

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

免疫组织化学标志物在髓母细胞瘤分子分型中的研究进展

赵洪雨, 曾亮

引用本文:

赵洪雨, 曾亮. 免疫组织化学标志物在髓母细胞瘤分子分型中的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(04): 247–252.

ZHAO Hongyu, ZENG Liang. Advances in Immunohistochemical Markers in Molecular Classification of Medulloblastoma[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2018, 45(04): 247–252.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1186>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

PKM2表达和巨噬细胞中CD163升高协同促进骨肉瘤进展

PKM2 Expression and Elevated CD163 in Macrophage Synergistically Promote Osteosarcoma Progression

肿瘤防治研究. 2019, 46(12): 1101–1106 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0453>

胶质瘤中MKK7与c-Jun磷酸化的表达及其相关性

Expression of MKK7 and Phospho-c-Jun in Glioma and Their Correlation

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 790–795 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1780>

HMGB1对宫颈癌干性基因OCT4、Sox2和Nanog表达的影响

Effect of High-mobility Group Box-1 on Expression of Stem Cell Markers OCT4, Sox2 and Nanog in Cervical Carcinoma

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 786–791 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1374>

非小细胞肺癌免疫治疗生物标志物研究进展

Research Progress of Biomarkers for Immunotherapy on Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 805–810 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1514>

伴淋巴样间质的微结节型胸腺瘤1例报道

Micronodular Thymoma with Lymphoid Stroma: A Case Report

肿瘤防治研究. 2017, 44(11): 783–784 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0702>



杂志官网



微信公众号

免疫组织化学标志物在髓母细胞瘤分子分型中的研究进展

赵洪雨, 曾亮

Advances in Immunohistochemical Markers in Molecular Classification of Medulloblastoma

ZHAO Hongyu, ZENG Liang

Department of Neurosurgery, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding Author: ZENG Liang, E-mail: TJzengliang@163.com



Abstract: Medulloblastoma is a malignant and aggressive embryonal tumor of the cerebellum and is common in children. 2016 WHO divided medulloblastoma into four different molecular subtypes based on genomic genetic features. In this article, we systematically review the application of common immunohistochemical markers in molecular typing. Beta-catenin and GAB1 were found as the characteristic markers of WNT and SHH respectively with high sensitivity and specificity. YAP1 and filamin A are lack of specificity, but mainly expressed in WNT and SHH subgroups, while not expressed or weakly expressed in Group3 and Group4 subgroups. The sensitivity and specificity of other immunohistochemical markers are not strong and none of them can accurately distinguish the Group3 and Group4. The combination of these immunohistochemical markers may lead to better results in practice.

Key words: Immunohistochemistry; Medulloblastoma; Subgroups

摘 要: 髓母细胞瘤是好发于小脑的恶性胚胎性侵袭性肿瘤, 常见于儿童。2016年WHO根据基因组遗传学特征将髓母细胞瘤分为四种分子亚型。本文综述了常见的免疫组织化学标志物在分子分型中的应用情况, 发现 β -catenin和GAB1分别作为WNT型和SHH型的特征性标志物, 具有很高的特异性和敏感度, YAP1和filamin A虽然缺乏特异性, 但主要在WNT型和SHH型中表达, 在Group3型和Group4型不表达或微弱表达, 其他的免疫组织化学标志物特异性和敏感度都不高, 没有一个免疫组织化学标志物能准确区分Group3型和Group4型。实际工作中综合上述免疫组织化学标志物组合判断可能会得到更好的结果。

关键词: 免疫组织化学; 髓母细胞瘤; 分型

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A

0 引言

髓母细胞瘤是小儿最常见的中枢神经系统恶性肿瘤之一, 大约占小儿脑肿瘤的1/5, 发病高峰在10岁以前。近年来, 随着分子生物学技术的发展, 越来越多的研究显示髓母细胞瘤并非一种单一的肿瘤, 不同的亚型与预后有着密切的联系。2016年WHO将髓母细胞瘤分为4种分子亚型: WNT、SHH、Group3和Group4型^[1]。4种亚型具有显著不同的生物学特性, 因此预后和所需的治疗

强度和治疗手段也不一样, 快速有效地诊断分型就显得非常重要。一些分子生物学检测手段虽然可靠, 但操作复杂、费用昂贵, 耗时较长, 尚难以作为常规临床诊断方法。免疫组织化学的方法能快速、经济、有效地检测石蜡包埋的标本, 操作简便能在大多数实验室运用, 本文就髓母细胞瘤分子分型中常用的免疫组织化学标志物的研究进展进行综述, 希望有助于相关研究人员和工作者对这些标志物的理解和合理运用。

1 WNT型与免疫组织化学标志物

WNT型大约占有所有分子亚型髓母细胞瘤的10%, 好发于年龄较大的儿童和青少年, 平均发病年龄大约在10岁左右, 预后良好, 5年总体生存率超过90%^[2]。组织分型以经典型为主, 男女比例均衡。肿瘤最初起源于菱唇下缘的祖细胞, 常位

收稿日期: 2017-09-18; 修回日期: 2017-11-08

基金项目: 国家自然科学基金(81402070)

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科

通信作者: 曾亮, E-mail: TJzengliang@163.com

作者简介: 赵洪雨(1994-), 男, 硕士在读, 主要从事髓母细胞瘤的研究

于第四脑室, 浸润脑干^[2]。人们最初在对Turcot征的研究中发现WNT通路激活的证据^[2-3]。WNT信号通路在细胞增殖、分化、迁移上有至关重要的作用。WNT信号通路的异常激活导致该亚型肿瘤的发生^[4]。

1.1 β -catenin

β -catenin是WNT信号通路主要的下游效应器, 正常情况下细胞质中的 β -catenin通过GSK-3 β 在特定的残基磷酸化再经泛素蛋白酶体系统降解, 当一些编码基因例如CTNNB1和APC突变, WNT信号通路激活, 导致 β -catenin磷酸化位点上的氨基酸残基改变或者磷酸化 β -catenin的蛋白质复合物失去效能, β -catenin不能被细胞降解进而转移积聚到细胞核^[5], 因而核内 β -catenin聚集可以作为WNT信号通路激活的依据。

早在2000年, 研究者通过免疫组织化学的方法检测到了其他肿瘤组织中的 β -catenin^[6], 之后Ellison、Clifford等选取 β -catenin抗体对髓母细胞瘤样本免疫组织化学检测, 阳性检出率分别为25%和16%。采用半定量的方式评估, 在他们的研究中, β -catenin核免疫反应阳性有两种模式: 广泛的核染色, 局部斑片状核染色, 两种染色模式都伴有弥漫的细胞质染色阳性^[7-8]。这两种染色结果被定义为WNT通路激活的标志, 但研究中广泛核染和局部斑片核染并没有明确的界限, 这可能是造成阳性检出率偏高的一个原因。研究选取的髓母细胞瘤样本(平均年龄8.3岁)^[7]也可能对造成WNT型的比重相对较高。

随后的研究对 β -catenin的核反应阳性状态进行分级: 广泛的核染色定义为大于50%的肿瘤细胞核反应阳性, 斑片状核染色定义为小于10%的肿瘤细胞核免疫反应阳性。 β -catenin核反应的阳性率为12%^[9], 但该分级中缺乏10%~50%的区间。另一项研究也将 β -catenin核反应阳性结果分为两型: 核免疫反应小于10%的肿瘤细胞的样本定义为“低”, 核免疫反应阳性大于10%的肿瘤细胞的样本定义为“高”^[10], 阳性检出率27%, 除去分级定义和观察者之间的差异, 样本容量太小也可能是阳性检出率偏高的一个因素。

之前的研究都以CTNNB1或APC基因突变做为WNT型信号通路激活的分子依据, 导致 β -catenin核免疫反应阳性样本数量和通过检测上述两个基因突变确认WNT激活的样本数量存在差异^[7,9-11], 之后的研究已经证明通路中其他基因突变也可以导致 β -catenin核聚集核WNT通路激活^[12]。

Ellison等研究观察到大多数的WNT型 β -catenin都是广泛核免疫反应阳性, 染色范围超过了全部肿瘤面积的1/3, 而一些WNT型核免疫反应展示斑片状染色, 染色范围小于2%的肿瘤细胞^[11]。在预后上, 广泛核免疫反应阳性的亚组和核斑片状染色的亚组经研究没有明显差异^[13], 提示两种染色模式都可以证实WNT亚型。同年, Northcott和他的同事将 β -catenin阳性染色定义为大于10%的肿瘤细胞^[14], 其他研究也采用了相同的评分方法^[15-16]。在最近的研究中, β -catenin核染色大于等于5%即定义为WNT型^[17-18]。对于阳性染色的评分标准暂时还没有达成一致, 不同的染色评分对检测结果可能会造成影响。

不同的抗体稀释程度和不同的抗体来源也可能对染色结果造成影响^[7-8,11,14,16,19]。

设置对照可以加强实验结果的可信度, 在阳性对照的控制上, 研究者通常采用正常结肠组织和结肠癌作为对照^[19], 也有研究者选取肿瘤样本毛细血管作为内部自身阳性对照^[9], 其他的阳性对照还有已经通过基因测序证实的CTNNB1突变的髓母细胞瘤样本^[9]。另外在染色结果的观测评分上, 设置盲法和专业的研究人员观测必然会提高实验结果的可信度^[19]。

以 β -catenin染色分类的WNT型髓母细胞瘤组织染色都以经典型为主, 年龄主要分布在6~12岁, 男女比例接近1:1, 且都预后良好^[8-9,11,15,18], 与通过基因检测手段获得的WNT型的临床特征基本一致。几乎所有的WNT型核内都表达 β -catenin, 几乎所有的 β -catenin阳性染色都被归为WNT型, 证明 β -catenin免疫组织化学染色对于WNT型具有很高的特异性和敏感度^[12]。

1.2 DKK1

DKK1是一种拮抗WNT信号通路的分泌蛋白^[20], 当WNT通路异常激活时该蛋白会相应增多。2011年, Northcott等通过基因表达谱对104例髓母细胞瘤样本分析发现DKK1过表达绝大部分存在于WNT亚群, 遂将DKK1用于髓母细胞瘤中WNT亚群的分类, 染色结果与通过基因表达谱分型的WNT亚型人口统计学数据上都极其相似, 证实其具有很高的特异性和敏感度^[7]。其他研究也证实了这一结论^[15,21]。但随后的研究发现DKK1除了在WNT亚群中检测到, 在其他亚群中也表达, 而且在WNT型中阳性率只有58%, 表达水平既缺乏特异性又缺乏敏感度^[16]。近来, Kaur和他的同事也得到相同的结果, 92例样本中70%的DKK1免疫组

组织化学阳性^[18]。上述研究表明DKK1用于WNT型分类的可行性还需要更多的实验来证实。

在DKK1染色情况和评分方面,采用半定量的方式,大部分研究把细胞膜染色大于10%的肿瘤细胞定义为阳性^[14-16,21],也有研究将阳性反应定义为细胞核染色大于10%的肿瘤细胞^[18]。上述研究中均缺乏对照组的设置,在观察者的设置方面,两个事先不知道样本临床特征的观察者独立评分的结果^[14-15,21],在数据可靠性上要优于其他研究^[16,18]。

1.3 Cyclin D1

Cyclin D1是由CCND1编码的一种细胞周期蛋白,与细胞周期进程有关,当WNT通路异常激活,刺激靶基因CCND1转录,Cyclin D1相应的表达增多因而能被检测^[10],除髓母细胞瘤之外,其他肿瘤中也发现Cyclin D1过表达^[22]。Cyclin D1在髓母细胞瘤中染色模式为细胞核着色,评分采用半定量的方式,阳性定义为核染色大于10%的肿瘤细胞,Rogers等^[10]想通过检测Cyclin D1的表达验证WNT通路激活,但结果显示Cyclin D1与WNT通路异常激活并不是绝对相关,特异性和敏感度都缺乏。Cyclin D1不适合作为WNT通路激活的依据。

2 SHH型与免疫组织化学标志物

SHH型大约占有髓母细胞瘤分子亚型的30%,好发于婴幼儿和成人,男女比例接近1:1,组织分型以促结缔组织增生型为主,预后比WNT型稍差,好发于颅脑中线附近和小脑半球^[2],研究者最先在对Gorlin综合征患者的研究中发现SHH通路激活的证据,这些患者都伴有SHH通路中PTCH基因的突变^[2-3]。正常的SHH通路对小脑的正常发育起着至关重要的作用,当SHH通路发生突变而激活时就容易引发髓母细胞瘤^[12]。

2.1 GAB1

GAB1是Gab蛋白家族中的一员,主要参与细胞的有丝分裂,在细胞增殖和肿瘤发展中具有重要的作用^[23-24],通过对基因表达数据的研究发现,GAB1在SHH亚型的表达增高^[11],因而被作为潜在的标志物来指导分子分型。GAB1在细胞中的染色模式主要是细胞膜染色,评分通常采用半定量的方式,在阳性定义标准上,Ellison等将阳性染色定义为细胞膜染色大于10%^[11],研究者们一般采用扁桃体组织作为对照^[11,19]。GAB1分类的SHH亚型与基因表达谱分类的SHH亚型在预后上相似,组织学特征上,研究显示免疫组织化学分类的样本以

促结缔组织增生型为主,包括多纤维性/结节增生型和髓母细胞瘤伴广泛小结节型^[11,18-19,25]。

在一些多抗体的免疫组织化学研究中,WNT型中也发现了GAB1阳性的样本,占比很小且都伴有显著的WNT型特征,而且GAB1染色没有 β -catenin染色强烈^[16],其他研究中GAB1阳性只在SHH型中出现,和其他亚组没有重叠^[11,18]。研究证实GAB1是SHH亚型的特征性标志物,具有很高的特异性和敏感度^[11,16,18-19]。

2.2 SFRP1

分泌型卷曲相关蛋白SFRP1与肿瘤的生成有关,部分研究者们通过基因表达谱证实SFRP1在SHH信号通路激活的亚组中显著表达^[14,18-19]。SFRP1在细胞中的阳性染色模式为细胞膜染色,2006年,Gajjar等通过免疫组织化学的方法将SFRP1用于SHH通路激活的证据,通过SFRP1染色分类的SHH亚组与WNT型通路没有样本重叠,证实SFRP1具有较高的特异性^[26],随后,Northcott等的研究证实SFRP1具有很高的特异性和敏感度,SFRP1抗体的染色和其他抗体的染色几乎没有重叠,通过SFRP1染色得到SHH亚组在人口统计学特征和流行病学特征上与基因表达谱证实的数据也极为相似^[14],相同的染色分组在其他研究中也取得了成功^[15,19,21]。但在随后的研究中,Min等通过一组多抗体的染色对髓母细胞瘤分型发现Northcott等的研究不可复制,SFRP1除了在SHH中表达之外,在其他几种亚型中也有少量表达,且在SHH亚型中的阳性率只有73%,在SHH亚型中的表达既缺乏特异性又缺乏敏感度^[16]。2016年Kaur等的研究也证实了这一观点^[18]。

在SFRP1阳性染色样本的定义上,阳性结果通常定义为:阳性染色大于10%的肿瘤细胞^[21]。Min等也给出了相同的阳性定义范围,却证实SFRP1缺乏特异性和敏感度^[16]。另一项研究表示SFRP1染色结果无法标准化,无法进行评分^[18],也证实SFRP1不适合作为SHH型的特征性标志物。在对照组的选择上,乳腺癌组织已经被选用^[19]。

对于SFRP1是否能作为SHH的特征性标志物还需要更多的实验来验证。

2.3 GLI1

GLI1锌指蛋白是转录因子GLI家族的一员,当与SHH通路相关的特征基因突变,例如PTCH1基因,GLI1通过一系列的机制被修饰并转录到细胞核,激活SHH靶基因的转录^[27]。一些研究者已经通过基因表达谱研究证实GLI1与髓母细胞瘤SHH

亚型相关,并在SHH型中过表达^[14,28]。2011年, Northcott等将GLI1用于SHH亚型的分类,没有建议将GLI1作为SHH亚型的特征性标志物^[14],最近的研究中,研究者也证实GLI1对于SHH亚型的分类缺乏特异性,92个髓母细胞瘤样本中85%出现了GLI1阳性染色^[18]。

GLI1阳性染色模式表现为细胞核染色阳性^[18],半定量方式评分,阳性染色的定义范围上大于10%的肿瘤细胞被认为是过表达^[14]。

3 Group3型与免疫组织化学标志物

Group3亚型最显著的特征之一是预后差,所有的四种分子亚型中Group3型中大细胞/间变型占比最高,这可能是该亚型患者预后不良的一个重要因素^[2,14], Group3型大约占有髓母细胞瘤分子亚型的25%,好发于婴幼儿和年龄较小的儿童,男性:女性接近2:1,组织分型主要是大细胞、间变型和经典型,肿瘤常位于第四脑室。关于Group3的发病机制目前知之甚少^[2]。

3.1 NPR3

鸟苷酸环化酶c (NPR3) 是一种心房钠尿肽受体,由NPR3基因编码,研究者们已经证实NPR3基因是Group3型的特征性基因之一^[14,28]。NPR3的阳性染色模式表现为细胞膜染色^[16],细胞质中也有NPR3表达,但缺乏特异性,不作为评分指标^[18]。2011年Northcott等最先将NPR3用于Group3型的分类,染色评分采用半定量方式,定义NPR3细胞膜阳性染色大于10%的肿瘤细胞为Group3亚型,免疫组织化学分组的结果与通过基因表达谱研究发现的结果在分子亚型比例、组织学分型、年龄分布上都极为相似, Northcott等建议将NPR3作为Group3型的特征性标志物广泛使用^[14]。随后的部分研究者们采用相同的染色方法也得出了相似的结果^[15,21]。另外一些研究者通过研究发现Northcott等的实验结果无法复制,染色分组中NPR3既缺乏特异性也缺乏敏感度^[16,18,29],74个髓母细胞瘤样本中只有2例出现NPR3阳性染色,其中之一出现在WNT型中^[16],另一项研究中92个髓母细胞瘤样本中也只有7.5%出现细胞膜阳性染色^[18]。都提示NPR3不适合作为Group3的特征性标志物。在对照组的选择上,乳腺癌组织已经被用于研究当中^[19]。

3.2 CRX

CRX蛋白是感光细胞的特异性转录因子,主要在光感受器中表达。CRX蛋白染色模式主要表现为细胞核染色,2011年, Cho等最先将CRX用

于髓母细胞瘤的分型,他们将髓母细胞瘤分为6组, CRX用于分类C2亚组,类似于4种分子亚型中的Group3^[30]。随后的研究者尝试将CRX蛋白用于Group3型的分类,但没有成功,提示CRX不适合作为Group3型的特征性标志物^[16]。

4 Group4型与免疫组织化学标志物

Group4型的预后比Group3型预后好,和SHH型相似,四种亚型中Group4型发病率最高,大约占有分子亚型的35%,男女比例接近3:1,在所有年龄段都有发生,组织分型以经典型为主,好发于第四脑室。关于Group4型的生物学发病机制目前还不太清楚^[2]。

4.1 KCNA1

KCNA1基因的表达已经通过基因谱证实与Group4型有关^[14,28],该基因编码的KCNA1钾离子通道蛋白也被认为是Group4型的特征性标志物^[14-15,21]。KCNA1蛋白主要在细胞膜表达,阳性染色定义为细胞膜染色大于10%的肿瘤细胞^[16]。Northcott等最先将KCNA1蛋白用于Group4的分型,取得了不错的结果^[14]。随后的一年部分研究者们沿用相同的方法分类Group4型,也证实KVNA1可以作为Group4型的特征性标志物^[15,21],但也有研究者发现KCNA1缺乏特异性,不适合用于Group4型分型^[29]。2013年, Min等通过一个10个抗体的免疫组织化学研究发现KCNA1在所有亚型中都表达^[16]。在最近的研究中,92个样本染色中没有出现一个广泛的KCNA1染色,且局部染色在其他亚型中也存在,既缺乏特异性又缺乏敏感度^[18]。小鼠脑组织已经被用于对照研究^[19]。关于KCNA1蛋白是否适用于Group4型的分类可能还需要更多的实验来证实。

4.2 GRM8

亲谷氨酸代谢性受体8 (GRM8) 表达于细胞质,阳性染色主要是细胞质染色^[30]。Cho等最先将其用于髓母细胞瘤的分组,把它作为C4亚组的标志物, C4亚组遗传学特征类似于Group4型^[30]。随后的研究者尝试将GRM8用于标记Group4型,但没有成功^[16],最近的研究中,研究者发现92个髓母细胞瘤中35%出现GRM8阳性染色且染色结果无特异性^[18],都表明GRM8不适合作为Group4型的特征性标志物。

5 YAP1和细丝蛋白A

转录共激活因子YAP1蛋白与致癌基因的表达有关, YAP1的过表达会导致髓母细胞瘤的发生

发展, 之前的研究发现WNT型和SHH型中都存在YAP1过表达^[31]。细丝蛋白A (filamin A) 是一种与激动蛋白结合的大型蛋白质, 与肿瘤生成有关^[32]。filamin A与YAP1在髓母细胞瘤不同亚型之间的表达相似, 在WNT型和SHH型中高度表达, 在Group3型和Group4型中不表达或微弱表达^[11,16,18,31]。Min等将YAP1和filamin A的阳性染色分别定义为细胞膜染色大于10%的肿瘤细胞, 细胞核和细胞质染色大于10%的肿瘤细胞^[16]。对照组的选择上研究者通常采用阑尾组织和胎盘组织分别作为filamin A和YAP1的对照^[11]。YAP1和filamin A的染色缺乏特异性, 对WNT型和SHH型有较强的敏感度^[16], 可以与其他WNT型和SHH型的标志物合用来指导分型。

6 结语

相比于一些高通量基因检测手段和复杂的分子生物学检测方法, 免疫组织化学更快捷简便, 在石蜡包埋的组织上就能顺利进行实验, 在临床诊断中更加实用。但免疫组织化学也会产生假阳性或假阴性的结果, 不同抗体之间的差异、抗体批次间的差异、不同机构间样本处理的差异、不同研究员之间实验技术与习惯的差异、观察者间图像判读的差异都可能会对结果造成影响。在结果的判读上, 要综合考虑各标志物在髓母细胞瘤中表达的强度、部位和范围, 根据不同的标志物选择相应的阳性判定标准。上述免疫组织化学标志物中, β -catenin和GAB1可以分别作为WNT型和SHH型的特征性标志物, 具有很高的特异性和敏感度, YAP1和filamin A虽然缺乏特异性, 但主要在WNT型和SHH型中表达, 在Group3型和Group4型不表达或微弱表达。其他的免疫组织化学标志物特异性和敏感度都不高, 没有一个免疫组织化学标志物能准确区分Group3型和Group4型, 对于Group3和Group4的特征性标志物, 可能需要更多的研究去寻找和证实。实际工作中综合上述免疫标志物组合判断可能会得到更好的结果。

个体化治疗是当今髓母细胞瘤治疗的主要目标, 之前的研究已经证明髓母细胞瘤4种分子亚型之间具有显著不同的临床转移和预后的特征^[12], 其中WNT型预后最好, Group3型预后最差, SHH型和Group4型的预后相似。不同的亚型所需的治疗强度不一样, 快速有效的免疫组织化学方法有能力预测患者髓母细胞瘤的危险程度, 因而可以有效指导髓母细胞瘤患者的治疗, 例如WNT型患者可以适当降低术后放疗的强度或单纯手术

切除肿瘤, 在有效治疗疾病的基础上降低相关并发症的发生率, 相反, Group3型在手术切除的基础上应加强术后放疗, 减少肿瘤的复发, 延长患者的生存期。针对不同的亚型采取不同的治疗强度和治疗方法, 有利于提高治疗效果和临床预后。最近的髓母细胞瘤危险分级已经涉及髓母细胞瘤的分子分型^[33], 快速而有效地对髓母细胞瘤患者进行准确的分子分型将会是我们面临的一项大的挑战。希望未来的研究中能发现更多高特异性和敏感度的免疫组织化学标志物来指导髓母细胞瘤的分子分型, 以便于免疫组织化学更好的应用于临床。

参考文献:

- [1] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6):803-20.
- [2] Kijima N, Kanemura Y. Molecular classification of medulloblastoma[J]. *Neurol Med Chir(Tokyo)*, 2016, 56(11): 687-97.
- [3] Li KK, Lau KM, Ng HK. Signaling pathway and molecular subgroups of medulloblastoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(7): 1211-22.
- [4] Ramaswamy V, Taylor MD. Medulloblastoma: from myth to molecular[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(21): 2355-63.
- [5] Salaroli R, Ronchi A, Buttarelli FR, *et al.* Wnt activation affects proliferation, invasiveness and radiosensitivity in medulloblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(1): 119-27.
- [6] Maruyama K, Ochiai A, Akimoto S, *et al.* Cytoplasmic beta-catenin accumulation as a predictor of hematogenous metastasis in human colorectal cancer[J]. *Oncology*, 2000, 59(4):302-9.
- [7] Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC, *et al.* β -Catenin Status Predicts a Favorable Outcome in Childhood Medulloblastoma: The United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31): 7951-7.
- [8] Clifford SC, Lusher ME, Lindsey JC, *et al.* Wnt/Wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular sub-group of medulloblastomas associated with a favorable prognosis[J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(22): 2666-70.
- [9] Fattet S, Haberler C, Legoix P, *et al.* Beta-catenin status in paediatric medulloblastomas: correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles, and clinical characteristics[J]. *J Pathol*, 2009, 218(1): 86-94.
- [10] Rogers HA, Miller S, Lowe J, *et al.* An investigation of WNT pathway activation and association with survival in central nervous system primitive neuroectodermal tumours (CNS PNET)[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(8): 1292-302.
- [11] Ellison DW, Dalton J, Kocak M, *et al.* Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121(3): 381-96.

- [12] Gajjar AJ, Robinson GW. Medulloblastoma-translating discoveries from the bench to the bedside[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(12): 714-22.
- [13] Ellison DW, Kocak M, Dalton J, *et al.* Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(11): 1400-7.
- [14] Northcott PA, Korshunov A, Witt H, *et al.* Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(11): 1408-14.
- [15] Kool M, Korshunov A, Remke M, *et al.* Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(4): 473-84.
- [16] Min HS, Lee JY, Kim SK, *et al.* Genetic grouping of medulloblastomas by representative markers in pathologic diagnosis[J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(3): 265-72.
- [17] Goschzik T, Zur Mühlen A, Kristiansen G, *et al.* Molecular stratification of medulloblastoma: comparison of histological and genetic methods to detect Wnt activated tumours[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2015, 41(2): 135-44.
- [18] Kaur K, Kakkar A, Kumar A, *et al.* Integrating molecular subclassification of medulloblastomas into routine clinical practice: A simplified approach[J]. *Brain Pathol*, 2016, 26(3): 334-43.
- [19] Zhao F, Ohgaki H, Xu L, *et al.* Molecular subgroups of adult medulloblastoma: a long-term single-institution study[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(7): 982-90.
- [20] Katoh M, Katoh M. Molecular genetics and targeted therapy of WNT-related human diseases (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(3): 587-606.
- [21] Remke M, Hielscher T, Korshunov A, *et al.* FSTL5 is a marker of poor prognosis in non-WNT/non-SHH medulloblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(29): 3852-61.
- [22] He Y, Liu Z, Qiao C, *et al.* Expression and significance of Wnt signaling components and their target genes in breast carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(1): 137-43.
- [23] 李安毅, 郭晓汐, 刘莹, 等. 支架蛋白Gab的结构与功能及其在肿瘤、炎症和心血管疾病发生中的作用[J]. *生理学报*, 2016, 68(1): 57-64. [Li AY, Guo XX, Liu Y, *et al.* Structure and function of the adapter protein Gab and its role in the development of tumor, inflammation and cardiovascular diseases[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2016, 68(1): 57-64.]
- [24] Wang W, Xu S, Yin M, *et al.* Essential roles of Gab1 tyrosine phosphorylation in growth factor-mediated signaling and angiogenesis[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 181: 180-4.
- [25] Kaur K, Kakkar A, Kumar A, *et al.* Clinicopathological characteristics, molecular subgrouping, and expression of miR-379/miR-656 cluster (C14MC) in adult medulloblastomas[J]. *J Neurooncol*, 2016, 130 (3): 423-30.
- [26] Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, *et al.* Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial[J]. *Lancet Oncology*, 2006, 7(10): 813-20.
- [27] Miele E, Po A, Begalli F, *et al.* β -arrestin1-mediated acetylation of Gli1 regulates Hedgehog/Gli signaling and modulates self-renewal of SHH medulloblastoma cancer stem cells[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 488.
- [28] Margol AS, Robison NJ, Gnanachandran J, *et al.* Tumor-associated macrophages in SHH subgroup of medulloblastomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(6): 1457-65.
- [29] Bien-Willner GA, López-Terrada D, Bhattacharjee MB, *et al.* Early recurrence in standard-risk medulloblastoma patients with the common *idic(17)(p11.2)* rearrangement[J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(7): 831-40.
- [30] Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, *et al.* Integrative Genomic Analysis of Medulloblastoma Identifies a Molecular Subgroup That Drives Poor Clinical Outcome[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(11): 1424-30.
- [31] Fernandez-LA, Northcott PA, Dalton J, *et al.* YAP1 is amplified and up-regulated in hedgehog-associated medulloblastomas and mediates Sonic hedgehog-driven neural precursor proliferation[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(23): 2729-41.
- [32] Wicczorek K, Wiktorska M, Sacewicz Hofman I, *et al.* Filamin A upregulation correlates with Snail-induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) and cell adhesion but its inhibition increases the migration of colon adenocarcinoma HT29 cells[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 359(1): 163-70.
- [33] Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, *et al.* Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: The Current Consensus[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 821-31.

[编辑: 周永红; 校对: 黄园玲]