticas possíveis ocorrem nos cromossomos 8p, 7q, 11p e 18q. Estudos apontam múltiplas mutações associadas à diferenciação neuronal nos tumores do grupo 4. Apesar de quase 1/3 dos meduloblastomas serem caracterizados como dessa variante, os mecanismos patogênicos associados a este subgrupo são os menos esclarecidos dos 4.^{8,16,18} Tem prognóstico considerado intermediário, apesar de algumas mutações estarem associadas com melhor prognóstico, como a perda do cromossomo 11, associada à sobrevida em 5 anos de 90%. Pacientes desse grupo possivelmente se beneficiam de radioterapia, em vista do prognóstico ruim de crianças que não são submetidas a radiação.⁸

Estratificação

Atualmente, os protocolos de tratamento dos meduloblastomas são baseados em estratificação de risco. Os pacientes são divididos em risco moderado ou alto baseado em critérios clínicos e radiológicos, com algumas variações a depender da literatura (americana ou europeia).

São considerados de alto risco os pacientes que preencham pelo menos um dos seguintes critérios: idade menor do que 3-5 anos (idade alvo varia entre europeus e norte-americanos), lesão residual maior que 1,5 cm² após ressecção cirúrgica, disseminação metastática e, em alguns estudos, tumores classificados histologicamente como anaplásicos ou grande-células.^{2,3,8}

Em 1969, Chang propôs estratificação baseada em tamanho e invasividade local somado à disseminação a distância. Entretanto, estudos posteriores demonstraram que os critérios locais parecem não influenciar tanto no prognóstico, exceto pelo volume residual pós-cirurgia e a presença de metástases.^{2,8}

A idade é fator que deve ser levado em conta nestes pacientes, porque crianças menores do que 3-5 anos devem ser poupadas de tratamento radioterápico. Estudos demonstraram que, em longo prazo, estes pacientes apresentam distúrbios cognitivos severos devido à radiação, além dos outros riscos associados a ela (outras neoplasias e distúrbios hematológicos). Pacientes que não atingiram essa idade-alvo são considerados de alto risco e submetidos aos protocolos de quimioterapia diferenciados, com resultados satisfatórios a depender do tipo histológico/molecular.^{2,3,8}

São considerados de risco moderado pacientes que não preenchem critérios para alto risco, ou seja, maiores do que 3-5 anos com ressecção cirúrgica radical e sem metástases ao diagnóstico.

Tratamento

O tratamento do meduloblastoma se baseia em 3 pilares: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O tratamento cirúrgico busca a maior ressecção possível, desde que não cause prejuízo funcional. O protocolo de radiação, dividido entre o leito tumoral e o neuro-eixo, não é aplicado nos com menos de 3 anos devido aos efeitos colaterais em longo prazo. Nestes, a quimioterapia adjuvante é reforçada. Corticoides são administrados para redução do inchaço cerebral.²

O tratamento cirúrgico era a única opção até a década de 1950. Harvey Cushing, um dos pioneiros da neurocirurgia moderna, observou, na década de 1920, que pacientes com ressecções mais extensas tinham prognóstico melhor. Ele aprimorou e difundiu técnicas cirúrgicas para ressecção completa desses tumores, ainda na era pré-microscópio cirúrgico.² Apesar desses avanços, a mortalidade no pós-operatório imediato chegava a 30%. Outro fato observado por ele é que, mesmo com ressecção completa, as recidivas eram inevitáveis.⁸ Hoje em dia, com técnicas cirúrgicas modernas, microscópio cirúrgico, maior conhecimento da anatomia microcirúrgica e monitorização neurofisiológica intraoperatória, a cirurgia tornou-se mais segura, sendo possível ressecções mais amplas sem causar déficit neurológico no paciente. Tumor residual maior que 1,5 cm² está associado com pior prognóstico e considerado de alto risco.⁸

Em meados de 1950, começou a ser estudado o uso de radiação no tratamento. A sobrevida em 3 anos atingiu a marca de 50% naqueles previamente operados que eram submetidos à radiação de 50 Gy em fossa posterior e 30 Gy no neuroeixo. Devido à sua capacidade de disseminação

liquórica, a radioterapia, além de tratamento direto de lesões detectáveis em exames de imagem, passou a atuar como profilaxia para possíveis implantes secundários. A radioterapia, entretanto, é associada à alta morbidade em longo prazo. É bem descrito que pacientes submetidos a ela podem apresentar doenças hematológicas, lesões neoplásicas secundárias, perda auditiva e, em crianças, déficits cognitivos. Devido a isso, em crianças menores do que 3-5 anos, evita-se radioterapia. Este é, inclusive, critério de risco (idade <3-5 anos). Apesar do avanço da radioterapia, seus riscos associados dificilmente deixarão de existir para essa faixa etária.^{2,8}

Desde a década de 1990, a quimioterapia adjuvante passou a fazer parte do tratamento padrão para meduloblastomas. Os protocolos atuais são baseados em vincristina, cisplatina, lomustina, carboplatina e etoposide. Em pacientes não submetidos à radioterapia, suas doses podem ser ajustadas para compensar a falta da radiação. Estudos mostraram que, em menores de 5 anos não submetidos à radiação, a combinação de operação radical e quimioterapia tem sobrevida em 5 anos que varia de 40% a cura, a depender do tipo histológico.^{3,8}

Atualmente, pacientes de alto risco com idade superior a 3-5 anos são submetidos a procedimento radical, irradiação de neuro-eixo de 36-39 Gy, com incremento a 55 Gy no leito tumoral, seguido de quimioterapia. Tal estratégia tem sobrevida média de 60-65% em 5 anos. Pacientes de risco moderado, normalmente, recebem dose de radiação em neuro-eixo de 23,4 Gy, seguido de incremento a 55 Gy no leito tumoral, além de quimioterapia. Sua sobrevida em 5 anos passa de 80%.⁸

Recidivas

Apesar do avanço dos protocolos e das técnicas de tratamento do meduloblastoma, pouco se avançou no tratamento das recidivas. Pacientes previamente irradiados que recidivam têm taxa de cura menor que 10%. Já foram propostos protocolos de nova operação, re-irradiação e novos regimes de quimioterapia, além da combinação entre essas opções, sem muito sucesso. Em caso de crianças que não foram submetidas à radioterapia, ela pode ser opção, apesar das prováveis sequelas neurológicas.^{3,8}

O local e o tempo da recorrência estão relacionados ao tipo molecular do tumor. Sabidamente, tumores do grupo 3 ou SHH recorrem antes do grupo 4, com sobrevida menor. Grupos 3 e 4 têm tendência à recidivas a distância, enquanto SHH, local. Tumores do grupo 3, inclusive, estão associados com recidivas difusas.^{8,18}

Uma das barreiras do tratamento das recidivas é a heterogeneidade dos tumores primário e recidivado. Embora o subgrupo molecular mantenha-se o mesmo, provavelmente devido à mesma origem celular da doença em ambas circunstâncias, ocorrem mudanças genéticas significativas, como ampliações MYC e mutação de TP53. Isso sugere que o tratamento oncológico seleciona as células cancerígenas resistentes, cujo mecanismo de proliferação não é afetado pelo tratamento. Essas mudanças celulares justificam a necessidade de nova análise molecular das recidivas e, principalmente, do estudo de novos marcadores celulares que sirvam de alvo para novas terapias.^{8,18}

Novos alvos moleculares: importância e novas pesquisas

Nos últimos 30 anos, a sobrevivência nos pacientes com meduloblastoma não sofreu grande mudança, mesmo com avanços na neurocirurgia, anestesia, radioterapia e diagnóstico por imagem. O advento da quimioterapia foi o último fator que impactou de maneira significativa o tratamento.

Essa estagnação no prognóstico deve se manter enquanto o foco das pesquisas se mantiver no aperfeiçoamento dos protocolos vigentes. A expectativa é que estudos mais personalizados, com foco na análise molecular tumoral e busca de novos alvos para drogas sejam o futuro da pesquisa em neuro-oncologia e, especificamente, nos meduloblastomas.

A busca por novos marcadores prognósticos e novos alvos terapêuticos se baseia em melhor entender o perfil genético do tumor, entender sua patogênese e seu mecanismo de replicação, identificar marcadores e mecanismos intracelulares de suas células-tronco cancerígenas e, através dessas informações, escolher alvos que possam bloquear a progressão da doença ou induzir morte celular através de quimioterapia específica para cada tipo celular. Esse tipo de terapia poderia, inclusive, reduzir os efeitos colaterais dos tratamentos vigentes e aumentar a qualidade de vida dos pacientes. Seria possível, por exemplo, substituir radioterapia de neuro-eixo por quimioterapia guiada apenas para células tumorais.¹⁹

Células-Tronco Cancerígenas

Células-tronco cancerígenas (CTC) são tipos celulares presentes em neoplasias que apresentam propriedades tanto de autorrenovação quanto de diferenciação em outras células daquele câncer. Foram descritas pela primeira vez em 1994, em estudos de leucemia mieloide aguda, e representam revolução no entendimento da patogênese do câncer. Geralmente representam pequena população de células presentes na doença, com capacidade de resistência à quimioterapia e à radioterapia. Quando o tratamento não consegue erradicar sua presença, esse tipo celular proporciona o retorno da doença, dessa vez expressando características de resistência ao tratamento, devido ao fato de que a população celular que agora prolifera é derivada de células com essa característica. O entendimento deste mecanismo ajuda a explicar a falha das terapias oncológicas atuais em lidar com as doenças recidivadas.²⁰

CSF3R

Em 2015, foi descrito pela primeira vez que um grupo de tumores distintos, entre eles o meduloblastoma, possuem população de células que apresentavam o receptor do fator estimulador de colônia granulocítica (G-CSFR), marcador de superfície celular também conhecido como CD114, cuja expressão se dá pelo gene GSF3R.²¹ Esse receptor estava associado com células cancerígenas com capacidade de renovação e diferenciação, as células-tronco cancerígenas (CTC). Essas células tumorais CD114+, em estudos de neuroblastoma, apresentavam características semelhantes

às células-tronco pluripotentes da crista neural, resistência à quimioterapia e aumentavam sua proporção em relação as demais em metástases pós-quimioterapia. Estudo subsequente²² demonstrou que, quando expostas ao fator estimulador de colônia granulocítica (G-CSF, do inglês Granulocyte colony-stimulating factor), essas linhagens de neuroblastoma CD114+ respondiam com proliferação e aumento da proporção em relação as células CD114-. O contrário também parece ocorrer, já que inibidores desse receptor demonstraram sensibilizar neuroblastomas à quimioterapia. Esses dados sugerem que células CD114+ sejam de fato tronco cancerígenas e que, ao torná-las alvo para novas terapias, seria possível tornar mais eficiente o tratamento.^{19,20}

Os GCSFRs encontram-se presentes também nos meduloblastomas, apesar de sua associação com a patogênese da doença ainda não ser tão bem estabelecida quanto em outros tumores. Estudos em linhagens celulares e em animais de experimentação demonstraram que as células CD114+ são mais resistentes à quimioterapia, crescem mais lentamente e também respondem ao G-CSF. Isso é preocupante devido ao fato de que, em alguns protocolos de quimioterapia mieloablativa, principalmente em crianças nas quais se evita radioterapia, o G-CSF faz parte do tratamento. Na prática, isso significa que o tratamento quimioterápico pode estar estimulando crescimento tumoral e resistência quimioterápica.^{19,20}

Outros marcadores de superfície já foram identificados em células-tronco cancerígenas (CTC) dos meduloblastomas. As proteínas de superfície CD 133 e CD15, expressas através dos genes PROM1 e FUT4, respectivamente, são as mais bem estudadas. Estudos já demonstraram que não há co-expressão entre esses marcadores e o CD114, o que indica que esta possa ser linhagem tumoral diferente das demais.²⁰

Assim como nos neuroblastomas, células tumorais CD114+ também são selecionados pelo tratamento oncológico, aumentando sua proporção entre as demais após exposição à quimioterapia. Elas também respondem com proliferação ao G-CSF, inclusive ativando uma das vias de sinalização intracelular tumoral mais bem estudadas, a via JAK-STAT. A presença do G-CSF inclusive aumenta a resistência direta da célula ao quimioterápico que age neste mecanismo. A via de sinalização JAK-STAT, também conhecida como IL-6, é uma das mais importantes vias de sinalização intracelular. Ela está relacionada a vários processos celulares, como proliferação e diferenciação celular e apoptose e tem papel importante na regulação imunológica e na hematopoese. Através da ligação com citocinas (como o G-CSF), o receptor é fosforilado em sua porção intracelular através do ligante JAK. Isso permite que a proteína STAT também seja fosforilada no meio intracelular para que possa, então, modular a expressão gênica intranuclear.²³

CONCLUSÃO

A revisão atual da literatura demonstrou que não há relação direta entre a expressão do receptor de membrana CD114 e a mortalidade em pacientes portadores de meduloblastoma. Entretanto, são necessários estudos

adicionais sobre as vias de sinalização intracelulares associadas a esse receptor e ao seu gene, o CSF3R, e da interação deles com outros genes associados à patogênese desses tumores. O conhecimento atual sobre esse gene ainda é limitado e há muitas questões para serem respondidas em relação ao seu papel nas recidivas tumorais e na sobrevida dos pacientes. Apesar de ter sido encontrado diferença estatisticamente significativa entre alguns grupos e subgrupos moleculares do meduloblastoma, na maioria das análises essa diferença não teve significância. Isso reforça a dificuldade de caracterizar o padrão de expressão genética desses tumores e a importância de mais estudos na genômica dos meduloblastomas para seu melhor entendimento e individualização de seu tratamento.

Afilição dos autores:

¹University of Miami; School of Medicine, FL, USA

²National Science and Technology Institute for Children's Cancer Biology and Pediatric Oncology-INCT BioOncoPed, Porto Alegre, RS, Brasil

³Spall Therapeutics, Porto Alegre, RS, Brasil

⁴Hospital de Base de Brasília, DF, Brasil

⁵Neurosurgical Innovations and Training Center for Skull Base and Microsurgery, New York, NY, USA

⁶Skull Base Surgical Lab, University of Miami School of Medicine, Miami, FL, USA

⁷Associação Piauiense de Combate ao Câncer, APCC, Teresina, PI, Brasil

⁸Universidade Estadual do Piauí, Teresina, PI, Brasil

Correspondência:

Jander Moreira Monteiro

Email: jandermonteiro@gmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

Como citar:

Monteiro JM, Isolan GR, Barbosa B, Brito JNPO, de Araújo RL, Almeida T. É possível prever a mortalidade molecular em meduloblastomas pela análise dos receptores de membrana CD114? *BioSCIENCE* 2023; 81(2):88-96

Contribuição dos autores

Conceituação: Jander Moreira Monteiro, Gustavo Rassier Isolan

Investigação: Jander Moreira Monteiro

Metodologia: Gustavo Rassier Isolan

Administração do projeto: Jander Moreira Monteiro

Redação (esboço original):

Redação (revisão e edição): Todos os autores

Recebido em: 07/03/2023

Aceito em: 11/05/2023

REFERÊNCIAS

1. Archer TC, Mahoney EL, Pomeroy SL. Medulloblastoma: Molecular Classification-Based Personal Therapeutics. *Neurotherapeutics*. 2017;14(2):265-273. doi: 10.1007/s13311-017-0526-y.
2. Quinlan A, Rizzolo D. Understanding medulloblastoma. *JAAPA*. 2017 Oct;30(10):30-36. doi: 10.1097/01JAA.0000524717.71084.50.
3. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol*. 2016;31(12):1341-53. doi: 10.1177/0883073815600866.
4. Chakraborty A, Guha S. Granulocyte colony-stimulating factor/granulocyte colony-stimulating factor receptor biological axis promotes survival and growth of bladder cancer cells. *Urology*. 2007;69(6):1210-5. doi: 10.1016/j.urology.2007.02.035.
5. Hirai K, Kumakiri M, Fujieda S, et al. Expression of granulocyte colony-stimulating factor and its receptor in epithelial skin tumors. *J Dermatol Sci*. 2001;25(3):179-88. doi: 10.1016/s0923-1811(00)00131-6.
6. Savarese TM, Mitchell K, McQuain C, et al. Coexpression of granulocyte colony stimulating factor and its receptor in primary ovarian carcinomas. *Cancer Lett*. 2001;162(1):105-15. doi: 10.1016/s0304-3835(00)00623-6.
7. Hsu DM, Agarwal S, Benham A, et al. G-CSF receptor positive neuroblastoma subpopulations are enriched in chemotherapy-resistant or relapsed tumors and are highly tumorigenic. *Cancer Res*. 2013;73(13):4134-46. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4056.
8. Ramaswamy V, Taylor MD. Medulloblastoma: From Myth to Molecular. *J Clin Oncol*. 2017;35(21):2355-2363. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7842.
9. Wilne S, Collier J, Kennedy C, et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *Eur J Pediatr*. 2012;171(1):87-93. doi: 10.1007/s00431-011-1485-7.
10. Rickert CH, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Childs Nerv Syst*. 2001;17(9):503-11. doi: 10.1007/s003810100496.
11. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, et al. Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):11. doi: 10.1038/s41572-019-0063-6.
12. Jozwiak J, Grajkowska W, Wlodarski P. Pathogenesis of medulloblastoma and current treatment outlook. *Med Res Rev*. 2007;27(6):869-90. doi: 10.1002/med.20088.
13. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
14. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106.
15. Orr BA. Pathology, diagnostics, and classification of medulloblastoma. *Brain Pathol*. 2020;30(3):664-678. doi:10.1111/bpa.12837.
16. Williamson D, Schwalbe EC, Hicks D, et al. Medulloblastoma group 3 and 4 tumors comprise a clinically and biologically significant expression continuum reflecting human cerebellar development. *Cell Rep*. 2022;40(5):111162. doi:10.1016/j.celrep.2022.111162.
17. Choudhry Z, Rikani AA, Choudhry AM, et al. Sonic hedgehog signalling pathway: a complex network. *Ann Neurosci*. 2014;21(1):28-31. doi:10.5214/ans.0972.7531.210109
18. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*. 2012;123(4):465-472. doi:10.1007/s00401-011-0922-z.
19. Paul MR, Huo Y, Liu A, et al. Characterization of G-CSF receptor expression in medulloblastoma. *Neurooncol Adv*. 2020;2(1):vdaa062. Published 2020 May 27. doi:10.1093/noonl/vdaa062.
20. Paul MR, Zage PE. Overview and recent advances in the targeting of medulloblastoma cancer stem cells. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021;21(9):957-974. doi:10.1080/14737140.2021.1932472.
21. Zhang L, Agarwal S, Shohet JM, Zage PE. CD114 Expression Mediates Melanoma Tumor Cell Growth and Treatment Resistance. *Anticancer Res*. 2015;35(7):3787-3792.
22. Zage PE, Whittle SB, Shohet JM. CD114: A New Member of the Neural Crest-Derived Cancer Stem Cell Marker Family. *J Cell Biochem*. 2017;118(2):221-231. doi:10.1002/jcb.25656.
23. Xin P, Xu X, Deng C, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol*. 2020;80:106210. doi:10.1016/j.intimp.2020.106210.