

## Derleme

# Kraniyofaringeomaların Moleküler Biyolojisi

## Molecular Biology of Craniopharyngiomas

Zühtü ÖZBEK, Ramazan DURMAZ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

## ÖZ

Kraniyofarenjiyomlar geçmişten beri iyi huylu tümörler olarak düşünülmüştür, ancak tedavileri zordur ve çoğu zaman kötü klinik sonuçlar ve yüksek morbidite ile ilişkilidirler. Daha etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için hastalık biyolojisinin daha iyi anlaşılması gereklidir. Yakın zamanda saptanan moleküler biyolojik bulgular kraniyofaringeomaların biyolojisini daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Bu derlemede kraniyofaringeoma biyolojisi konusunda, klinik kullanım alanı bulmuş güncel gelişmelerin bir özeti yapılmıştır. Adamantinomatöz ve papiller kraniyofaringeomalarda farklı moleküler bozukluklar saptanmıştır. Adamantinomatöz tipte CTNNB1 gen mutasyonu %92-96 sıklıkla görülmekteyken, papiller tipte BRAF V600E gen mutasyonu sıklığı %95-100 oranında bulunmuştur. Her iki genetik bozukluk farklı hücre içi sinyal yollarını etkiler. Kraniyofaringeoma günümüzde kompleks ve moleküler temelli bir hastalık olarak anlaşılmalı ve bu anlayışla yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmelidir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kraniyofaringeoma, Papiller, Adamantinomatöz, Moleküler biyoloji

## ABSTRACT

Craniopharyngiomas have long been considered a benign tumor but the treatment is very challenging and oftentimes only associated with poor patient outcome and very high morbidity. Improved treatment strategies can only be achieved with better understanding of the disease biology. Recent molecular biological findings on the molecular biology of craniopharyngiomas have improved our understanding. In this paper, current understanding of craniopharyngioma molecular biology that has made its way to the clinic is reviewed. Different molecular derangements have been discovered in adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas. The adamantinomatous type is associated with CTNNB1 gene mutations in 92-96% of the cases whereas the papillary type is associated with BRAF V600E gene mutations in 95-100% of the cases. Both mutations are associated with derangement of different intracellular signaling cascades. Today, craniopharyngioma must be considered as a complex disease with a molecular pathogenesis and novel treatment strategies shall be developed with this notion in mind.

**KEYWORDS:** Craniopharyngioma, Papillary, Adamantinomatous, Molecular biology

## ■ GENEL ÖZELLİKLERİ

**K**raniyofaringeomalar parasellar bölgenin histolojik olarak iyi huylu, nöroepitelyal tümörleridir. Primitif kraniyofaringeal kese veya adenohipofizi döşeyen skuamöz epitel kalıntılarından köken alırlar, sıklıkla ekstra-aksiyel tümörlerdir. Tüm beyin tümörleri arasında %3 sıklıkla görülürler, fakat çocukluk ve adolesan çağda bu oran %9'a

çıkarak. Çocukluk ve adolesan dönemde en sık görülen sellar bölge tümörüdür. Histopatolojik olarak adamantinomatöz ve papiller olmak üzere iki tipi mevcuttur. Papiller tip en sık erişkinlerde görülürken, adamantinomatöz tip çocukluk ve erişkin (45-60 yaş) çağda bimodal insidans pikine sahiptir (13). Tablo I'de kraniyofaringeomaların genel özellikleri verilmiştir.



**Yazışma adresi:** Zühtü ÖZBEK  
**E-posta:** zuhtuozbek@gmail.com

## ■ PATOLOJİ

### Adamantinomatöz Kraniofaringeoma

Makroskobik olarak genellikle kalsifiye, kistik, suprasellar yerleşimli kitle görünümündedir. Adamantinomatöz kraniofaringeomalar etraf damarlar, kranial sinirler ve beyin dokusuna sıklıkla invaze ve yapışıkır. Kist içeriği nekrotik ya da inflamatuvar doku artıkları ve kolesterol kristalleriyle doludur, sarı siyah renkte, visköz motor yağı kıvamındadır (Tablo II). Mikroskopik olarak multikistik, beyin parankimi içerine parmak şeklinde çıkıntılar yapmış, periferik palizad biçiminde dizilmiş epitelium, stellat hücreler, hayalet hücreler içeren yapıya sahiptir (Şekil 1).

### Papiller Kraniofaringeoma

Makroskobik olarak kapsüllü, etraf beyin parankimine yapışıklık göstermeyen, genellikle kistik olmayan ve kalsifikasyon içermeyen solid kitlelerdir. Mikroskopik olarak ise skuamöz, iyi diferansiye, non-keratinize epitel ve fibrovasküler çekirdek içerir. Stellat hücreler, hayalet hücreler içermezler (Şekil 2A, B) (Tablo II).

## ■ PATOGENEZ

Kraniofaringeomaların patogenezinde iki farklı teori öne sürülmüştür. Bunlardan embriyo-genetik teori; kraniofaringeomaların kraniofaringeal kanal ve rathke kesesi ektopik embriyonik kalıntıların neoplastik dönüşümü sonucu oluştuğunu savunmaktadır. Metaplastik teori ise kraniofaringeomaların anterior hipofiz ve hipofiz stalkının skuamöz epitelinin metaplastik dönüşüme uğramasıyla oluştuğunu savunmaktadır. Son kanıtlar adamantinomatöz kraniofaringeomaların embriyogenetik, papiller kraniofaringeomaların metaplastik mekanizma ile meydana geldiği görüşünü desteklemektedir (11,19).

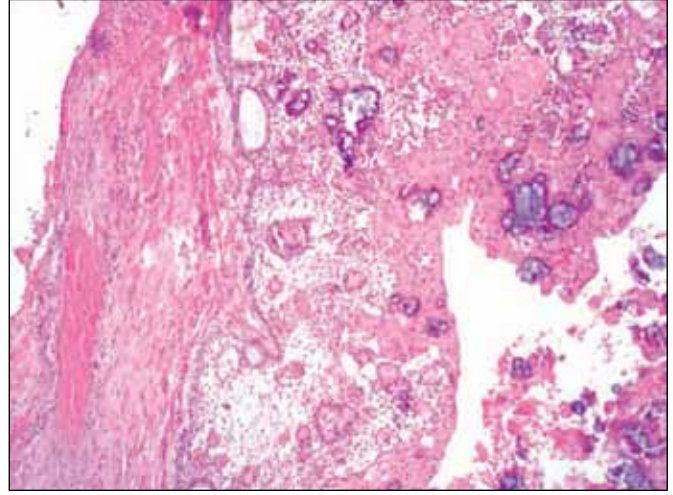
## ■ MOLEKÜLER BİYOLOJİ

### Adamantinomatöz Kraniofaringeoma

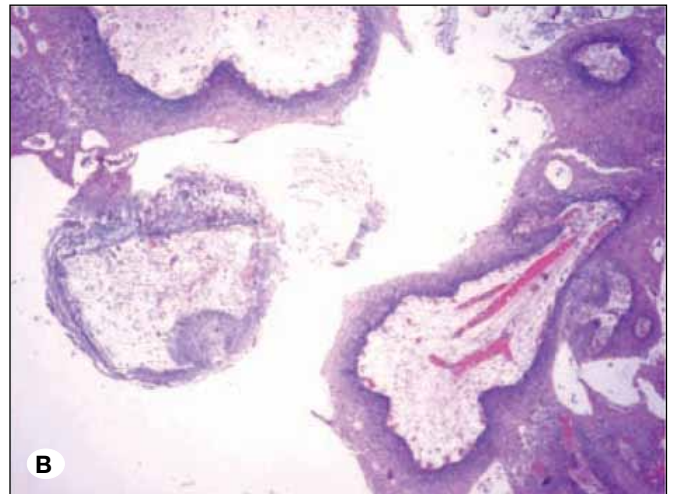
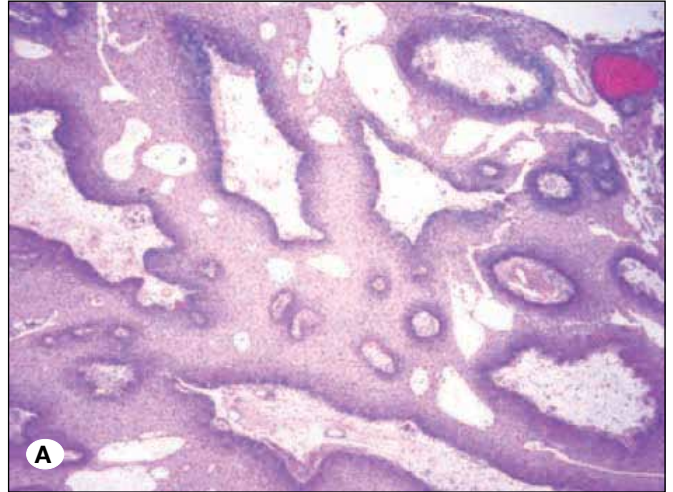
Adamantinomatöz kraniofaringeomalarda nükleer  $\beta$ -catenin birikimi önemli bir belirteçtir (Şekil 3A, B). Nükleer  $\beta$ -catenin birikimi histopatolojik olarak sellar bölgenin diğer kistik lezyonlarından adamantinomatöz kraniofaringeomaların ayırt edilmesine olanak sağlar (7).  $\beta$ -catenin geninin (CTNNB1) mutasyonu, nükleer  $\beta$ -catenin translokasyonuna ve bu da  $\beta$ -catenin'in düzensiz bir şekilde intrasitoplazmik olarak birikmesine neden olur (4). Moleküler-genetik çalışmalar adamantinomatöz kraniofaringeomalarda geniş ölçüde CTNNB1 mutasyonunun primer olarak 32, 33, 37, 41, 43 ve 45 kodonlarını etkilediğini göstermiştir.

Günümüze kadar adamantinomatöz hücre kümelerinde yapılan çalışmalarda tümöral hücre aktivasyonuna yol açan birkaç farklı kaskad tarif edilmiştir. Bunlar 'Wnt, EGFR (epidermal growth factor receptor) ve HH (hedgehog) signaling pathway'dir (1,5,6,8,9).

'Wnt signaling pathway' (veya Wnt/ $\beta$ -catenin pathway) bir dizi reaksiyon sonucu  $\beta$ -catenin geninde mutasyon ve sitoplazmada anormal  $\beta$ -catenin birikmesine neden olan bir yoldur. Bu kaskad adamantinomatöz kraniofaringeomalar için mo-



Şekil 1: Adamantinomatöz kraniofaringeoma, periferik palizadlaşma gösteren tümöral hücreler yanısıra stellat retikulum benzeri hücrelerden oluşan, ıslak keratin ve kalsifikasyon içeren tümöral lezyon izlenmiştir (H&E, x100).



Şekil 2: Papiller kraniofaringeoma, fibrovasküler stromal alanları çevreleyen iyi diferansiye skuamöz epiteliden oluşan tümöral doku (A: H&E, x200, B: H&E, x400).

**Tablo I:** Kraniyofaringeomaların Genel Klinik Özellikleri

	<b>Adamantinomatöz Tip</b>	<b>Papiller Tip</b>
<b>İnsidans</b>	%90	%10
<b>Yaş</b>	Bimodal, pik insidansı 5-10 yıl ve 50-60 yıl	Sadece yetişkin
<b>Etkilenen bölge</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sıklıkla suprasellar; intrasellar ve komşu yapılara uzanım sık</li> <li>Nadir yerleşim yerleri: intranasal, sfenoid sinüs, serebellopontin köşe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suprasellar veya 3.ventrikül içinde</li> </ul>
<b>Klinik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Görme bozukluğu</li> <li>Endokrin bozukluklar (ör: hipopitüitarizm, diabetes insipidus)</li> <li>Baş ağrısı</li> <li>Kognitif disfonksiyon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Görme bozukluğu</li> <li>Obstrüktif hidrosefali</li> <li>Baş ağrısı</li> <li>Kognitif disfonksiyon</li> </ul>
<b>Genel görüntüleme özellikleri</b>	Supra/intrasellar, multilobüle ve multikistik kitle	Çoğunlukla solid, genellikle suprasellar ve küresel görünümde kitle
<b>MR</b>	T1: Solid bölgeler hipo- ya da izointens, kistik bölgeler hiperintens. Kontrastla yoğun, heterojen boyanma T2: Hiperintens	T1: Hipointens. kistik bölge mevcutsa hipointens. Kontrastla orta, homojen boyanma T2: Hiperintens
<b>BT</b>	Solid bölgeler ve kist duvarı oluşumları, kalsifikasyonlar	Kalsifikasyon olmaksızın kontrast tutulumu

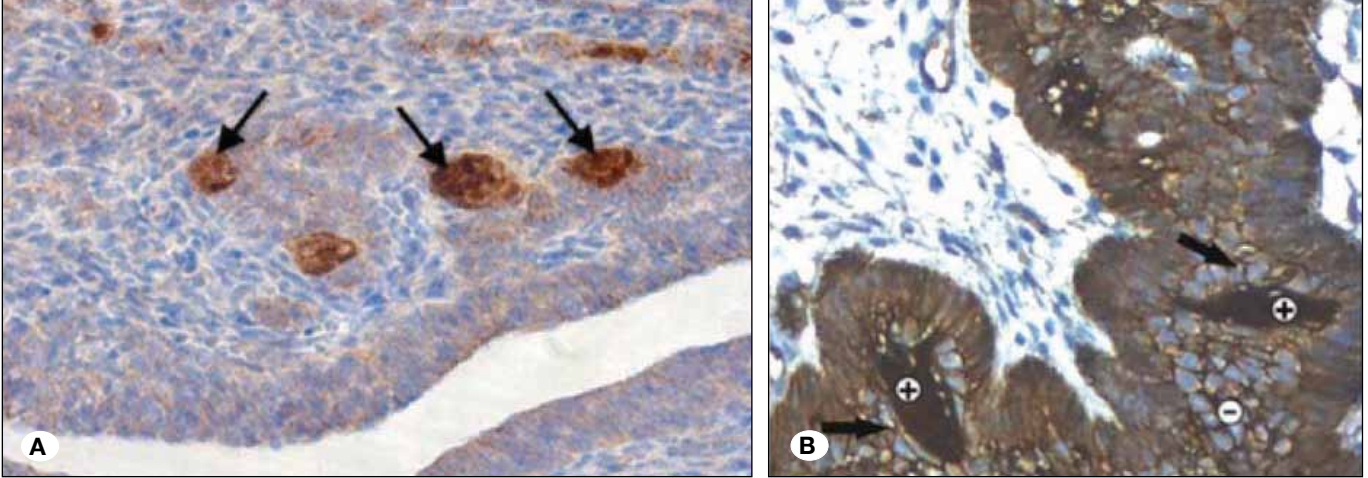
**Tablo II:** Kraniyofaringeomaların Histopatolojik Özellikleri

	<b>Adamantinomatöz Tip</b>	<b>Papiller Tip</b>
<b>Makroskopik özellikler</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sınırları</li> </ul>	Lobüler, keskin- düzensiz sınırlı, komşu dokulara yapışık, invaziv	Kapsüllü, solid, komşu dokulara yapışıklık yok
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kist</li> </ul>	Kist içeriği kolesterol kristallerden dolayı 'motor yağı' görünümündedir. Kist sıvısı kaçığı kimyasal menenjitte sonuçlanabilir.	Kistik ise içeriği temiz
<ul style="list-style-type: none"> <li>Kalsifikasyon</li> </ul>	Genellikle mevcut	Yok
<b>Histopatolojik özellikler</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Yapı</li> </ul>	İyi sınırlı, multikistik, beyin parankimi içine parmak benzeri çıkıntılar	Beyin parankiminden ayrı, kapsüllü, genellikle solid
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hücresel/stromal dizilim</li> </ul>	Periferik palizad biçiminde dizilmiş epitel Stellat retikulum içerisinde gevşek agregatlar halinde stellat hücreler Hayalet hücreler, yaş keratin içeren anükleer nodüller. Nükleer β-katenin ekspresyonu içeren epitel katlantıları	Skvamöz ve iyi diferansiye, non keratinize epitel Fibrovasküler çekirdek, stellat retikulum yok Epitelyal açılmalardan kaynaklanan psödopapiller görünüm, hayalet hücre ve yaş keratin yok, Nükleer β-katenin translokasyonu yok
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diğer</li> </ul>	Peritümöral beyin dokusunda piloid gliozis. Kan damarlarında obstrüksiyon Kronik iltihap, ksantogranümatöz reaksiyon, ara sıra ossifikasyon	Rathke kleft kistine benzeyen golbet- kirkikli hücreler. Arada küçük kollajen kıvrımları
<b>Moleküler ve patojenik özellikler</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wnt pathway</li> </ul>	S33, S37, S45 ve T41 de CTNNB1 mutasyonları	Bilinen mutasyon yok
<ul style="list-style-type: none"> <li>Odontojenik özellikler</li> </ul>	Enamelin, amelogenin ve amelisin salınımı	Odontojen belirteçler yok

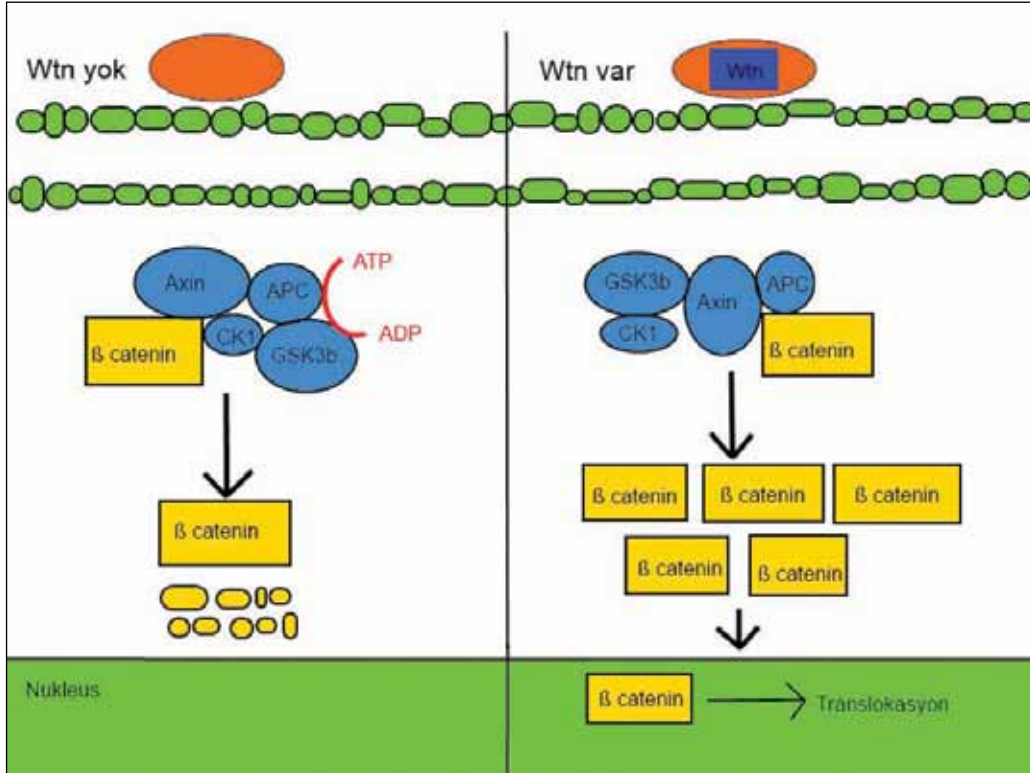
leküler bir ayırt edicidir (16). Normalde  $\beta$ -catenin'in sitoplazmik miktarı tümör süpressör adenomatöz polipozis koli (APC), Axin ve Axin2, glikojen sentetaz kinaz 3b (GSK3b) ve kazein kinaz 1 (CK1) içeren mültiprotein kompleksi ile düzenlenir.  $\beta$ -catenin bu mültiprotein kompleksine bağlanır, fosforile olur ve temizlenir (20). Sitoplazmik  $\beta$ -catenin'in regülasyonunda N-terminal fosforilasyon bölgeleri hayati önem taşır ve bu bölgeler  $\beta$ -catenin geninin (CTNNB1) ekson 3'ü tarafından kodlanır. Wnt sinyal yolu aktive olduğunda ise GSK3b inhibe olur, bu da  $\beta$ -catenin'in sitoplazmada birikmesi ve nükleer translo-

kasyonuna yol açar (18). Sitoplazma seviyesi regüle edilemeyen ve anormal biriken  $\beta$ -catenin karsinogeneze sonuçlanan süreci başlatmış olur (Şekil 4). Normal işleyen WNT/ $\beta$ -catenin kaskadı hipofiz bezinin morfogenezinde ve farklılaşmasında gereklidir, fakat kaskadın aşırı aktivasyonu adamantinomatöz kraniofaringeoma oluşumunda rol oynar (15).

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) kaskadı, epitelial menşeli çeşitli tümörlerde önemli bir terapötik hedef olarak tanımlanmıştır (16). Bu kaskad kraniofaringeomalarda da hem direkt olarak 'Wnt signaling pathway' aktivasyonuna



**Şekil 3:** **A)** İmmünohistokimya yöntemiyle spesifik anti- $\beta$ -catenin antikorunu kullanarak  $\beta$ -catenin içeren hücre kümeleri ve  $\beta$ -catenin nükleo-sitoplazmik birikimi (15). **B)** Lazer mikrodiseksiyon yöntemi kullanılarak  $\beta$ -catenin birikimi olan (+) ve olmayan (-) tümör hücrelerinin görüntülenmesi (9).



**Şekil 4:**  $\beta$ -catenin'in sitoplazmada mültiprotein kompleksine bağlanır, fosforile olur ve temizlenir, Wnt sinyal yolu aktive olduğunda ise  $\beta$ -catenin sitoplazmada birikir, nükleusa geçerek DNA translokasyonuna neden olur.

Tablo III: Adamantinomatöz ve Papiller Kraniyofaringeomalarnın Genetik Farklılıkları

	Adamantinomatöz Tip	Papiller Tip
<b>β-catenin</b>	Aktive	Deaktive
<b>β-catenin lokalizasyonu</b>	Nükleus, sitoplazma	Hücre membranı
<b>Moleküler marker</b>	CTNNB1	BRAF
<b>Kodlanan alan</b>	Ekson 3	Ekson 15
<b>Kaskad-mutasyona uğrayan gen</b>	Wnt- CTNNB1; EGFR- EGFR geni; HH- Gli1, Ptch1	MAP kinase/ERK signaling - BRAFV600E

yol açarak β-catenin birikimine neden olmakta, hem de adamantinomatöz tümöral hücrelerin göç etmesinde önemli rol oynamaktadır (8,12,14,22). Adamantinomatöz tümör hücrelerinin beyin invazyon zonunda yüksek miktarda fosforile olarak aktive olmuş halde EGRF-P bulunmaktadır. Bu tümöral hücre göçünde EGRF kaskadının tetikleyici unsur olduğu görüşünü açıklamaktadır (14,22).

HH kaskatı normalde çeşitli organların gelişimi ve yetişkinlerde kök hücrelerin (stem cell) onarımında önemli rol oynar (16). Aşırı aktive olmuş HH kaskatı hem mutasyon yoluyla (ligand bağımsız) hem de ligand bağımlı (otokrin, parakrin yolla) olarak insanlarda kanser gelişimine yol açmaktadır. Mutasyon yoluyla Gli1 (Glioma-associated oncogene 1) ve Ptch1 (Patched 1) genlerinde translokasyona yol açarak medulloblastoma, rabdomiyosarkoma, basal cell karsinoma ve kraniyofaringeoma gibi tümöral oluşumların bir arada görüldüğü "Gorlin sendromu"na neden olabilir (2,17). Ligand bağımlı yolla ise stromaya salgılanan hormonlarla tümör büyümesi, infiltrasyonu ve anjiyogenezisine olanak sağlar (21).

### Papiller Kraniyofaringeoma

Cerrahi olarak çıkarılan dokunun her zaman patolojik tanı için yeterli olmaması, mikst histolojik paterne sahip tümöral oluşumlar gibi nedenlerle kraniyofaringeomalarnın histolojik sub-tiplerinin belirlenmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Bu aşamada genetik ve moleküler çalışmalar devreye girmektedir. Ayrıca anti-tümör terapötik ajanların geliştirilmesinde genetik alt yapı oldukça önemlidir. Adamantinomatöz kraniyofaringeomalarda geniş hasta serilerinde ve in-vitro çalışmalarda genetik özellikler iyi belirlenmiş olsa da papiller kraniyofaringeomalara için genetik bilgi yok denecek kadar azdır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla papiller kraniyofaringeomalara için genetik ve moleküler yatkinlik ortaya konmaya başlanmıştır (3,10).

Adamantinomatöz tip için CTNNB1 gen mutasyonu ve nükleer β-catenin birikimi ne kadar anlamlı ise son zamanlarda yapılan çalışmalarda papiller tip için de yeni genetik belirteç (marker) ve patognomik özellikler keşfedilmiştir. Yeni bulunan bu genetik marker BRAF V600E gen mutasyonudur. Adamantinomatöz tipte CTNNB1 gen mutasyonu %92-96 sıklıkla görülmekteyken papiller tipte BRAF V600E gen mutasyonu sıklığı %95-100 oranında bulunmuştur (3). Ayrıca adamantinomatöz tipin aksine papiller tipte β-catenin'in hücre membranında ve deaktive şekilde bulunduğu immünohistokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir (Tablo III) (3,10).

### ■ KAYNAKLAR

1. Andoniadou CL, Gaston-Massuet C, Reddy R, Schneider RP, Blasco MA, Le Tissier P, Jacques TS, Pevny LH, Dattani MT, Martinez-Barbera JP: Identification of novel pathways involved in the pathogenesis of human adamantinomatous craniopharyngioma. *Acta Neuropathol* 124: 259–271, 2012
2. Bijlsma MF, Roelink H: Non-cell-autonomous signaling by Shh in tumors: Challenges and opportunities for therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets* 14: 693–702, 2010
3. Brastianos PK, Shankar GM, Gill CM, Taylor-Weiner A, Nayyar N, Panka DJ, Sullivan RJ, Frederick DT, Abedalthagafi M, Jones PS, Dunn IF, Nahed BV, Romero JM, Louis DN, Getz G, Cahill DP, Santagata S, Curry WT Jr, Barker FG 2nd: Dramatic response of BRAF V600E mutant papillary craniopharyngioma to targeted therapy. *J Natl Cancer Inst* 108(2):pii: djv310, 2015
4. Buslei R, Nolde M, Hofmann B, Meissner S, Eyupoglu IY, Siebzehnrbil F: Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. *Acta Neuropathol (Berl)* 109:589–597, 2005
5. Gaston-Massuet C, Andoniadou CL, Signore M, Jayakody SA, Charolidi N, Kyeyune R, Vernay B, Jacques TS, Taketo MM, Le Tissier P, Dattani MT, Martinez-Barbera JP: Increased Wingless (Wnt) signaling in pituitary progenitor/stem cells gives rise to pituitary tumors in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(28): 11482–11487, 2011
6. Gump JM, Donson AM, Birks DK, Amani VM, Rao KK, Griesinger AM, Kleinschmidt-DeMasters BK, Johnston JM, Anderson RC, Rosenfeld A, Handler M, Gore L, Foreman N, Hankinson TC: Identification of targets for rational pharmacological therapy in childhood craniopharyngioma. *Acta Neuropathol Commun* 3:30, 2015
7. Hofmann BM, Kreutzer J, Saeger W, Buchfelder M, Blumcke I, Fahlbusch R, Buslei R: Nuclear beta-catenin accumulation as reliable marker for the differentiation between cystic craniopharyngiomas and Rathke cleft cysts: A clinicopathologic approach. *Am J Surg Pathol* 30:1595–1603, 2006
8. Holsken A, Gebhardt M, Buchfelder M, Fahlbusch R, Blumcke I, Buslei R: EGFR signaling regulates tumor cell migration in craniopharyngiomas. *Clin Cancer Res* 17:4367–4377, 2011
9. Holsken A, Kreutzer J, Hofmann BM, Hans V, Opiel F, Buchfelder M, Fahlbusch R, Blumcke I, Buslei R: Target gene activation of the Wnt signaling pathway in nuclear beta-catenin accumulating cells of adamantinomatous craniopharyngiomas. *Brain Pathol* 19: 357-364, 2009

10. Hölsken A, Sill M, Merkle J, Schweizer L, Buchfelder M, Flitsch J, Fahlbusch R, Metzler M, Kool M, Pfister SM, Deimlin AV, Capper D, Jones DTW, Buslei R: Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles. *Acta Neuropathol Commun* 4:20, 2016
11. Karavitaki N, Wass JA: Non-adenomatous pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23(5):651–665, 2009
12. Lee CH, Hung HW, Hung PH, Shieh YS: Epidermal growth factor receptor regulates beta-catenin location, stability, and transcriptional activity in oral cancer. *Mol Cancer* 9:64, 2010
13. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114:97–109, 2007
14. Lu Z, Ghosh S, Wang Z, Hunter T: Downregulation of caveolin-1 function by EGF leads to the loss of E-cadherin, increased transcriptional activity of beta-catenin, and enhanced tumor cell invasion. *Cancer Cell* 4:499–515, 2003
15. Martinez-Barbera JP: Molecular and cellular pathogenesis of adamantinomatous craniopharyngioma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 41:721–732, 2015
16. Martinez-Barbera JP, Buslei R: Adamantinomatous craniopharyngioma: Pathology, molecular genetics and mouse models. *J Pediatr Endocr Met* 28(1-2):7–17, 2015
17. Musani V, Gorry P, Basta-Juzbasic A, Stipic T, Miklic P, Levanat S: Mutation in exon 7 of PTCH deregulates SHH/PTCH/SMO signaling: Possible linkage to WNT. *Int J Mol Med* 17:755–759, 2006
18. Ohazama A, Tucker A, Sharpe PT: Organized tooth-specific cellular differentiation stimulated by BMP4. *J Dent Res* 84: 603–606, 2005
19. Prabhu VC, Brown HG: The pathogenesis of craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst* 21(8–9):622–627, 2005
20. Rubinfeld B, Albert I, Porfiri E, Fiol C, Munemitsu S, Polakis P: Binding of GSK3beta to the APC-beta-catenin complex and regulation of complex assembly. *Science* 272:1023–1026, 1996
21. Theunissen JW, de Sauvage FJ: Paracrine Hedgehog signaling in cancer. *Cancer Res* 69:6007–6010, 2009
22. Yu WH, Woessner JF Jr, McNeish JD, Stamenkovic I: CD44 anchors the assembly of matrilysin/MMP-7 with heparin-binding epidermal growth factor precursor and ErbB4 and regulates female reproductive organ remodeling. *Genes Dev* 16:307–323, 2002