



Geliş Tarihi: 07.03.2017 / Kabul Tarihi: 13.03.2017

Derleme

# Santral Sinir Sistemi Primitif Nöroektodermal Tümörlerinin (CNS-PNET) Moleküler Sınıflandırması

## Molecular Classification of Primitive Neuroectodermal Tumors of the Central Nervous System (CNS-PNET)

Umut H. TOPRAK<sup>1</sup>, Dominik STURM<sup>2</sup>, Matthias SCHLESNER<sup>1</sup>, Roland EILS<sup>1</sup>, Stefan M. PFISTER<sup>2</sup>, Marcel KOOL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>German Cancer Research Center (DKFZ), Division of Theoretical Bioinformatics, Heidelberg, Almanya

<sup>2</sup>German Cancer Research Center (DKFZ), Division of Pediatric Neurooncology, Heidelberg, Almanya

### ÖZ

CNS-PNET'ler nadir görülen, agresif seyirli, immatür görünümlü, histopatolojik analizle ayırt edilebilecek belirteçleri olmayan bir pediatrik beyin tümörü tipidir. Histopatolojik sınıflamanın bu tümörün biyolojisini yansıtmak konusunda kısıtlılıkları vardır. Bu nedenle uluslararası bir kollaborasyon grubu kurulmuş ve bu nadir görülen tümörün biyolojisi konusunda önemli bilgiler elde edilmiştir. Bu yazıda bu bulgular özetlenecektir.

Uluslararası farklı merkezlerden toplanan 323 CNS-PNET örneği ilk olarak metilasyon profili açısından değerlendirilmiş ve saptanan farklı gruplar daha sonra altta yatan moleküler biyolojik değişiklikler açısından değerlendirilmiştir. Olguların metilasyon profillemesi sonucunda %61'inin CNS-PNET'den başka bir tümör tipinin özelliklerini taşıdığı gözlenmiştir. CNS-PNET olarak kabul edilen %24'lük grubun içinde dört farklı yeni genetik antite tanımlanmıştır. Bunlar CNS NB-FOXR2, CNS EFT-CIC, CNS HGNET-MN1 ve CNS HGNET-BCOR'dur. %15'lik bir grup bilinen ya da bilinmeyen hiçbir gruba bağdaştırılamamıştır. Çocukluk çağıının embriyonal tümörleri içinde kabul edilen CNS-PNET genetik ve patolojik olarak heterojen bir gruptur. Moleküler biyolojik çalışmalar bu grubun tanımlanması için önemli gelişmeler sağlamıştır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** PNET, Moleküler biyoloji, Pediatrik beyin tümörü

### ABSTRACT

CNS-PNET is a rare, immature pediatric brain tumor with an aggressive course. Histopathology has significant limitations in reflecting the tumor biology. Therefore an international collaboration was organized and significant progress was made on understanding the biology of this rare tumor. This work will summarize the recent findings.

323 CNS-PNET samples were analyzed for their methylation profiles to define their tumor group. The resulting tumor groups were later analyzed for differences in other molecular changes. The methylation profile indicated that 61% of all cases with a histopathological diagnosis of CNS-PNET were in fact other tumors. 24% exhibited specific molecular findings which classified them into four different variants (CNS NB-FOXR2, CNS EFT-CIC, CNS HGNET-MN1 and CNS HGNET-BCOR). A further 15% did not have any characteristics to define the tumor biology. CNS-PNET, which is classified among pediatric embryonal tumors, is genetically and pathologically a heterogenous group. Recent studies have provided significant progress in understanding the tumor biology.

**KEYWORDS:** PNET, Molecular biology, Pediatric brain tumor



Yazışma adresi: Umut H TOPRAK

E-posta: u.toprak@dkfz-heidelberg.de

## ■ GİRİŞ

A lman Kanser Araştırma Merkezi'nde (DKFZ) 2010'dan itibaren Uluslararası Kanser Genomu Konsorsiyumu (ICGC) bünyesinde pediatrik beyin tümörleri üzerine kapsamlı genomik ve epigenomik çalışmaları yapılmaktadır. ICGC-PedBrain projesi sürecinde medulloblastom (2,4,6,7), pilositik astrositom (5) ve çok sayıda başka, daha nadir görülen pediatrik beyin tümörünün biyolojileri konusunda önemli makaleler yayınlanmıştır. Özellikle medulloblastomlar konusunda yapılan çalışmalarda, medulloblastomların moleküler sınıflandırılması ve bu moleküler sınıflandırmanın genomik analizle birleştirilmesi konusunda önemli tecrübeler kazanarak moleküler patolojik analizlerin histopatolojik analizlere klinik düzeyde de entegre edilmesi konusunda ilerlemeler sağlanmıştır (1,9). Bu bilgi birikimi ışığında, histopatolojik analizi en zor beyin tümörü türlerinden olan CNS-PNET tümör biyolojisini anlamak ve bu tümörlerin sınıflandırılabilmesi için moleküler belirteçler belirlemek amacıyla 110 bilim insanının katkılarıyla uluslararası bir işbirliği kurulmuştur. CNS-PNET konusundaki çalışma Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kanser sınıflandırma sistemini ve klinik uygulamaları etkileme potansiyeli yüksek sonuçlar vererek Şubat 2016'da Cell Dergisinde yayımlanmıştır (8). Bu yazıda bu gelişmelerin bir özeti verilecektir.

## ■ PNET NEDİR?

CNS-PNET'ler nadir görülen, agresif seyirli, immatür görünümlü, histopatolojik analizle ayırt edilebilecek belirteçleri olmayan bir pediatrik beyin tümörü tipidir (3). Bu tümörlerin histopatolojik analizindeki zorluklar nedeniyle CNS-PNET'lerin sınıflandırması ve tanısı tartışmalı bir konuydu (9). Bu sorunu çözmek amacıyla büyük bir uluslararası işbirliği kurarak bu nadir görülen tümörlerden Dünya genelinden 323 olgu toplanmıştır. Bu örnekler ve 211 referans örneğine (sınıflandırması kesin olarak bilinen farklı beyin tümörü örnekleri) medulloblastomlarda uygulanan DNA metilasyonu profil analizi uygulanmıştır (6). Çalışmaya katılan merkezlerin histopatolojik ve diğer analizleri sonucunda CNS-PNET olarak tanı konulmuş ve çalışmamıza gönderilmiş olguların %61'inin WHO sınıflandırmasındaki başka tümör tipleriyle aynı moleküler sınıfa girdiğini, yani histopatolojik analizi açık olmamakla beraber, açık bir moleküler gruba dahil olduğunu gördük. Ayrıca bu tanı dağılımının belli bir tümör tipinden değil, ETMR, HGG<sub>MYCN</sub>, HGG<sub>RTK</sub>, HGG<sub>IDH</sub>, HGG<sub>G34</sub>, EPN, AT/RT vb. farklı tümör tiplerinden geldiğini gözlemledik. Bu bulgu, histopatolojik analizin CNS-PNET gibi tümörler için net sonuçlar vermeyebileceği yönündeki beklentilerimizi onaylar nitelikte bulunmuştur.

Bununla beraber örneklerin %24'ünün referans grubundaki hiç bir bilinen tümör tipiyle uyumlu olmadığı ve yeni moleküler beyin tümörü sınıflarının varlığına işaret ettiği gözlemlenmiştir. Bu %24'lük dilimde 4 yeni CNS-PNET alt tipi belirlenmiş ve bu farklı antitelerin biyolojisini anlayabilmek için ayrıntılı genomik analizler yapılmıştır.

1. **CNS NB-FOXR2** moleküler alt grubunda FOXR2 isimli transkripsiyon faktörünün aktif hale geldiğini gözlemledik.

FOXR2 paralog'u FOXR1 nöroblastomlarda aktif rol oynayan bir gen olduğundan ve bu grubun histopatolojik özellikleri CNS-Nöroblastom ve CNS-ganglionöroblastom ile uyumlu olduğundan bu gruba CNS NB-FOXR2 ismi verilmiştir. Normal koşullar altında sadece testis hücrelerinde aktif olan FOXR2 geninin bu tümörlerde aktif hale gelmesinin büyük delesyonlar, kromozom füzyonları, mitokondriyel element insersiyonları gibi çeşitli mekanizmaları olduğunu gözlenmiştir.

2. **CNS EFT-CIC** moleküler alt grubunda belli bir histopatolojik karakter ve hücrel farklılaşma belirteçleri (markerları) gözlemlenmemiştir. Bu grupta transkripsiyonel represör fonksiyonu olan CIC geni ile farklı genlerin füzyon proteinleri oluşturduklarını bulunmuştur. Hipotez olarak CIC geninin deaktive ettiği genlerin oluşan füzyon proteinleri tarafından aktive edilerek kanser oluşumuna neden olduğu düşünülmüştür. Bu füzyon partnerlerinden biri agresif seyirli NUT Midline Karsinomu'na neden olan, ancak fonksiyonu bilinmeyen NUTM1 genidir. Bu grupta Ewing Sarkomu'nda aktive edilen genlerin aktivasyonu gözlemlendiği için gruba "CNS EFT-CIC" adı verilmiştir.
3. **CNS HGNET-MN1** moleküler alt grubundaki olguların bir kısmında nadir pediatrik beyin tümörü tiplerinden Astroblastom ile uyumlu histolojik bulgular gözlemlendi. Bu grubun astroblastomları kapsayan bir tümör grubu olduğunu düşünüyoruz. Bu tümörlere neden olan genetik olayın MN1 geni ile farklı partnerlerin füzyonu olduğunu gözlemledik. MN1 geninin akut myeloid lösemi ve meningiom patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir.
4. **CNS HGNET-BCOR** moleküler alt grubunda histopatolojik olarak bilgilendirici bulgular gözlemlenmemiştir. Bu gruptaki olguların tümünde BCOR isimli transkripsiyonel represörün karboksi ucuna yakın bölgede onkogenik mekanizmasını bilmediğimiz, kısa süre önce berrak hücreli renal karsinomda da raporlanmış in-frame tandem duplikasyonlar gözlemlenmiştir (10). Ayrıca bu gruba önceden glioblastom ve medulloblastom gibi farklı tümör tipleri altında tanı konulan olguların da ikinci faz analizde katıldığını gözlemlenmiştir.

## ■ SONUÇ

CNS-PNET gibi nadir görülen tümör türlerini başarılı şekilde araştırmak ancak kapsamlı uluslararası işbirlikleriyle mümkündür. Çalışmamızdaki zengin olgu sayısı ve çeşitliliği sayesinde önceden bilinmeyen dört yeni tümör tipinin tanımlanması mümkün olmuştur.

Moleküler tümör sınıflandırması, günümüzde rutin klinik uygulamalara entegre edilmesi şart hale gelmiş, olgunlaşmış bir teknolojidir. Histopatolojik sınıflandırmanın zor olduğu veya mümkün olmadığı olguları çözmeye ve yeni tümör tiplerinin keşfedilmesini sağlama potansiyeli vardır. Şu anda Almanya'da moleküler nöropatolojinin standard klinik uygulamalara entegre edilmesi için pilot bir proje yürütülmektedir (<http://pediatric-neurooncology.dkfz.de/index.php/en/diagnostics/molecular-neuropathology>). Başka çoğu tümör tipinden farklı olarak, incelenen olgularda tekrarlanan tek nükleotid

değişimli mutasyonlara (SNV) rastlanmamıştır. İncelediğimiz bütün olgularda büyük duplikasyonlar, delesyonlar veya interkromozomal füzyonların kanser oluşumuna neden olduğunu gözlemlenmiştir. Bu büyük mutasyonların önemli kısmının genlerarası bölgelerde veya intronlarda görülmesi nedeniyle ileride benzer çalışmaların Whole Exome Sequencing değil Whole Genome Sequencing ile yapılması konusunda kuvvetli bir görüş birliği oluşmuştur.

CNS-PNET'ler üzerine olan çalışmalar iki koldan devam etmektedir: Yeni tanımlanan 4 tümör tipinin fonksiyonel analizi için fare modelleri oluşturulmuştur. Fare modelleriyle hem bu yeni tümör tiplerini daha iyi anlamak hem de farklı tedavi modalitelerinin denenmesi mümkün olacaktır. Ayrıca ilk çalışmamızın devamı olarak yeni CNS-PNET tanımlı örnekler toplamaya devam edilmektedir. Amaçlarımızdan biri daha kapsamlı klinik verilerle birlikte daha sağlıklı ve isabetli prognoz analizi yapabilmektir. İlk faz çalışmamızda katılan klinik merkezlerin farklı standartlarda ve farklı kapsamda klinik veri saklaması nedeniyle bulduğumuz yeni tümör tiplerini istatistiksel olarak hastalık seyriyle ilişkilendirmemiz istediğimiz seviyede olmamıştır. Devam projemizde ise, yeni 4 tümör tipinin halen uygulanan tedavi modalitelerine nasıl cevap verdiğini daha kapsamlı klinik verilerle (tümörün invazif özelliklerini açıklayan ve rezeksiyon başarısını gösteren ameliyat raporları, ayrıntılı sağ kalım analizi vs.) değerlendirmek istiyoruz. Çalışmamıza katılan olguların %15'i bilinen hiç bir tümör tipiyle ya da yeni bulduğumuz 4 tümör tipiyle de uyumlu moleküler özellikler göstermemiştir. Bu heterojen olgular, oldukça nadir ve bilinmeyen yeni CNS-PNET alt tiplerinin varlığına işaret etmektedir. Bu nedenle inceleyeceğimiz yeni olgularla yeni CNS-PNET alt tipleri bulmayı bekliyoruz. Burada tanıttığımız ve ayrıntılarını yayımlanan makalemizde okuyabileceğiniz ilk projemizde olduğu gibi CNS-PNET'ler ve diğer nadir pediyatrik beyin tümörü tipleri için uluslararası işbirliklerine açık ve istekliyiz.

## ■ KAYNAKLAR

- Hovestadt V, Remke M, Kool M, Pietsch T, Northcott PA, Fischer R, Cavalli FM, Ramaswamy V, Zapatka M, Reifenberger G, Rutkowski S, Schick M, Bewerunge-Hudler M, Korshunov A, Lichter P, Taylor MD, Pfister SM, Jones DT: Robust molecular subgrouping and copy-number profiling of medulloblastoma from small amounts of archival tumour material using high-density DNA methylation arrays. *Acta Neuropathol* 125: 913–916, 2013
- Hovestadt V, Jones DT, Picelli S, Wang W, Kool M, Northcott PA, Sultan M, Stachurski K, Ryzhova M, Warnatz HJ, Ralser M, Brun S, Bunt J, Jäger N, Kleinheinz K, Erkek S, Weber UD, Bartholomae CC, von Kalle C, Lawerenz C, Eils J, Koster J, Versteeg R, Milde T, Witt O, Schmidt S, Wolf S, Pietsch T, Rutkowski S, Scheurlen W, Taylor MD, Brors B, Felsberg J, Reifenberger G, Borkhardt A, Lehrach H, Wechsler-Reya RJ, Eils R, Yaspo ML, Landgraf P, Korshunov A, Zapatka M, Radlwimmer B, Pfister SM, Lichter P: Decoding the regulatory landscape of medulloblastoma using DNA methylation sequencing. *Nature* 510: 537–541, 2014
- Jakacki RI, Burger PC, Kocak M, Boyett JM, Goldwein J, Mehta M, Packer RJ, Tarbell NJ, Pollack IF: Outcome and prognostic factors for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with carboplatin during radiotherapy: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 62: 776–783, 2015
- Jones DTW, Jäger N, Kool M, Zichner T, Hutter B, Sultan M, Cho YJ, Pugh TJ, Hovestadt V, Stütz AM, Rausch T, Warnatz HJ, Ryzhova M, Bender S, Sturm D, Pleier S, Cin H, Pfaff E, Sieber L, Wittmann A, Remke M, Witt H, Hutter S, Tzaridis T, Weischenfeldt J, Raeder B, Avci M, Amstislavskiy V, Zapatka M, Weber UD, Wang Q, Lasitschka B, Bartholomae CC, Schmidt M, von Kalle C, Ast V, Lawerenz C, Eils J, Kabbe R, Benes V, van Sluis P, Koster J, Volckmann R, Shih D, Betts MJ, Russell RB, Coco S, Tonini GP, Schüller U, Hans V, Graf N, Kim YJ, Monoranu C, Roggendorf W, Unterberg A, Herold-Mende C, Milde T, Kulozik AE, von Deimling A, Witt O, Maass E, Rössler J, Ebinger M, Schuhmann MU, Frühwald MC, Hasselblatt M, Jabado N, Rutkowski S, von Bueren AO, Williamson D, Clifford SC, McCabe MG, Collins VP, Wolf S, Wiemann S, Lehrach H, Brors B, Scheurlen W, Felsberg J, Reifenberger G, Northcott PA, Taylor MD, Meyerson M, Pomeroy SL, Yaspo ML, Korbel JO, Korshunov A, Eils R, Pfister SM, Lichter P: Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature* 488: 100–105, 2012
- Jones DTW, Hutter B, Jäger N, Korshunov A, Kool M, Warnatz HJ, Zichner T, Lambert SR, Ryzhova M, Quang DA, Fontebasso AM, Stütz AM, Hutter S, Zuckermann M, Sturm D, Gronych J, Lasitschka B, Schmidt S, Seker-Cin H, Witt H, Sultan M, Ralser M, Northcott PA, Hovestadt V, Bender S, Pfaff E, Stark S, Faury D, Schwartzentruber J, Majewski J, Weber UD, Zapatka M, Raeder B, Schlesner M, Worth CL, Bartholomae CC, von Kalle C, Imbusch CD, Radomski S, Lawerenz C, van Sluis P, Koster J, Volckmann R, Versteeg R, Lehrach H, Monoranu C, Winkler B, Unterberg A, Herold-Mende C, Milde T, Kulozik AE, Ebinger M, Schuhmann MU, Cho YJ, Pomeroy SL, von Deimling A, Witt O, Taylor MD, Wolf S, Karajannis MA, Eberhart CG, Scheurlen W, Hasselblatt M, Ligon KL, Kieran MW, Korbel JO, Yaspo ML, Brors B, Felsberg J, Reifenberger G, Collins VP, Jabado N, Eils R, Lichter P, Pfister SM; International Cancer Genome Consortium PedBrain Tumor Project: Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet* 45: 927–932, 2013
- Kool M, Jones DT, Jäger N, Northcott PA, Pugh TJ, Hovestadt V, Piro RM, Esparza LA, Markant SL, Remke M, Milde T, Bourdeaut F, Ryzhova M, Sturm D, Pfaff E, Stark S, Hutter S, Seker-Cin H, Johann P, Bender S, Schmidt C, Rausch T, Shih D, Reimand J, Sieber L, Wittmann A, Linke L, Witt H, Weber UD, Zapatka M, König R, Beroukhim R, Bergthold G, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Schmidt S, Wolf S, Lawerenz C, Bartholomae CC, von Kalle C, Unterberg A, Herold-Mende C, Hofer S, Kulozik AE, von Deimling A, Scheurlen W, Felsberg J, Reifenberger G, Hasselblatt M, Crawford JR, Grant GA, Jabado N, Perry A, Cowdrey C, Croul S, Zadeh G, Korbel JO, Doz F, Delattre O, Bader GD, McCabe MG, Collins VP, Kieran MW, Cho YJ, Pomeroy SL, Witt O, Brors B, Taylor MD, Schüller U, Korshunov A, Eils R, Wechsler-Reya RJ, Lichter P, Pfister SM; ICGC PedBrain Tumor Project: Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition. *Cancer Cell* 25: 393–405, 2014

7. Northcott PA, Lee C, Zichner T, Stütz AM, Erkek S, Kawauchi D, Shih DJ, Hovestadt V, Zapatka M, Sturm D, Jones DT, Kool M, Remke M, Cavalli FM, Zuyderduyn S, Bader GD, VandenBerg S, Esparza LA, Ryzhova M, Wang W, Wittmann A, Stark S, Sieber L, Seker-Cin H, Linke L, Kratochwil F, Jäger N, Buchhalter I, Imbusch CD, Zipprich G, Raeder B, Schmidt S, Diessl N, Wolf S, Wiemann S, Brors B, Lawrenz C, Eils J, Warnatz HJ, Risch T, Yaspo ML, Weber UD, Bartholomae CC, von Kalle C, Turányi E, Hauser P, Sanden E, Darabi A, Siesjö P, Sterba J, Zitterbart K, Sumerauer D, van Sluis P, Versteeg R, Volckmann R, Koster J, Schuhmann MU, Ebinger M, Grimes HL, Robinson GW, Gajjar A, Mynarek M, von Hoff K, Rutkowski S, Pietsch T, Scheurlen W, Felsberg J, Reifenberger G, Kulozik AE, von Deimling A, Witt O, Eils R, Gilbertson RJ, Korshunov A, Taylor MD, Lichter P, Korbel JO, Wechsler-Reya RJ, Pfister SM: Enhancer hijacking activates GFI1 family oncogenes in medulloblastoma. *Nature* 511: 428–434, 2014
8. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, Hovestadt V, Jones DT, Capper D, Sill M, Buchhalter I, Northcott PA, Leis I, Ryzhova M, Koelsche C, Pfaff E, Allen SJ, Balasubramanian G, Worst BC, Pajtler KW, Brabetz S, Johann PD, Sahn F, Reimand J, Mackay A, Carvalho DM, Remke M, Phillips JJ, Perry A, Cowdrey C, Drissi R, Fouladi M, Giangaspero F, Łastowska M, Grajkowska W, Scheurlen W, Pietsch T, Hagel C, Gojo J, Lötsch D, Berger W, Slavc I, Haberler C, Jouvet A, Holm S, Hofer S, Prinz M, Keohane C, Fried I, Mawrin C, Scheie D, Mobley BC, Schniederjan MJ, Santi M, Buccoliero AM, Dahiya S, Kramm CM, von Bueren AO, von Hoff K, Rutkowski S, Herold-Mende C, Frühwald MC, Milde T, Hasselblatt M, Wesseling P, Rößler J, Schüller U, Ebinger M, Schittenhelm J, Frank S, Grobholz R, Vajtai I, Hans V, Schneppenheim R, Zitterbart K, Collins VP, Aronica E, Varlet P, Puget S, Dufour C, Grill J, Figarella-Branger D, Wolter M, Schuhmann MU, Shalaby T, Grotzer M, van Meter T, Monoranu CM, Felsberg J, Reifenberger G, Snuderl M, Forrester LA, Koster J, Versteeg R, Volckmann R, van Sluis P, Wolf S, Mikkelsen T, Gajjar A, Aldape K, Moore AS, Taylor MD, Jones C, Jabado N, Karajannis MA, Eils R, Schlesner M, Lichter P, von Deimling A, Pfister SM, Ellison DW, Korshunov A, Kool M: New brain tumor entities emerge from molecular classification of CNS-PNETs. *Cell* 164: 1060–1072, 2016
9. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, Remke M, Luu B, Gururangan S, McLendon RE, Bigner DD, Lipp ES, Perreault S, Cho YJ, Grant G, Kim SK, Lee JY, Rao AA, Giannini C, Li KK, Ng HK, Yao Y, Kumabe T, Tominaga T, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Low DC, Seow WT, Chang KT, Mora J, Pollack IF, Hamilton RL, Leary S, Moore AS, Ingram WJ, Hallahan AR, Jouvet A, Fèvre-Montange M, Vasiljevic A, Faure-Contier C, Shofuda T, Kagawa N, Hashimoto N, Jabado N, Weil AG, Gayden T, Wataya T, Shalaby T, Grotzer M, Zitterbart K, Sterba J, Kren L, Hortobágyi T, Klekner A, László B, Póczy T, Hauser P, Schüller U, Jung S, Jang WY, French PJ, Kros JM, van Veelen ML, Massimi L, Leonard JR, Rubin JB, Vibhakar R, Chambless LB, Cooper MK, Thompson RC, Faria CC, Carvalho A, Nunes S, Pimentel J, Fan X, Muraszko KM, López-Aguilar E, Lyden D, Garzia L, Shih DJ, Kijima N, Schneider C, Adamski J, Northcott PA, Kool M, Jones DT, Chan JA, Nikolic A, Garre ML, Van Meir EG, Osuka S, Olson JJ, Jahangiri A, Castro BA, Gupta N, Weiss WA, Moxon-Emre I, Mabbott DJ, Lassaletta A, Hawkins CE, Tabori U, Drake J, Kulkarni A, Dirks P, Rutka JT, Korshunov A, Pfister SM, Packer RJ, Ramaswamy V, Taylor MD: Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: A retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 17: 484–495, 2016
10. Ueno-Yokohata H, Okita H, Nakasato K, Akimoto S, Hata J, Koshinaga T, Fukuzawa M, Kiyokawa N: Consistent in-frame internal tandem duplications of BCOR characterize clear cell sarcoma of the kidney. *Nat Genet* 47: 861–863, 2015