

# Pediyatrik Glial Tümörlerin Moleküler Biyolojisi

## Molecular Biology of Pediatric Glial Tumors

Rahşan KEMERDERE, Ali Metin KAFADAR

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

Gliomlar, çocukluk çağındaki beyin tümörlerinin yaklaşık %60'ını oluşturur. Histolojik tanısı aynı olsa da moleküler heterojeniteye bağlı olarak farklı biyolojik davranışlar gösterebilirler. Son yıllarda yapılan moleküler biyolojik çalışmalar bu tümörlerin biyolojik davranışlarının anlaşılması konusunda büyük katkı sağlamıştır. Bu yazının amacı pediyatrik gliomların tümör biyolojisi konusunda güncel anlayışın özetlenmesidir. Bu derlemede farklı pediyatrik gliom alt tiplerinde moleküler-genetik bulgular ve klinik davranış arasındaki bağlantılar ortaya konulacaktır.

Pilositikastrozitomlar, pilomiksoid astrozitomlar, pleomorfik ksantoastrozitom, subependimal dev hücreli astrozitom, oligodendrogliom, oligoastrozitom, yüksek gradeli astrozitomlar, pediyatrik glioblastom, diffüz intrinsek pons gliomları ve gangliogliomlardaki moleküler genetik bulgular özetlenecektir. Pediyatrik yaş grubundaki gliomlarda moleküler genetik belirteçler bu tümörlerin biyolojik davranış konusunda önemli bilgiler sağlar.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Pediyatrik, Gliom, Genetik

### ABSTRACT

Gliomas constitute approximately 60% of all pediatric brain tumors. Despite same or similar histological appearance pediatric intracranial gliomas can exhibit different clinical behavior due to molecular heterogeneity. Recent developments in molecular biology have made significant contributions to understanding of the tumor biology in pediatric gliomas. This review aims to summarize the current understanding of tumor biology in pediatric gliomas. Correlations between the molecular subset and clinical behavior in pediatric gliomas will be summarized.

Molecular characteristics will be discussed for pilocytic astrocytomas, pilomyxoid astrocytomas, pleomorphic xanthoastrocytomas, subependymal giant cell astrocytomas, oligodendrogliomas, oligoastrocytomas, high grade astrocytomas, pediatric glioblastomas, diffuse intrinsic pons gliomas, and gangliogliomas. In pediatric gliomas, molecular genetic markers provide valuable information on the tumor biology of these tumors.

**KEYWORDS:** Pediatric, Glioma, Genetic

### ■ GİRİŞ

G eçtiğimiz yüzyılda beyin tümörlerinin sınıflandırması genel olarak mikroskopik incelemede, varsayılan öncü hücreyle olan benzerliklerine ve histogenez özelliklerine göre yapılmaktaydı. Böyle bir gruplandırma, daha çok hema-

toksilen ve eozin boyamadaki mikroskopik özellikler, immünohistokimyasal protein ekspresyonları ve hücre içi karakterizasyona dayanmaktaydı. Son 20 yılda yapılan çalışmalarda ise beyin tümörlerinin oluşumundaki genetik temeli ortaya çıkaracak adımlar atılmış ve tümörlerde görülen genetik değişikliklerin prognostik değerinin yanında tümör sınıflandırılma-



**Yazışma adresi:** Rahşan KEMERDERE

**E-posta:** rkemerdere@gmail.com

sında da kullanılabileceği öne sürülmüştür. Buna göre Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 yılında beyin tümörlerini yeniden sınıflandırmıştır (18). Bu kılavuz çalışma göz önünde bulundurularak pediatrik yaşta görülen glial tümörler Tablo I'deki gibi gruplandırılabilir.

Beyin tümörü olan çocukların prognozu tanı anındaki yaştan, histolojiden, tümörün yerleşiminden, cerrahi rezeksiyon miktarından ve adjuvan tedaviden etkilenir. Histolojik tanısı aynı olsa da moleküler heterojeniteye bağlı olarak farklı biyolojik davranışlar görülebilir. Bu makalede, pediatrik hasta grubunda görülen glial tümörlerin son tanımlanan moleküler değişiklikler ile birlikte değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## ■ PİLOSİTİK ASTROSİTOM

Pilositik astrositolar yavaş seyirli tümörlerdir. Pediatrik yaş grubunda primer santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin %11-18'ini oluştururlar. Büyük çoğunluğunda 7q34 duplikasyonu görülür. Bu değişiklik difüz düşük dereceli astrositomlarda nadir görülen, BRAF ve KIAA1549 gen füzyonunun sebebidir (29). Bu nedenle, BRAF füzyonu IDH1 ve IDH2 analizi ile beraber, pediatrik pilositik astrositoları difüz düşük dereceli astrositomlardan ayırt etmek için çalışılan kilit moleküler bir değişikliklerdir. IDH1 ve 2 dışında son zamanlarda nöronkologların en çok ilgisini çeken molekül BRAF'tır. BRAF, MAPK (mitogen-activated protein kinase) yolağının hücre içi elemanlarından biridir (14). Bu yolak hücre zarı içindeki reseptör tirozin kinazın aktivasyonu ile başlar ve son olarak ERK1/2 transkripsiyon kompleksinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu sinyal yolağı hücrenin çoğalması, sağ kalımı ve tümör oluşumuyla sonlanırken, aynı zamanda hücre farklılaşması ve yaşlanmayı da tetikleyebilir. MAPK yolağının bu iki yönlü aktivitesi, BRAF aktivasyonu olan çoğu gliomun neden düşük dereceli olduğunu ve başka genetik değişiklikler olmadığı sürece bu şekilde kaldığını açıklayabilir.

Subtotal çıkartılan düşük dereceli astrositomlarda yapılan genetik çalışmalarda, BRAF- KIAA1549 füzyonu olan çocuklarda progresyonsuz sağ kalımın daha uzun olduğu gösterilmiştir (13). Bu gen füzyonuna pilositik astrositumlu çocukların %62'sinde rastlanır.

7q34 duplikasyonunun diğer düşük dereceli alt gruplar arasında sporadik juvenil pilositik astrositomlara spesifik olduğu bulunmuştur (16). Bu tümör grubu içerisinde ise daha sıklıkla ekstrasferik tümörlerde görülmüştür. Pilositik astrositomlardaki BRAF gen değişikliğinin %81'inin serebellum yerleşimli tümörlerde olduğu gösterilmiştir (14). Ancak sağ kalım üzerinde bilinen bir etkisi yoktur.

Bu grupta görülen diğer gen değişiklikleri, SRGAP3-RAF1 ve FAM131B-BRAF füzyonlarıdır (8). Ancak bunların prognoz üzerine etkisi tam olarak tespit edilememiştir. Bazı çalışmalar ise, tümörün orta hat yerleşimi ve P16 delesyonunun, pediatrik düşük dereceli gliomlarda BRAF gen değişikliklerinden daha önemli prognostik faktörler olduğunu belirtmektedir (15). BRAF duplikasyonu ve p16 delesyonu tümörde progresyona yol açabilir. Radyoterapi sonrası BRAF duplikasyonuna bağlı p16 delesyonu gibi ek değişiklikler oluşabilir. Bu durum pilositik astrositomlarda radyasyona bağlı agresif gelişim ile sonuçlanabilir.

## ■ PİLOMİKSİD ASTROSİTOM

Pilomiksoid astrositom, pilositik astrositomun (PA) genelde hipotalamik-optik kiazma bölgesinde yer alan ve gençlerde görülen sonradan tanımlanmış bir varyantıdır. Pilositik astrositomdan farklı olarak pilositik hücrelerde monofazik/monomorfik patern görülür. PA'dan daha agresif davranış gösterir ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) yayılımı daha sıktır. Hipotalamik/kiazmatik bölgenin dışında omurilik ve serebellum tutulumları da gösterilmiştir. Nörofibromatozis Tip 1'de de görülebilir. Pilomiksoid astrositom, PA'un infantil ya da juvenil formu olabileceği gibi bu grup içerisinde ayrı morfolojik bir alt grup da olabilir. Her iki tümör grubunda da görülen en sık genetik değişiklik kromozom 7q34 bandındaki tandem duplikasyon sonrası oluşan KIAA1549-BRAF füzyonudur. Daha nadir görülenler, füzyon genleri, BRAF, FGFR, KRAS, NF1 nokta mutasyonları ve tüm kromozom kazanımlarıdır. Bütün kromozom 7 kazanımının tümör nüksü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24).

Düşük dereceli gliomlarda BRAF füzyonu pilositik astrositom ya da alt grubu olan pilomiksoid astrositomu işaret ederken, BRAF V600E pozitifliği genellikle pleomorfik ksantoastrositom, gangliogliom ya da difüz infiltratif astrositom olduğunu gösterir (Tablo II).

## ■ PLEOMORFİK KSANTOASTROSİTOM

Nöroepitelyal ya da mezenkimal kökenli epileptojenik pediatrik ve genç erişkin tümürüdür. Nadiren anaplastik dönüşüm gösterebilir. En sık görülen kromozomal değişiklik Kromozom 9 kayıbdır. Çoğunda, 9p21.3 kromozomundaki CDKN2A/p14<sup>ARF</sup> ve CDKN2B tümör baskılayıcı gen lokasyonunda homozigot delesyonlar ve kromozom 9q34'de düşük TSC1 gen ekspresyonu görülür (32).

Pleomorfik ksantoastrositomlarda da BRAF Val600Glu mutasyonu ve BRAF füzyon olayları tespit edilmiştir. WHO Grade III anaplastik pleomorfik ksantoastrositomlarda BRAF Val600Glu mutasyonuna çocuklarda erişkinlerden daha çok rastlanır (26).

Öte yandan, difüz gliomlarda sıkça rastlanılan TP53, KRAS, EGFR ve IDH1, IDH2 gibi genetik değişiklikler pleomorfik ksantoastrositomlarda nadiren görülür.

## ■ SUBEPİDİMAL DEV HÜCRELİ ASTROSİTOM (SEGA)

SEGA, genelde foramen Monro komşuluğunda yerleşim gösteren, yavaş seyirli glionöronal bir tümördür (Şekil 1). Bu tümörler histolojik olarak iyi huylu olmasına rağmen, lokal olarak invaziftir. Çoğunlukla Tuberoskleroz (TS) hastalarında görülürler, ancak SEGA olan hastaların %10-20'sinde TS kompleksine ait diğer klasik bulgular ve genetik değişiklikler gözlenmeyebilir (2). Tuberosklerozda görülen beyin lezyonlarından sadece SEGA aşırı büyüme eğilimindedir ve progresif nörolojik fonksiyon kayıplarına neden olur. TS'a bağlı ölümlerin %25'ini oluşturur. Target of Rapamycin (TOR) yolağı etkilenir. mTOR sinyal yolağı hücre büyümesi ve çoğalmasının düzenlenmesi, apoptozu inhibe edilmesinde görev alır. TSC1 ve TSC2 gen ürünleri olan hamartin ve tüberin mTOR'u inhibe eder. Bu

**Tablo I:** Pediatrik Gliomlar

Solid Gliomlar	Difüz Gliomlar
1. Piloitik Astrositom (WHO I)	1. Difüz Astrositom (WHO II)
2. Pleomorfik Ksantoastrositom (WHO II)	2. Anaplastik Astrositom (WHO III)
3. Anaplastik Pleomorfik Ksantoastrositom (WHO III)	3. Glioblastom (WHO IV)
4. Subependimal Dev Hücreli Astrositom (WHO I)	4. Oligodendrogliom (WHO II)
	5. Anaplastik Oligodendrogliom (WHO III)

**Tablo II:** Düşük Dereceli Gliomlarda BRAF Füzyonu ve V600E Pozitifliği

Düşük dereceli gliom (mikroskopik inceleme)	BRAF füzyonu	Piloitik astrositom Pilomiksoid astrositom
	B-Raf V600E (+)	Pleomorfik ksantoastrositom Gangliogliom Difüz infiltratif astrositom

**Şekil 1:** 11 yaşındaki Tübero Skleroz olgusunun kranial BT'sinde görülen subependimal dev hücreli astrositom ve subependimal nodüler kalsifikasyonlar.

ürünlerin yokluğu aşırı hücre çoğalmasına neden olur (TS'da hamartom oluşumu). SEGA hastalarının çoğunda öncü hücrelerde TSC1 ve TSC2 gen mutasyonu ve oluşan tümör hücrelerinde sonradan gelişen fonksiyonel allel kaybı görülür (7). SEGA'nın standart tedavisi cerrahi rezeksiyon, cerrahi olarak çıkartılmayan ya da nüks eden kitleler için ise radyoterapiden

oluşmaktadır. Konvansiyonel kemoterapi etkili değildir. Düşük dereceli beyin tümörlerinde radyoterapi kullanımı ciddi nörokognitif ve geç hormonal etkilenme ile sonuçlanabileceğinden alternatif adjuvan tedaviler geliştirme yoluna gidilmiştir. Hedef tedavi olarak kullanılan mTOR inhibitörlerinin (Everolimus) gen ekspresyon profilleri, hücre morfoloji ve çoğalmasını etkilediği *in-vitro* olarak gösterilmiştir. Bu tedavinin ayrıca, TS olan hastalarda SEGA'nın gerilemesini sağladığı ve hastalar tarafından da toleransının iyi olduğu gösterilmiştir (34).

## ■ OLİGODENDROGLİOM

Oligodendrogliomların moleküler belirteci kromozom 1p19q ko-delesyonu ve t(1;19)(q10;p10) translokasyonudur. Erişkinlerde düşük dereceli oligodendrogliomların %80'i ve anaplastiklerin %50-70'inde bulunur (22). Bu değişikliği taşıyan tümörler difüz gliomlar içerisinde en iyi seyirli olanlar ve kemoterapiye yanıtı daha olumludur. Anaplastik olgularda hasta sağ kalımı daha uzundur.

Pediatrik oligodendrogliomlar daha nadirdir ve çocuk SSS tümörlerinin %1-3'ünü oluşturur. Yine erişkinlerden farklı olarak, özellikle 15 yaş altında, 1p/19q delesyonu ve IDH1 ya da 2 mutasyonlarına daha az rastlanır. Ayrıca erişkinlerdeki gibi olumlu prognoz göstergesi değildir. Çocuklarda sık görülmesine rağmen oligodendrogliomlarda moleküler belirteçlerin tespiti diğer oligodendrogliyal içerikli glial tümörlerden ayırt edilmesinde yardımcı olabilir.

Pediatrik popülasyonda oligodendrogliom ayırıcı tanısına, disembriyoplastik nöroepitelyal tümör, nörositom, pilositik astrositom ve son zamanlarda da disemine oligodendroglioma-benzeri neoplazm girmektedir (23).

Oligodendrogliomlarda tespit edilen bir diğer moleküler bulgu MGMT promoter metilasyonudur. Yapılan bir çalışmada 18 yaş altı hastaların %71'inde 1p/19q kaybından bağımsız olarak MGMT promoter metilasyonu tespit edilmiştir (30). IDH1 ve TP53 mutasyonlarına ise bu çalışma grubunda rastlanmamıştır.

## ■ OLİGOASTROSİTOM

Astrositik ve oligodendroglial elementler içeren mikst tip glial tümördür. Erişkinlerde düşük dereceli oligoastrositomlarda TP53 mutasyonu, 1p/19q ko-delesyonu, MGMT promoter metilasyonu ve IDH1 mutasyonu gösterilmiştir (5). Ancak bu moleküler değişiklikler oligoastrositomlarda prognostik değere sahip değildir.

Çocuklarda ise oligoastrositomlarda görülen moleküler değişiklikler ile ilgili fazla çalışma yoktur. Oligoastrositomlarda anaplastik transformasyon sonrası TP53 mutasyonu ve 19q delesyonu tespit edilmiştir (6). Ancak, çocuklarda 1p 19q delesyonunun anaplastik oligoastrositom ya da oligodendrogliondaki insidansı, tamamen astrositik malign gliomlardan daha düşüktür. Ayrıca, 1p ya da 19q kaybı veya ikisinin ko-delesyonu ile sağ kalım arasında erişkinlerdeki gibi bir ilişki bulunamamıştır.

## ■ DİFÜZ YÜKSEK DERECELİ ASTROSİTOMLAR

Önceki yıllarda pediatrik difüz gliomlar farklı davranış özelliklerine rağmen erişkin benzerleri ile aynı grup altında yer alırdı. Ancak ayrı genetik anormalliklerin tespit edilmesi pediatrik difüz gliomların erişkin gruptan ayrılmasına neden olmuştur.

Difüz yüksek dereceli (YD) astrositomlar (anaplastik astrositom WHO III ve glioblastom WHO IV) çocukluk çağı SSS tümörlerinin yaklaşık %8-12'sini oluştururlar (4). Pediatrik ve erişkin olgular histopatolojik olarak birbirinden çok ayrılmaya da klinik özellikleri farklılık gösterir. Üç yaş altındaki yüksek dereceli gliomlarda klinik sonuçlar çok daha iyidir ve 20 yıldan fazla sağ kalım bildirilmiştir (25).

PDGFRA amplifikasyonu ve 1q kazanımı pediatrik YD gliomlarda tanımlanan en sık genetik değişikliklerdendir (20). Erişkin YD gliomlarda ise daha çok EGFR amplifikasyonu, 7q kazanımı ve kromozom 10q kaybı görülür. Pediatrik YD gliomların %30'unda H3F3A/ATRX/DAXX kromozom yenileme yolağında güçlendirici mutasyonlar görülür (28).

Bu durumda pediatrik ve erişkin YD gliomların moleküler olarak farklı olduğunu söylemek mümkündür ve dolayısıyla pediatrik hastalara uygulanacak tedavi stratejilerinin bu değişikliklere spesifik olarak geliştirilmesi uygun olacaktır.

Erişkin ve çocuk hastalar arasındaki bu farkların yanında, pediatrik grup içinde de moleküler farklılıklar görülmektedir. Örneğin, infantlarda yapılan genetik bir çalışmada, pediatrik YDG'larda sıkça görülen 10q, 13q, 14q kromozom kaybı, kromozom 1q ya da 7 kazanımı gibi değişikliklerin süt çocuklarında insidansının çok düşük olduğu ve bunların yaşla arttığı görülmüştür (11). Ayrıca, PDGFRA anormallikleri ve CDKN2A homozigot delesyonunun infantlarda nadir olduğu bildirilmiştir. H3F3A mutasyonları ve BRAF V600E promoter mutasyonları da infantlarda diğer pediatrik yaşlara göre daha düşük insidansla görülmektedir.

## ■ PEDIATRİK GLİOBLASTOM

Pediatrik çağda glioblastom nadir görülür (SSS tümörlerinin %3'ü). Erişkinden farklı olarak EGFR ve PTEN delesyonları nadirdir. Çocukta görülen PTEN mutasyonları kötü prognozla birliktedir (31). Glioblastom hücrelerindeki onkogenik AKT yolağındaki aşırı aktivite PTEN mutasyonuna bağlıdır. AKT aktivasyonu pediatrik malign gliomların %79'unda görülür (21). Pediatrik glioblastomlar AKT ve RAS yolağı aktivasyonuna göre iki alt gruba ayrılır. Aktivasyon artışı kötü prognozla ilişkilidir.

Erişkinlerdekinin aksine pediatrik glioblastomlarda IDH1 mutasyonu görülmez. TP53 mutasyonları sık görülürken, P53 ekspresyonunun artması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. %8'inde R132H mutasyonuna rastlanmıştır (28).

PDGFRA fokal amplifikasyonu pediatrik glioblastomların özelliklerinden biridir ve radyasyon ile ilişkilidir (19). MGMT promoter metilasyonu ise %16-50 oranında görülür (17).

Önemli genetik değişikliklerden bir diğeri de histone H3.3, ATRX ve DAXX'i kodlayan H3F3A geninde görülen (%44) tekrarlayan mutasyonlardır (28). Bu H3F3A mutasyonlarının özellikle glioblastomlarda ve %35 oranında çocuklara spesifik olarak görülmüştür. Öte yandan, beyin sapı dışı glioblastomların %33'ünde bu mutasyona rastlanmıştır (33). ATRX (ya da DAXX) mutasyonu sonrası oluşan ATRX (ya da DAXX) fonksiyon kaybı telomerlerin boyunun uzamasıyla sonuçlanır.

## ■ DİFÜZ PONTİN İNTRİNSİK GLİOM (DIPG)

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 sınıflandırmasına göre, DIPG'lar "difüz orta hat gliomu" adı altında yer almaktadır ve Derece IV olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 2). Pediatrik SSS tümörlerinin %10-15'ini oluştururlar. Erişkin yüksek dereceli gliomlar ve pediatrik beyin sapı dışı yüksek dereceli gliomlardan moleküler olarak farklılık gösterirler. 1q kazanımı difüz intrinsik pontin gliomlarda (%23) ve pediatrik yüksek dereceli gliomlarda (%21) erişkin tip yüksek dereceli gliomlara (%9) oranla daha yüksek oranda bulunmuştur (1). Ancak, erişkin tip yüksek dereceli gliomlarda sıkça görülen EGFR amplifikasyonu DIPG'larda nadirdir.

CDKN2A ya da CDKN2B delesyonunun olmaması ve 17p kaybı DIPG'u pediatrik beyin sapı dışı yüksek dereceli gliomlardan ayırt edici bir özelliktir (19). CDKN2A ya da CDKN2B delesyonu DIPG'larda görülmezken pediatrik beyin sapı dışı yüksek dereceli gliomlarda %10-26 arasında görülmüştür (1). 17p kaybı ise DIPG'de daha yüksek oranda bulunur. 17 p geni tümör baskılayıcı TP53'ü de barındıran bölgeyi içerir. DIPG'larda, HOX ailesi genlerinden birçoğunun fazla eksprese edildiği tespit edilmiştir (20).

DIPG'lerde, PDGF sinyal yolağında bir aktivasyon olduğu gösterilmiş, PDGFA ya da PDGFRA gen amplifikasyonu ve fosforile mTOR ekspresyonu tespit edilmiştir (35).

DIPG'lerde 983 farklı onkogenik mutasyonun incelendiği bir çalışmada, TP53 (%40), PI3KCA (%15) ve ATM/MPL (%5) mutasyonlarına sık rastlanmıştır (12). Bu çalışmada PI3KCA mutasyonu ile beraber PDGFRA amplifikasyonu ya da PTEN kaybının olmaması DIPG'lerde farklı moleküler alt grupların

olabileceğini akla getirmektedir. PI3K bu tümörün oluşum mekanizmasında kilit rol oynamaktadır. PI3K, AKT ve mTOR inhibitörleri DIPG'lerde ilaç hedefi olarak kullanılabilirler. Ancak, oral AKT inhibitörü perifosinin tek başına ya da radyasyon ile birlikte kullanılarak yapıldığı deneysel fare çalışmalarında kan-beyin bariyeri önemli bir sorun oluşturmuştur (3).

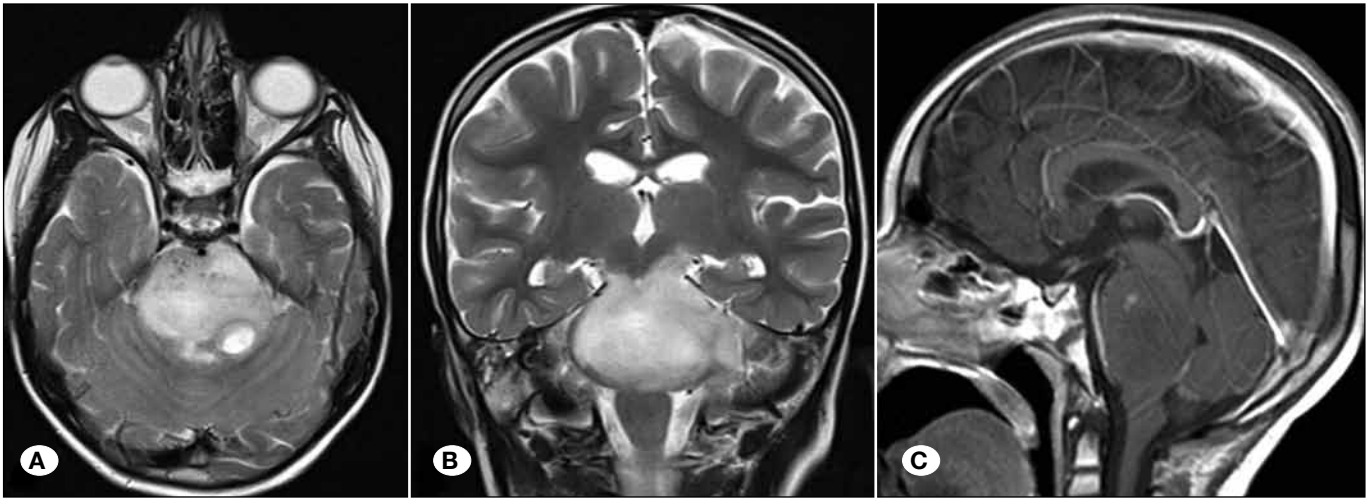
DIPG'lerde terapötik hedef olabilecek bir diğer moleküler değişiklik PARP-1 aktivitesidir. PARP-1 alkilleyici ajan ya da radyasyona bağlı DNA kırıklarına bağlanarak DNA tamir proteinlerini aktive eden bir nükleer proteindir. DIPG'lerdeki PARP-1 amplifikasyonu kemoterapi ya da radyoterapiye direnci gösterebilir. Ancak, bu genetik değişiklikler çalışmalarda genelde tedavi edilmiş DIPG'lerde gösterildiği için yanıltıcı olma ihtimali vardır (27).

Yeni sınıflandırmada, DIPG'ların difüz orta hat gliomu H3 K27M mutant olarak adlandırılması, bu tümörlerin histon H3

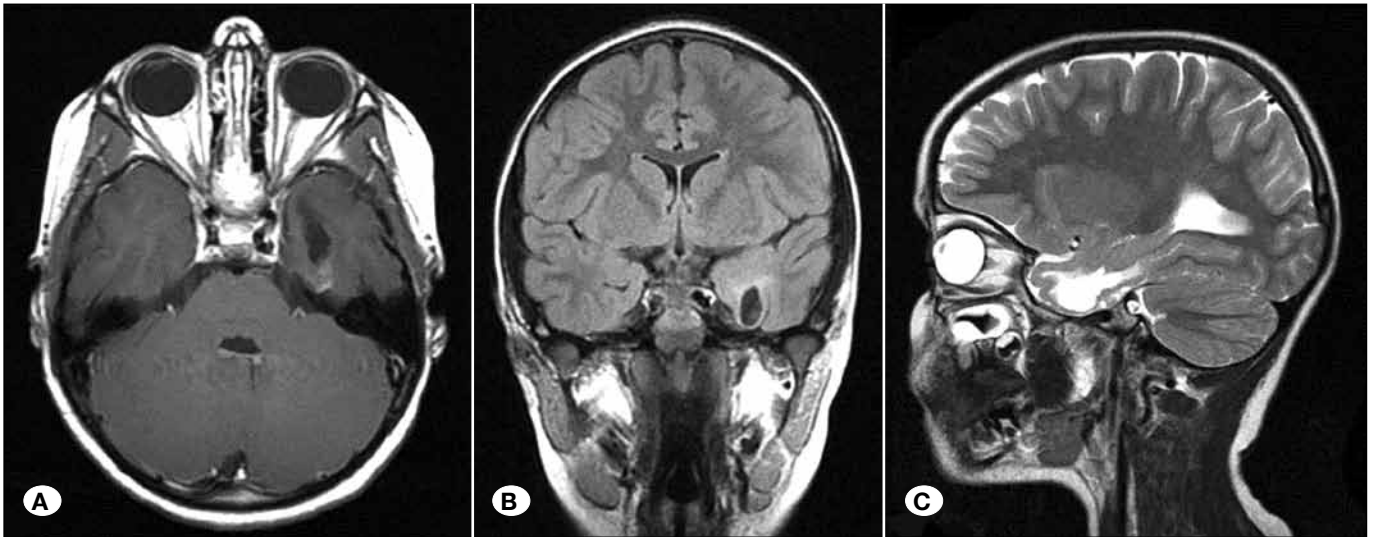
geni H3F3A'da K27M mutasyonları ile karakterize olmasından kaynaklanır. Yapılan genetik çalışmalarda, DIPG'lerin %78'inde H3F3A ve HIST1H3B genlerinde tekrarlayan mutasyonlar tespit edilmiştir, bu da histon H3 proteininin N-terminalinde lizin-metionin pozisyon değişikliği (Lys27Met) ile sonuçlanmaktadır (33). Bunun yanında, beyin sapı dışı pediatrik GBM'lerde de, H3F3A ya da HIST1H3B genlerinde Lys27Met mutasyonlarının görülmesi her iki tümörü mutasyon açısından aynı gruba dahil edebilir.

## ■ GANGLİOGLİOM

Genelde çocuk ve genç erişkinlerde görülen intraaksiyel tümörlerdir. Sıklıkla temporal bölge yerleşimlidir (Şekil 3). Nöronal ve glial komponentler içerdiği için mikst tümör olarak kabul edilir. Histolojik olarak diğer düşük dereceli nöroepitelyal tümörlere benzerler. Pediatrik gangliogliomların başlıca molekül-



Şekil 2: Pediatrik difüz orta hat gliomu olgusunun kranial MR incelemesinde, T2 ağırlıklı aksiyal ve koronal kesitleri (A, B) ve T1 kontrastlı sagittal kesitinde (C) kistik komponenti ve minimal kontrast tutulumu izlenmekte.



Şekil 3: Gangliogliom tanılı epileptik nöbet hikayesi olan hastanın kranial MR incelemesinde, T1 aksiyal, koronal FLAIR ve T2 sagittal (A,B,C) kesitleri.

ler özelliği BRAF genindeki mutasyonlardır. Özellikle aminoasit 600 pozisyonundaki valinin glutamat ile değişikliği (Val600Glu) gösterilmiştir (9). Öte yandan pleomorfik ksantoastroisitomların da çocuklarda BRAF Val600Glu mutasyonu içerdiği bilinmektedir (26). Bu yüzden bazı araştırmacılar pediatrik gangliogliomların BRAF Val600Glu mutasyonu taşıyan bir alt grubunun, nöroepitelyal tümör grubunda olan pleomorfik ksantoastroisitomlar ile yakın ilişkili olduğunu ileri sürmüştür.

Gangliogliomlar iyi prognoza sahiptir. Dolayısıyla BRAF Val600Glu mutasyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu söylenemez. Ancak bu mutasyonun tümörlerin büyük çoğunluğunda görülmesi söz konusu yolağın biyolojik hedef inhibitörlerinin geliştirilmesi yönünde çalışmalarını tetiklemiştir. BRAF inhibitörleri hali hazırda bu mutasyonu taşıyan metastatik melanom hastalarının tedavisi için geliştirilmiştir (10).

## ■ SONUÇ

Gliomlar, çocukluk çağındaki beyin tümörlerinin yaklaşık %60'ını oluşturması sebebiyle önem taşımaktadır. Cerrahi dışındaki mevcut standart tedavi yöntemlerinin kısıtlılığı nedeniyle, son yıllarda yeni terapötik yaklaşımların tanımlanması için moleküler biyolojide önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Beyin tümörlerinin genetik bir hastalık olarak kabulü, tümörlerin genetik profilinin çıkartılmasının, hem tanısal doğruluğu arttırmak hem de ileri tedavi yöntemleri geliştirmek için erişkinlerde klinik kullanıma sokulmasını sağlamıştır. Ancak erişkinlerdeki çalışmaların sonuçları, pediatrik ve erişkin gliomlardaki moleküler farklılıklardan dolayı direkt olarak çocuklara uygulanamaz. Bu nedenle çocuk çalışma gruplarının artırılması gerekmektedir. Yeni moleküler belirteçlerin tanıda şart koşulmasıyla, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için biyolojiye dayanan yeni bir plan ortaya çıkmaktadır. Spesifik hedef tedavilere duyarlılığı olan genetik değişikliklerin keşfi, bu tedavi yöntemlerinden fayda görecektir hastaların önceden tespit edilmesine ve böylelikle hastalık sürecinde olumlu gelişmelere olanak sağlayacaktır. Bununla beraber, her ne kadar hedef ajanlar başarı vadetse de, şu zamana kadar hem erişkin hem pediatrik grupta yapılan çalışmalardan elde edilen tedaviye cevap oranı yüz güldürücü değildir.

## ■ KAYNAKLAR

1. Barrow J, Adamowicz-Brice M, Cartmill M, MacArthur D, Lowe J, Robson K, Brundler MA, Walker DA, Coyle B, Grundy R: Homozygous loss of ADAM3A revealed by genome-wide analysis of pediatric high-grade glioma and diffuse intrinsic pontine gliomas. *Neuro Oncol* 13: 212–222, 2011
2. Beaumont TL, Godzik J, Dahiya S, Smyth MD: Subependymal giant cell astrocytoma in the absence of tuberous sclerosis complex: Case report. *J Neurosurg Pediatr* 16: 134–137, 2015
3. Becher OJ, Hambarzumyan D, Walker TR, Helmy K, Nazarian J, Albrecht S, Hiner RL, Gall S, Huse JT, Jabado N, MacDonald TJ, Holland EC: Preclinical evaluation of radiation and perifosine in a genetically and histologically accurate model of brainstem glioma. *Cancer Res* 70: 2548–2557, 2010
4. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, Kruchko C, McCarthy BJ, Rajaraman P, Schwartzbaum JA, Sadetzki S, Schlehofer B, Tihan T, Wiemels JL, Wrensch M, Buffler PA; Brain Tumor Epidemiology Consortium: Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 113 Suppl 7:1953–1968, 2008
5. Bourne TD, Schiff D: Update on molecular findings, management and outcome in low-grade gliomas. *Nat Rev Neurol* 6: 695–701, 2010
6. Broniscer A, Baker SJ, West AN, Fraser MM, Proko E, Kocak M, Dalton J, Zambetti GP, Ellison DW, Kun LE, Gajjar A, Gilbertson RJ, Fuller CE: Clinical and molecular characteristics of malignant transformation of low-grade glioma in children. *J Clin Oncol* 25: 682–689, 2007
7. Chan JA, Zhang H, Roberts PS, Jozwiak S, Wieslawa G, Lewin-Kowalik J, Kotulska K, Kwiatkowski DJ: Pathogenesis of tuberous sclerosis subependymal giant cell astrocytomas: Biallelic inactivation of TSC1 or TSC2 leads to mTOR activation. *J Neuropathol Exp Neurol* 63:1236–1242, 2004
8. Cin H, Meyer C, Herr R, Janzarik WG, Lambert S, Jones DT, Jacob K, Benner A, Witt H, Remke M, Bender S, Falkenstein F, Van Anh TN, Olbrich H, von Deimling A, Pekrun A, Kulozik AE, Gnekow A, Scheurle W, Witt O, Omran H, Jabado N, Collins VP, Brummer T, Marschalek R, Lichter P, Korshunov A, Pfister SM: Oncogenic FAM131B–BRAF fusion resulting from 7q34 deletion comprises an alternative mechanism of MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 121: 763–774, 2011
9. Dougherty MJ, Santi M, Brose MS, Ma C, Resnick AC, Sievert AJ, Storm PB, Biegel JA: Activating mutations in BRAF characterize a spectrum of pediatric low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 12: 621–630, 2010
10. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363: 809–819, 2010
11. Gielen GH, Gessi M, Buttarelli FR, Baldi C, Hammes J, zur Muehlen A, Doerner E, Denkhaus D, Warmuth-Metz M, Giangaspero F, Lauriola L, von Bueren AO, Kramm CM, Waha A, Pietsch T: Genetic analysis of diffuse high-grade astrocytomas in infancy defines a novel molecular entity. *Brain Pathol* 25: 409–417, 2015
12. Grill J, Puget S, Andreiulo F, Philippe C, Macconail L, Kieran MW: Critical oncogenic mutations in newly diagnosed pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. *Pediatr Blood Cancer* 58: 489–491, 2012
13. Hawkins C, Walker E, Mohamed N, Zhang C, Jacob K, Shirinian M, Alon N, Kahn D, Fried I, Scheinemann K, Tsangaris E, Dirks P, Tressler R, Bouffet E, Jabado N, Tabori U: BRAF–KIAA1549 fusion predicts better clinical outcome in pediatric low-grade astrocytoma. *Clin Cancer Res* 17: 4790–4798, 2011
14. Horbinski C, Hamilton RL, Nikiforov Y, Pollack IF: Association of molecular alterations, including BRAF, with biology and outcome in pilocytic astrocytomas. *Acta Neuropathol* 119: 641–649, 2010

15. Horbinski C, Nikiforova MN, Hagenkord JM, Hamilton RL, Pollack IF: Interplay among BRAF, p16, p53, and MIB1 in pediatric low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 14: 777–789, 2012
16. Jacob K, Albrecht S, Sollier C, Faury D, Sader E, Montpetit A, Serre D, Hauser P, Garami M, Bogner L, Hanzely Z, Montes JL, Atkinson J, Farmer JP, Bouffet E, Hawkins C, Tabori U, Jabado N: Duplication of 7q34 is specific to juvenile pilocytic astrocytomas and a hallmark of cerebellar and optic pathway tumours. *Br J Cancer* 101: 722–733, 2009
17. Lee JY, Park CK, Park SH, Wang KC, Cho BK, Kim SK: MGMT promoter gene methylation in pediatric glioblastoma: Analysis using MS-MLPA. *Childs Nerv Syst* 27: 1877–1883, 2011
18. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol* 131:803-820, 2016
19. Paugh BS, Qu C, Jones C, Liu Z, Adamowicz-Brice M, Zhang J, Bax DA, Coyle B, Barrow J, Hargrave D, Lowe J, Gajjar A, Zhao W, Broniscer A, Ellison DW, Grundy RG, Baker SJ: Integrated molecular genetic profiling of pediatric high-grade gliomas reveals key differences with the adult disease. *J Clin Oncol* 28: 3061–3068, 2010
20. Paugh BS, Broniscer A, Qu C, Miller CP, Zhang J, Tatevossian RG, Olson JM, Geyer JR, Chi SN, da Silva NS, Onar-Thomas A, Baker JN, Gajjar A, Ellison DW, Baker SJ: Genome-wide analyses identify recurrent amplifications of receptor tyrosine kinases and cell-cycle regulatory genes in diffuse intrinsic pontine glioma. *J Clin Oncol* 29: 3999–4006, 2011
21. Pollack IF, Hamilton RL, Burger PC, Brat DJ, Rosenblum MK, Murdoch GH, Nikiforova MN, Holmes EJ, Zhou T, Cohen KJ, Jakacki RI; Children's Oncology Group: Akt activation is a common event in pediatric malignant gliomas and a potential adverse prognostic marker: A report from the Children's Oncology Group. *J Neurooncol* 99: 155–163, 2010
22. Riemenschneider MJ, Jeuken JW, Wesseling P, Reifenberger G: Molecular diagnostics of gliomas: State of the art. *Acta Neuropathol* 120: 567–584, 2010
23. Rodriguez FJ, Schniederjan MJ, Nicolaidis T, Tihan T, Burger PC, Perry A: High rate of concurrent BRAF-KIAA1549 gene fusion and 1p deletion in disseminated oligodendroglioma-like leptomeningeal neoplasms (DOLN). *Acta Neuropathol* 129: 609-610, 2015
24. Roth JJ, Fierst TM, Waanders AJ, Yimei L, Biegel JA, Santi M: Whole chromosome 7 gain predicts higher risk of recurrence in pediatric pilocytic astrocytomas independently from KIAA1549-BRAF fusion status. *J Neuropathol Exp Neurol* 75:306-315, 2016
25. Sanders RP, Kocak M, Burger PC, Merchant TE, Gajjar A, Broniscer A: High-grade astrocytoma in very young children. *Pediatr Blood Cancer* 49: 888-893, 2007
26. Schindler G, Capper D, Meyer J, Janzarik W, Omran H, Herold-Mende C, Schmieider K, Wesseling P, Mawrin C, Hasselblatt M, Louis DN, Korshunov A, Pfister S, Hartmann C, Paulus W, Reifenberger G, von Deimling A: Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol (Berl)* 121: 397–405, 2011
27. Schreiber V, Amé JC, Dollé P, Schultz I, Rinaldi B, Fraulob V, Méniéssier-de Murcia J, de Murcia G: Poly(ADP-ribose) polymerase-2 (PARP-2) is required for efficient base excision DNA repair in association with PARP-1 and XRCC1. *J Biol Chem* 277: 23028–23036, 2002
28. Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, Jones DT, Pfaff E, Jacob K, Sturm D, Fontebasso AM, Quang DA, Tönjes M, Hovestadt V, Albrecht S, Kool M, Nantel A, Konermann C, Lindroth A, Jäger N, Rausch T, Ryzhova M, Korbel JO, Hielscher T, Hauser P, Garami M, Klekner A, Bogner L, Ebinger M, Schuhmann MU, Scheurlen W, Pekrun A, Frühwald MC, Roggendorf W, Kramm C, Dürken M, Atkinson J, Lepage P, Montpetit A, Zakrzewska M, Zakrzewski K, Liberski PP, Dong Z, Siegel P, Kulozik AE, Zapatka M, Guha A, Malkin D, Felsberg J, Reifenberger G, von Deimling A, Ichimura K, Collins VP, Witt H, Milde T, Witt O, Zhang C, Castelo-Branco P, Lichter P, Faury D, Tabori U, Plass C, Majewski J, Pfister SM, Jabado N: Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 482: 226–231, 2012
29. Sievert AJ, Jackson EM, Gai X, Hakonarson H, Judkins AR, Resnick AC, Sutton LN, Storm PB, Shaikh TH, Biegel JA: Duplication of 7q34 in pediatric low-grade astrocytomas detected by high-density single-nucleotide polymorphism-based genotype arrays results in a novel BRAF fusion gene. *Brain Pathol* 19: 449–458, 2009
30. Suri V, Jha P, Agarwal S, Pathak P, Sharma MC, Sharma V, Shukla S, Somasundaram K, Mahapatra AK, Kale SS, Sarkar C: Molecular profile of oligodendrogliomas in young patients. *Neuro Oncol* 13: 1099–1106, 2011
31. Thorarinsdottir HK, Santi M, McCarter R, Rushing EJ, Cornelison R, Jales A, MacDonald TJ: Protein expression of platelet-derived growth factor receptor correlates with malignant histology and PTEN with survival in childhood gliomas. *Clin Cancer Res* 14: 3386–3394, 2008
32. Weber RG, Hoischen A, Ehrler M, Zipper P, Kaulich K, Blaschke B, Becker AJ, Weber-Mangal S, Jauch A, Radlwimmer B, Schramm J, Wiestler OD, Lichter P, Reifenberger G: Frequent loss of chromosome 9, homozygous CDKN2A/p14(ARF)/CDKN2B deletion and low TSC1 mRNA expression in pleomorphic xanthoastrocytomas. *Oncogene* 26: 1088–1097, 2007
33. Wu G, Broniscer A, McEachron TA, Lu C, Paugh BS, Becksfors J, Qu C, Ding L, Huether R, Parker M, Zhang J, Gajjar A, Dyer MA, Mullighan CG, Gilbertson RJ, Mardis ER, Wilson RK, Downing JR, Ellison DW, Zhang J, Baker SJ; St. Jude Children's Research Hospital–Washington University Pediatric Cancer Genome Project: Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet* 44: 251–253, 2012
34. Yalon M, Ben-Sira L, Constantini S, Toren A: Regression of subependymal giant cell astrocytomas with RAD001 (Everolimus) in tuberous sclerosis complex. *Childs Nerv Syst* 27:179–181, 2011
35. Zarghooni M, Bartels U, Lee E, Buczkowicz P, Morrison A, Huang A, Bouffet E, Hawkins C: Whole-genome profiling of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas highlights platelet-derived growth factor receptor alpha and poly (ADP-ribose) polymerase as potential therapeutic targets. *J Clin Oncol* 28: 1337–1344, 2010