



Derleme

Gliomalarındaki Moleküler ve Genetik Değişiklikler

Molecular and Genetic Changes in Gliomas

Hasan Çağlar UĞUR, Eyüp BAYATLI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma adresi: Hasan Çağlar UĞUR ✉ hasanugur2001@hotmail.com

ÖZ

Nöro-onkoloji alanındaki moleküler ve genetik çalışmalar onkogenез ve tümörlerin progresyonu ile ilgili yeni bakış açılarının kazanılmasını sağlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) santral sinir sistemi tümörlerine yönelik sınıflandırmayı 2016 yılında değiştirerek entegre, çok-katmanlı bir tanı modeli önermiş ve klasik histopatolojik niteliklere moleküler belirteçleri entegre etmiştir. Böylece söz konusu diagnostik, prognostik ve prediktif moleküler belirteçler glioma sınıflaması ve tedavi yanıtının belirlenmesinin yanında bireysel tedavilerin de önünü açmıştır. Çoklu belirtece yönelik paralel, hızlı ve sağlıklı testlerin kabul edilebilir bir maliyetle pratik kullanıma sunulmasına ihtiyaç vardır. Yazıda moleküler genetik belirteç-glioma ilişkileri ve bu alana yönelik yeni yaklaşımlar güncel literatür ışığında özet halinde derlenmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Belirteç, Genetik, Glioma, Moleküler, Temozolomid

ABSTRACT

Molecular and genetic research in Neuro-oncology has provided new perspectives on the oncogenesis and progression of central nervous system tumors. The World Health Organization (WHO) classification for central nervous system tumors was changed in 2016 to develop an integrated, multi-layer diagnostic model and to integrate molecular markers into the classical histopathological features. These molecular markers have helped classify glioma cases and determine the response to the treatment as well as paving the way for individual treatments. Having parallel, fast, and reliable tests with multiple indicator focuses available at an acceptable cost is desirable. In this paper, the correlation of molecular genetic markers with gliomas and new approaches to this field is discussed with a recent literature review.

KEYWORDS: Genetic, Glioma, Marker, Molecular, Temozolomide

■ GİRİŞ

Gliomalar en yaygın santral sinir sistemi (SSS) tümörleri olup Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000'de 6,6 oranında görülmektedir (34). Bu tümörler tüm primer SSS tümörlerinin %27'sini oluştururken primer SSS malign tümörlerinin de %80'ini oluşturur. Tüm gliomaların %70'i astrositomlardan oluşurken bunların en yaygın olanı Glioblastoma (GBM)'dir (34).

Nöro-onkoloji alanındaki en önemli gelişmelerden biri GBM'in kanser genom atlasının (TCGA) ilk çalışması için model olarak

seçilmesidir (8). Moleküler ve genetik çalışmalar onkogenез ve tümörlerin progresyonu ile ilgili yeni bakış açılarının kazanılmasını sağlamıştır. Genom destekli moleküler çalışmalar farklı gliomalarla ilgili karakteristik genetik ve epigenetik profilleri ortaya koymuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) santral sinir sistemi tümörlerine yönelik sınıflamayı 2016 yılında değiştirerek entegre, çok-katmanlı bir tanı modeli önermiş ve klasik histopatolojik niteliklere moleküler belirteçleri entegre etmiştir (28). Böylece söz konusu moleküler belirteçler glioma sınıflaması ve tedavi yanıtının belirlenmesinin yanında bireysel tedavilerin de önünü açmıştır.

Bu yazıda moleküler genetik belirteç-glioma ilişkileri ve bu alana yönelik yeni yaklaşımlar güncel literatür ışığında özet halinde derlenmiştir.

Glioma Biyo-Belirteçleri

WHO 2016 sınıflaması IDH mutasyonu, 1p/19q kodelesyonu, H3-K27M mutasyonu ve C11orf95-RELA füzyonunu belirli glioma türlerini tanımlamaya yönelik tanı koyucu belirteçler olarak önermiştir. ATRX, TERT ve BRAF gibi diğer biyo-belirteçlerin de ek bilgi sağlayabileceği savunulmuştur (29). Moleküler çalışmanın yapılamadığı ya da yetersiz olduğu durumlarda tanının sadece histopatolojiye dayandırıldığını ifade etmeye yönelik NOS (not otherwise specified) terimi önerilmiştir (28,29).

Erişkin Gliomalarında Moleküler Genetik

WHO sınıflamasının en önemli değişikliklerinden birisi farklı glioma türlerinin İzositrat dehidrogenaz 1 veya 2 (IDH 1-2) mutasyon durumuna göre sınıflandırılmasıdır. Söz konusu mutasyonun farklı biyolojik ve klinik davranış gösteren gliomaların ayırımında kullanılabileceği bildirilmiştir (50). Mutant IDH proteinleri edindikleri neomorfik enzimatik aktivite ile α -Ketoglutarat (α -KG)'in D-2-hidroksiglutarat'a çevrimini sağlarlar; böylece α -KG bağımlı deoksijenazlar inhibe edilmiş olur. Bu inhibisyon atipik DNA ve histon metilasyonuna neden olarak geniş çaplı CpG ada hipermetilasyonuna yani "Glioma CpG-ada metilatör fenotip; G-CIMP"e neden olur. Turcan ve ark. IDH mutasyonlarının glioma olgularında yaygın DNA metilasyonuna yol açtığını bunun da iyileşmiş sağkalım ile bağlantılı olduğunu saptamışlardır. IDH-mutant olup DNA hipermetilasyonu göstermeyen çok küçük bir popülasyon kötü sağkalım ile seyrederek (44). Öte yandan söz konusu mutasyon sonucunda oluşan 2-Hidroksiglutarat ürününün ciddi epigenetik değişikliklere yol açabileceği ve onkogeneze katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (44).

Rutin IDH testi genellikle immün boyama yöntemleri ile değerlendirilir ve %90 hastada mutasyonu saptamaya yardımcı olur. Ancak immün negatif tümörlerde DNA sekans analizi gibi ek moleküler testler gerekebilir (28,29).

Diffüz Astrositik ve Oligodendroglial Tümörler

Bu gruptaki temel öğeleri IDH-mutant astrositik gliomalar (WHO derece II-IV), IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonu olan oligodendroglial (WHO derece II-III) tümörler, IDH-wild tip glioblastomalar (WHO derece IV) ve yeni tanımlanmış histon H3 K27M mutant diffüz orta hat gliomaları (WHO derece IV) oluşturur. IDH-wild tip diffüz (WHO derece II) ve anaplastik astrositomaların (WHO derece III) provizyonel kategoriler olduğu, kötü prognozla ilişkili olabileceği ve kısmen IDH-wild tip GBM genetiği taşıdığı saptanmıştır (38,54). İlginç olarak IDH-wild tip diffüz astrositomaların bir kısmı pilositik astrositomalar ile ortak moleküler özellikler taşır ve daha iyi seyir gösterirler (9). Bu nedenle söz konusu patolojilerle takip edilen hastalarda TERT-promoter mutasyonu, EGFR amplifikasyonu, Kromozom 10 kaybı veya Kromozom 7 kazanımı ve KIAA11549-BRAF füzyonu gibi ek moleküler araştırmaların yapılması gerekli olabilir (30).

IDH-mutant Astrositik Gliomalar

IDH mutasyonları bu tümörlerin oluşumu sırasında ortaya çıkan en erken genetik değişiklikler arasında olup ancak fare deneylerinde bunun tümörögenезis için tek başına yeterli olmadığı gösterilmiştir (40). Bunun için ek olarak TP53 ve ATRX mutasyonlarına; bir diğer deyişle çoklu genetik "vuruş"a gereksinim vardır (7,43). ATRX mutasyonları kromatin remodeling ve telomer uzunluğunun regülasyonunda önemli rolü olan regülatör ATRX'in nükleer ekspresyonunda kayba neden olur. Diffüz-Anaplastik astrositoma transformasyonunda 9p21 delesyonu, CDKN2A-CDKN2B ve 19q delesyonu gibi birçok genetik süreç etkilidir (30).

IDH mutasyonları Derece II ve III astrositomaların, oligodendroglialomaların ve sekonder GBM'lerin %70-80'inde bulunur. Bu mutasyonlara primer GBM'lerde neredeyse hiç rastlanmaz. IDH mutasyonları p53 mutasyonu veya 1p/19q kodelesyonu kapsamında gerçekleşir. Bu gruplarda EGFR mutasyonu veya amplifikasyonu oldukça nadirdir (56).

IDH mutasyonunun glioma patogenezindeki rolü tam anlaşılabilmiş değildir. Ancak bu mutasyonların global hipermetilasyon gibi epigenetik değişikliklere yol açtığı böylece histon ve DNA demetilasyonunda inhibisyona neden olduğu düşünülmüştür (19,22). İlginç olarak IDH-Wild tip olarak saptanan düşük dereceli gliomaların GBM gibi seyir gösterebileceği bildirilmiş ve bunlar bazı yazarlarca PreGBM veya GBM-benzer olarak nitelendirilmiştir (17).

IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu Oligodendroglial Tümörler

Oligodendroglialomalar genetik olarak IDH mutasyonu ve tam-kol Kromozom 1p ve 19q delesyonunun birlikte var olması durumu olarak tanımlanır (20). TERT promoter mutasyonu (telomeraz revers transkriptaz uygunsuz ekspresyonu) hastaların >%95'inde; C/C mutasyonu (transkripsiyonel represör protein inaktivasyonu) ise hastaların 2/3'ünde görülür (3). FUBP1 (MYC ekspresyonu regülasyonu) mutasyonları ise hastaların 1/3'ünde saptanır. Genetik 9p21 delesyonu, transkripsiyon faktör 12 mutasyonu ve MYC sinyal aktivasyonu ile ilgili genetik değişiklikler agresif seyir ile ilişkili bulunmuştur (26).

Oligoastroitik Gliomalar

WHO 2016 sınıflaması ayrı bir genetik profil sergilemeyen Oligoastroitomaların ayrı bir antite olarak değerlendirilmesinden vazgeçmiş; onları astrositik veya oligodendroglial genotiplere ayırmıştır. Bu nedenle IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonunun araştırılması gerekli görülmüştür (28).

IDH-Mutant Glioblastoma

Tüm glioblastoma olgularının <%10'unu oluşturur ve daha çok genç popülasyonda görülür (28). Neredeyse tüm sekonder glioblastomaları içerir. Moleküler profilleri IDH-mutant astrositomalara benzerdir (TP53, ATRX mutasyonları ve G-CIMP fenotipi) (1). Bu grupta tanı anı genç yaş, yüksek oran MGMT-promoter metilasyonu ve henüz bilinmeyen bazı faktörlerin etkisi ile IDH-Wild tipe göre daha iyi klinik seyir ve uzun sağkalım görülür (1,50).

IDH-Wild Tip Glioblastomalar

IDH-Wild Tip Glioblastomalar her yaşta ortaya çıkabilmekte birlikte daha çok >50 yaş üstü hastalarda, “primer glioblastoma” olarak görülürler (28). Elli beş yaş ve üstü, orta hat dışı lokalizasyonda de novo saptanan ve IDH1 R132H boyaması negatif olan glioblastomalar IDH-Wild tip olarak kabul edilebilir.

Bir GBM olgusunda IDH mutasyonunun saptanması yaş ile ters ilişkilidir. Bir başka deyişle, 54 yaşın üzerindeki bir hastada IDH mutasyonunun saptanma oranı <%1’dir. Bu nedenle yaşlı hastalarda sekanslama yapmanın gereği yoktur (11). Bu yaşın altında veya düşük dereceli glial tümör öyküsü olan hastalarda IDH mutasyonlarının dışlanması gereklidir. Erişkinlerde IDH-Wild tip Glioblastomalar kromozom 7 kazanımı, monozomi 10, PTEN delesyonu gibi birçok genetik durum ile ilişkilidirler. Ayrıca bu grupta EGFR, CDK4-6, MET gen ve MDM2-4 gibi birçok gen amplifikasyonu saptanmıştır (1). EGFR amplifikasyonu hastaların %40’ında saptanabilir durumda olup, bu durum EGFR varyant III’ün ekspresyonuna neden olur (1). BRAF da özellikle IDH-Wild tip epiteloïd glioblastoma olgularının %50’sinde saptanabilen mutasyondur.

Erişkin Glioblastoma Olgularında Moleküler Altgruplar

Son yapılan moleküler çalışmalar ve mRNA-ekspresyonu analizleri glioblastomaları pronöral, nöral, klasik ve mezenşimal olmak üzere 4 farklı alt türe ayırmıştır (47). Ancak bunlara yönelik moleküler belirteçlerin aynı tümör içinde farklılık gösterebilir ve tedavinin kendisi gibi dış uyarılardan etkilenebilir oluşu klinik kullanımlarını sınırlandırmıştır (36). Mezenşimal grup radyorezistan ve kötü sağkalım ile ilişkili saptanırken pronöral grubun antianjiyogenik tedaviden fayda görebileceği bildirilmiştir (39). Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Sınırlı Büyüyen Gliomalar

Pilositik Astrositomalar (WHO Derece I)

Sınırlı büyüyen gliomalar arasında en sık olanıdır. MAPK sinyal aktivasyonu, BRAF ve Kromozom 7q KIAA1549 geni füzyonu sık görülen genetik değişimlerdir, ancak türlü genetik değişkenlere rastlamak da mümkündür (25). MAPK-yolağı dışındaki mutasyonların görülmemesi Pilositik astrositmayı “tek-yolaklı hastalık” haline getirir (25). Pilomiksoïd astrositoma nadir görülen bir varyant olup daha yüksek oranda lokal rekürrens ve serebrospinal yayılım ile ilişkilidir (28).

Pleomorfik Ksantoastrositoma

Bu grup BRAF mutasyonu ile ilişkili olup CDKN2A ve p16 kaybı ile birliktelik gösterir (41). Derece II’den III’e olabilecek transformasyonun veya Epiteloïd Glioblastoma’ya dönüşümün moleküler temeli yeterince aydınlatılmamıştır.

Subepandimal Dev Hücreli Astrositoma

WHO Derece I olan bu tümörler tüberoskleroz kompleksi ile ilişkilidir. Burada mTOR-sinyal yolağında aktivasyona yol açan TSC1 veya TSC2 ekspresyonunda kayıp rol oynar (10).

İyi Diferansiye Diffüz Gliomalar

Bu grup WHO 2016 sınıflandırılmasında farklı bir varyant olarak ayrılmamıştır (28). Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda diffüz gliomalar IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu içermezler. Bazı alt grupları FGFR1 değişiklikleri, MYB / MYBL gen değişiklikleri veya BRAF bozuklukları içerirler (59). Prognoz genel olarak iyi ve malign progresyon nadirdir.

Malign Gliomalar ve Glioblastomalar

H3-K27M mutant diffüz gliomalar tipik olarak talamus, beyin sapı veya spinal korda lokalize WHO derece IV tümörlerdir (28). Bu grup çocuklarda diffüz intrinsek pontin gliomaların (DIPG) %70’inden fazlasını oluşturur. Temel genetik özellik Histon H3 kodlayan H3F3A veya HIST1H3B/C genlerinde K27M mutasyonudur (55). DIPG’lerin %20’si Aktivin reseptör 1 gen mutasyonu taşırken FGFR1 değişiklikleri daha çok talamik tümörler ile ilgilidir. Hemisferik malign gliomalar çocuklarda farklı moleküler alt gruplar oluşturur.

Epandimal Tümörlerin Moleküler Genetiği

Supratentorial epandimomların 2/3’ünden fazlası NF-kB ile ilgili RELA-füzyon-pozitif olup kötü prognozla seyrederek (28). Daha az rastlanan ve YES-ilişkili protein 1 genetiği olan tümörlerde ise prognoz daha iyidir (35). Posterior Fossa epandimomlarında genomik olarak stabil olan PF-A grubunda epigenetik mekanizmaların rol oynadığı var sayılan bir kötü seyir görülürken; genetik olarak anstabil olan PF-B grubunda klinik daha az agresiftir (35).

P53 Yolağı

P53 en iyi bilinen tümör baskılayıcı proteinlerden olup birçok kanser türüyle ilişkisi bilinmektedir. Glioblastomaların %78’inde p53 yolağında mutasyon olduğu saptanmıştır (31). Düşük dereceli gliomalarda ise daha yüksek dereceye progresyonda rol oynadığı bildirilmiştir. Primer GBM’de PTEN mutasyonları ve EGFR amplifikasyonu/kaybı sık iken; sekonder GBM’lerde p53 gen mutasyonu yaygındır.

Fosfoinositid 3-Kinaz (PI3K) Yolağı

Bu yolak genellikle büyüme faktörü reseptörleri ile aktive olur. Neredeyse tüm GBM’lerde bu yolakta artmış aktivite saptanırken, %15’inde de direkt PI3K mutasyonu bulunur. Fosfat ve Tensin Homolog (PTEN) bu yolağın negatif regülatörü olup prognostik belirteç olarak kullanılabilirliği tartışmalıdır (33).

Retinoblastoma (Rb) Yolağı

Rb, hücre döngüsünde negatif rol alan bir regülatördür. Rb lokusu GBM’lerin sadece %20’sinde mutant iken p16INK4a inaktivasyonu veya CDK4 aktivasyonu oldukça yaygındır. Ayrıca Rb geninin promotör metilasyonu sekonder GBM olgularında primer olanlara göre %43 daha sıktır. Düşük dereceli astrositomalarda saptanmayan bu durum takip süresince malign progresyon lehine bir ipucu teşkil edebilir (27).

Ras/Raf/MAPK Yolağı

Özellikle pronöral GBM olgularında Platelet Derived Growth

Factor Receptor alpha (PDGFRa) amplifikasyonu oldukça sıktır (8). Bu reseptör Ras/Raf/MAPK yolunu aktive eder. Bu yol ayrıca EGFR üzerinden de aktive edilir. Böylece hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozis süreçleri etkilenir.

Glioma Kök Hücre Belirteçleri

Yüksek dereceli gliomalarındaki rekürrens ve dolayısıyla düşük sağ kalım nedenlerine yönelik öne sürülen teorilerden bir tanesi radyoterapi ve kemoterapiye dirençli olduğu düşünülen glioma kök hücrelerinin (GSC) varlığıdır (2). Bu nedenle bunların tanımlanması ve tedavi hedefleri arasında bulundurulması oldukça önemli bir konum almıştır.

CD133 (AC133). PROM1 geni tarafından kodlanan membrana bağlı bir glikoprotein olup insan nöral kök hücre belirteçidir. CD133+ hücreler kötü sağkalım ile ilişkili bulunurken PROM1 mRNA miktarının GBM'i düşük dereceli tümörlerden ayırdığı bildirilmiştir. Ayrıca radyoterapi ve kemoterapi sonrası yineleyen GBM olgularında daha yüksek oranda CD133+ varlığı saptanmıştır. Yine de söz konusu belirtecin güvenilirliği tartışmalıdır (23).

CD15 (Stage-specific embryonic antigen-1 (SSEA-1) veya LeX). Bir antijenik epitop olup CD133-/CD15+ olan hücrelerin in-vivo ortamda GBM oluşturması ile aday bir moleküler belirteç olarak araştırılmıştır. Sonraki bazı çalışmalar CD15+ ve CD15- hücreler arasında tümör oluşturmaya dair farklılık olmadığını bildirmişlerdir (14).

A2B5. Oligodendrosit öncü hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir glikolipiddir. A2B5'in kötü prognoz belirteci ve düşük dereceli A2B5+ tümörlerin daha yüksek rekürrens oranına sahip olduğu bilinmektedir (57).

Nestin. Nöral öncü hücrelerde ve reaktif astrositlerde bulunan bir proteindir. Çoğu GBM olgusunda bulunur ve GBM farklılaşması Nestin'de down regülasyona neden olur. Nestin'in güvenilir bir belirteç olduğuyla ilgili olumlu ve olumsuz farklı görüşler bildirilmiştir (58).

Glioma kök hücrelerinin teknik olarak tanımlanmasının zorluğu ve moleküler belirteçlerinin in-vivo tespiti izin vermemesi fonksiyonel belirteçlerin kullanımını gündeme getirmiştir. ALDH1, düşük proteozom aktivitelerinin yanı sıra ATP-binding cassette taşıyıcıları bu açıdan değerlendirilen fonksiyonel belirteçler olmuştur.

Prediktif Moleküler Belirteçler

Cerrahi sonrası tedaviyi yönlendirebilecek anlamlı prediktif biyo-belirteçlerin sayısı giderek artmaktadır (48). Buna en iyi örnek, özellikle IDH-Wild tip glioma tanılı yaşlı popülasyonda alkilleyici kemoterapötiklerden fayda görmeyi öngören MGMT-promoter metilasyonunun varlığıdır (51). Ayrıca anaplastik glioma çalışmasında 1p/19q kodelesyonunun radyoterapi ve kemoterapi (Prokarbazin, Lomustin ve Vinkristin) kombinasyonundan fayda görmeye yönelik prediktif belirteç olduğu bildirilmiştir (6).

MGMT-Promoter Metilasyonu

DNA-alkilleyici ajan olan Temozolomid (TMZ), glioblastoma tedavisinde kullanılan standart ilaç olma durumunu

korumaktadır. MGMT (6-O-Metilguanin-DNA Metiltransferaz) ekspresyonu düşük veya olmayan tümör hücrelerinin TMZ'ye daha duyarlı olduğu bilinmektedir (53). IDH-Wild tip glioblastomaların yaklaşık %40'ı, düşük dereceli IDH-mutant gliomaların ise %80'i hipermetile MGMT (MGMT-Promoter Metilasyonu) profiline sahip olup daha iyi TMZ yanıtı ve daha uzun sağkalım ile ilişkilidir (12). Altmışbeş yaş üstü GBM hastalarının bulunduğu Faz III çalışmasında MGMT-Promoter Metilasyonunun prediktif olduğu ve radyoterapi veya TMZ tercihinde tedaviyi yönlendirici olduğu bildirilmiştir (51). Ancak bu prediktif rol IDH-Wild tip gliomaları ile sınırlı olabilir. MGMT-Promoter Metilasyonu IDH-mutant ve G-CIMP pozitif gliomaların çoğunda mevcut olup iyi prognoza işaret etmesine rağmen TMZ veya radyoterapi seçimini yönlendirmede etkili olmadığı bildirilmiştir (52).

MGMT-Promoter Metilasyonu barındıran tümörlerde ikincil TMZ direnci gelişebilir. Ayrıca TMZ kemoterapisi RB1 ve mTOR yolları üzerinden hipermutasyon durumunu indükleyerek malign transformasyona da katkı sağlayabilir (24). TMZ'in indüklediği yanlış eşleşme (mismatch) tamir ve diğer tümör supresor genlerdeki yeni mutasyonların TMZ direncine katkı sağladığı ve mutant hücrelerin kontrol noktalarını bypass ettiği böylece hayatta kalmaya devam ettiği saptanmıştır (5,24). DNA yanlış eşleşme tamir proteinlerini kodlayan genlerdeki defektlerin hipermutasyon durumundan sorumlu olabileceği ve böylece terapi ilişkili malign progresyon riski altında olan hastaların tespitinde kullanılabileceği bildirilmiştir (46).

MGMT-Promoter metilasyonu ile ilgili olarak tanıya yönelik moleküler testlerin güvenilirliği metilasyon profilinin heterojen oluşu, "pozitif" eşik değer belirsizliği ve non-standardize tanı yöntemleri nedeniyle tartışmalıdır (30,53).

Yeni Prediktif Biyo-Belirteçler

BRAF mutasyonu BRAF inhibitörlerinin glioma tedavisinde kullanılmasına yönelik umut vadeden olası prediktif belirteçlerdendir (37). Öte yandan EGFR hedefli tedaviler EGFR amplifikasyonu veya EGFRvIII pozitifliğine yönelik testlere gereksinim duyacaktır. Bir diğer potansiyel prediktif belirteç FGFR inhibitör terapiye aday olabilecek GBM hastalarını belirleyebilecek olan FGFR-TACC füzyonudur (16).

EGFR amplifikasyonunun prognostik açıdan anlamlı etkisinin olup olmadığı tartışmalı olup EGFR'yi hedef alan bugüne kadar yapılan deneysel çalışmalar başarısızlıkla sonuçlanmıştır (4,21,42,49). EGFR değerlendirilmesi genellikle Glioblastomayı düşük dereceli gliomalardan ayırmak için kullanılmaktadır.

■ TARTIŞMA

Farklı glioma türlerinin düşük insidanslı oluşu güçlü klinik araştırmaların yapılmasının önünde engel oluşturmuştur. Ulusal ve uluslararası çalışma ağlarının kurulması böyle bir kısıtlanmayı ortadan kaldırabileceği gibi veri kalitesini de artırabilir.

Histolojik sınıflama glioma tanısında uzun bir süre altın standart olarak kabul edilmiş ancak özellikle diffüz infiltratif glioma olgularında olmak üzere önemli ölçüde tetkik eden kişiye bağlı

değişkenler saptanmıştır (45). Coons ve ark.nın bir çalışmasında bir glioma olgusunu değerlendiren bağımsız nöropatologlar arasında tanıya yönelik uyumun %52 kadar düşük olabileceği raporlanmıştır (13). Ayrıca aynı histopatolojik tanı ile izlenen, yaş ve performansı farklı olsa da, hastalar arasında sağkalım sürelerinin önemli ölçüde farklılık gösterebilmesi tanıya yönelik ileri hipotezlerin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Söz konusu farklılıkların tümör biyolojisinden kaynaklanabileceği ve moleküler sınıflamanın histolojik olana göre klinik gidiş ile daha uyumlu olduğunu bildiren veriler raporlanmıştır.

Gliomalar moleküler profil bağlamında intratümöral heterojenite ile karakterize olup bu durum malign transformasyon ve terapi direnci ile ilişkili olabilir. Yine de glioma genetiğinde kat edilen önemli gelişmelere rağmen moleküler hedefli terapiler Faz III'de başarısızlığa uğramış; halen cerrahi, radyoterapi ve/veya kemoterapi temel tedavi metodolojisini oluşturmaktadır.

Moleküler ve genetik çalışmalar nöroonkoloji alanında immünoterapi yaklaşımlarını da gündeme taşımıştır. Gliomalar yüksek oranda immünojenik olarak kabul edilmezler. Tam tersine, gliomalar immüniteyi inhibe eden hücrelerin tümör mikroçevresine ve kan beyin bariyeri gibi yapılara infiltre olması sonucu daha çok immünosuprese olarak kabul edilirler (18,32). Bu baskılanmayı alt etmeye yönelik duyarlaştırıcı aşular, T Hücre inhibitör sinyallerini hedef alan immünomodülatör ilaçlar ve adaptif T hücre transferi gibi farklı stratejiler kullanılmıştır.

Güncel WHO sınıflaması çoğunlukla tümör dokusu değerlendirilmesi üzerine kuruludur. Ancak beyin omurilik sıvısı veya plazmadan elde edilebilecek "sıvı biyopsi" yaklaşımları da girişimsel olmayan tanı ve hastalık takibini olanaklı hale getirebilir (15).

Doğru hastanın doğru moleküler hedef tedavisi için seçimi oldukça önemlidir. Gliomagenezis ve onunla ilişkili başarısız olan molekül hedefli terapiler hipotez geliştirmeye yönelik çalışmaların yapılmasının gereğini vurgulamıştır. Ancak bunun için teknik olarak uygulanması zor; tedavi öncesi ve sonrası moleküler karşılaştırmanın yanı sıra tedaviye yanıt veren ve vermeyen dokuların da ayrımı ve karşılaştırması gereklidir.

■ SONUÇ

Moleküler ve genetik profil teknolojilerindeki gelişmeler gliomalarındaki genetik ve epigenetik değişikliklerin çalışmasını sağlamıştır. Detaylı tanıya yardımcı olabilecek yeni biyo-belirteçlerin tanımlanması kişiselleştirilmiş tedavilerin de yolunu açmıştır. Glioma seyirindeki moleküler süreçlerin bilinmesi patogenezis temelli farmakolojik tedavilerin ve inovatif immünoterapötik stratejilerin oluşmasını sağlamıştır.

Bahsi geçen her bir biyo-belirteç immünohistokimya, floresan in situ hibridizasyon (FISH), DNA sekanslama gibi yöntemlerle ölçülebilir. Ancak daha pratik ve kullanılabilir metodların geliştirilmesi elzemdir. Çoklu belirtece yönelik paralel, hızlı ve sağlıklı testlerin kabul edilebilir bir maliyetle kullanıma sunulması ihtiyacı vardır.

Nöroonkolojideki gelişmeler tümörogenezis sürecinde moleküler ve genetik faktörlerin rol aldığını ancak diyet, spor gibi günlük yaşam alışkanlıklarının da azımsanmayacak ölçüde

etkili olduğunu göstermiştir. Özellikle tümörogenezis-immünite ilişkisinin detaylandırılması hasta yönetimini temelden etkileyebilecek bir husustur. Hasta temelli özelleştirilmiş tedavi planlamalarının hedefine ulaşması ancak bu süreçte etkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi ile mümkün olacaktır.

■ KAYNAKLAR

1. Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, Reifenberger G, von Deimling A: Glioblastoma: Pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 129:829-848, 2015
2. Beier D, Schulz JB, Beier CP: Chemoresistance of glioblastoma cancer stem cells—much more complex than expected. *Mol Cancer* 10:128, 2011
3. Bettgowda C, Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Wood LD, Hruban RH, Rodriguez FJ, Cahill DP, McLendon R, Riggins G, Velculescu VE, Oba-Shinjo SM, Marie SK, Vogelstein B, Bigner D, Yan H, Papadopoulos N, Kinzler KW: Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science* 333:1453-1455, 2011
4. Bush NAO, Butowski N: The effect of molecular diagnostics on the treatment of glioma. *Curr Oncol Rep* 19:26, 2017
5. Cahill DP, Levine KK, Betensky RA, Codd PJ, Romany CA, Reavie LB, Batchelor TT, Futreal PA, Stratton MR, Curry WT, Iafate AJ, Louis DN: Loss of the mismatch repair protein MSH6 in human glioblastomas is associated with tumor progression during temozolomide treatment. *Clin Cancer Res* 13:2038-2045, 2007
6. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M: Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31:337-343, 2013
7. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, Rheinbay E, Miller CR, Vitucci M, Morozova O, Robertson AG, Noushmehr H, Laird PW, Cherniack AD, Akbani R, Huse JT, Ciriello G, Poisson LM, Barnholtz-Sloan JS, Berger MS, Brennan C, Colen RR, Colman H, Flanders AE, Giannini C, Grifford M, Iavarone A, Jain R, Joseph I, Kim J, Kasaian K, Mikkelsen T, Murray BA, O'Neill BP, Pachter L, Parsons DW, Sougnez C, Sulman EP, Vandenberg SR, Van Meir EG, von Deimling A, Zhang H, Crain D, Lau K, Mallery D, Morris S, Paulauskis J, Penny R, Shelton T, Sherman M, Yena P, Black A, Bowen J, Dicostanzo K, Gastier-Foster J, Leraas KM, Lichtenberg TM, Pierson CR, Ramirez NC, Taylor C, Weaver S, Wise L, Zmuda E, Davidsen T, Demchok JA, Eley G, Ferguson ML, Hutter CM, Mills Shaw KR, Ozenberger BA, Sheth M, Sofia HJ, Tarnuzzer R, Wang Z, Yang L, Zenklusen JC, Ayala B, Baboud J, Chudamani S, Jensen MA, Liu J, Pihl T, Raman R, Wan Y, Wu Y, Ally A, Auman JT, Balasundaram M, Balu S, Baylin SB, Beroukhim R, Bootwalla MS, Bowlby R, Bristow CA, Brooks D, Butterfield Y, Carlsen R, Carter S, Chin L, Chu A, Chuah E, Cibulskis K, Clarke A, Coetzee SG, Dhalla N, Fennell T, Fisher S, Gabriel S, Getz G, Gibbs R, Guin R, Hadjipanayis A, Hayes DN, Hinoue T, Hoadley K, Holt RA, Hoyle AP, Jefferys SR, Jones S, Jones CD, Kucherlapati R, Lai PH, Lander E, Lee S, Lichtenstein L, Ma Y, Maglinte DT, Mahadeshwar HS, Marra MA, Mayo M, Meng S, Meyerson ML, Mieczkowski PA, Moore RA, Mose LE, Mungall AJ, Pantazi A, Parfenov M, Park PJ, Parker JS, Perou

- CM, Protopopov A, Ren X, Roach J, Sabedot TS, Schein J, Schumacher SE, Seidman JG, Seth S, Shen H, Simons JV, Sipahimalani P, Soloway MG, Song X, Sun H, Tabak B, Tam A, Tan D, Tang J, Thiessen N, Triche T Jr, Van Den Berg DJ, Veluvolu U, Waring S, Weisenberger DJ, Wilkerson MD, Wong T, Wu J, Xi L, Xu AW, Yang L, Zack TI, Zhang J, Aksoy BA, Arachchi H, Benz C, Bernard B, Carlin D, Cho J, DiCara D, Frazer S, Fuller GN, Gao J, Gehlenborg N, Haussler D, Heiman DI, Iype L, Jacobsen A, Ju Z, Katzman S, Kim H, Knijnenburg T, Kreisberg RB, Lawrence MS, Lee W, Leinonen K, Lin P, Ling S, Liu W, Liu Y, Liu Y, Lu Y, Mills G, Ng S, Noble MS, Paull E, Rao A, Reynolds S, Saksena G, Sanborn Z, Sander C, Schultz N, Senbabaoglu Y, Shen R, Shmulevich I, Sinha R, Stuart J, Sumer SO, Sun Y, Tasman N, Taylor BS, Voet D, Weinhold N, Weinstein JN, Yang D, Yoshihara K, Zheng S, Zhang W, Zou L, Abel T, Sadeghi S, Cohen ML, Eschbacher J, Hattab EM, Raghunathan A, Schniederjan MJ, Aziz D, Barnett G, Barrett W, Bigner DD, Boice L, Brewer C, Calatuzzolo C, Campos B, Carlotti CG Jr, Chan TA, Cuppini L, Curley E, Cuzzubbo S, Devine K, DiMeco F, Duell R, Elder JB, Fehrenbach A, Finocchiaro G, Friedman W, Fulop J, Gardner J, Hermes B, Herold-Mende C, Jungk C, Kendler A, Lehman NL, Lipp E, Liu O, Mandt R, McGraw M, McLendon R, McPherson C, Neder L, Nguyen P, Noss A, Nunziata R, Ostrom QT, Palmer C, Perin A, Pollo B, Potapov A, Potapova O, Rathmell WK, Rotin D, Scarpaccia L, Schilero C, Senecal K, Shimmel K, Shurkhay V, Sifri S, Singh R, Sloan AE, Smolenski K, Staugaitis SM, Steele R, Thorne L, Tirapelli DP, Unterberg A, Vallurupalli M, Wang Y, Warnick R, Williams F, Wolinsky Y, Bell S, Rosenberg M, Stewart C, Huang F, Grimsby JL, Radenbaugh AJ, Zhang J: Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 372:2481-2498, 2015
8. Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 455(7216):1061-1068, 2008
 9. Ceccarelli M, Barthel FP, Malta TM, Sabedot TS, Salama SR, Murray BA, Morozova O, Newton Y, Radenbaugh A, Pagnotta SM, Anjum S, Wang J, Manyam G, Zoppoli P, Ling S, Rao AA, Grifford M, Cherniack AD, Zhang H, Poisson L, Carlotti CG Jr, Tirapelli DP, Rao A, Mikkelsen T, Lau CC, Yung WK, Rabadan R, Huse J, Brat DJ, Lehman NL, Barnholtz-Sloan JS, Zheng S, Hess K, Rao G, Meyerson M, Beroukhi R, Cooper L, Akbani R, Wrensch M, Haussler D, Aldape KD, Laird PW, Gutmann DH; TCGA Research Network, Nounmehr H, Iavarone A, Verhaak RG: Molecular Profiling Reveals Biologically Discrete Subsets and Pathways of Progression in Diffuse Glioma. *Cell* 164:550-63, 2016
 10. 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
 11. Chen L, Voronovich Z, Clark K, Hands I, Mannas J, Walsh M, Nikiforova MN, Durbin EB, Weiss H, Horbinski C: Predicting the likelihood of an isocitrate dehydrogenase 1 or 2 mutation in diagnoses of infiltrative glioma. *Neuro-Oncology* 16:1478-1483, 2014
 12. Cohen AL, Colman H: Glioma biology and molecular markers. *Cancer Treat Res* 163:15-30, 2015
 13. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK: Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer* 79:1381-1393, 1997
 14. Dahlrot RH, Hermansen SK, Hansen S, Kristensen BW: What is the clinical value of cancer stem cell markers in gliomas? *Int J Clin Exp Pathol* 6(3):334-348, 2013
 15. De Mattos-Arruda L, Mayor R, Ng CKY, Weigelt B, Martínez-Ricarte F, Torrejon D, Oliveira M, Arias A, Raventos C, Tang J, Guerini-Rocco E, Martínez-Sáez E, Lois S, Marín O, de la Cruz X, Piscuoglio S, Towers R, Vivancos A, Peg V, Ramon y Cajal S, Carles J, Rodon J, González-Cao M, Taberner J, Felip E, Sahuquillo J, Berger MF, Cortes J, Reis-Filho JS, Seoane J: Cerebrospinal fluid-derived circulating tumour DNA better represents the genomic alterations of brain tumours than plasma. *Nat Commun* 6:8839, 2015
 16. Di Stefano AL, Fucci A, Frattini V, Labussiere M, Mokhtari K, Zoppoli P, Marie Y, Bruno A, Boisselier B, Giry M, Savatovsky J, Touat M, Belaid H, Kamoun A, Idbaih A, Houillier C, Luo FR, Soria JC, Taberner J, Eoli M, Paterra R, Yip S, Petrecca K, Chan JA, Finocchiaro G, Lasorella A, Sanson M, Iavarone A: Detection, characterization, and inhibition of FGFR-TACC fusions in IDH wild-type glioma. *Clin Cancer Res* 21:3307-3317, 2015
 17. Dunn GP, Andronesi OC, Cahill DP: From genomics to the clinic: Biological and translational insights of mutant IDH 1/2 in glioma. *Neurosurg Focus* 34:1-15, 2013
 18. Engelhardt B, Carare RO, Bechmann I, Flügel A, Laman JD, Weller RO: Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 132:317-338, 2016
 19. Flavahan WA, Drier Y, Liau BB, Gillespie SM, Venteicher AS, Stemmer-Rachamimov AO, Suvà ML, Bernstein BE: Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. *Nature* 529:110-114, 2016
 20. Griffin CA, Burger P, Morsberger L, Yonescu R, Swierczynski S, Weingart JD, Murphy KM: Identification of der(1;19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss. *J Neuropathol Exp Neurol* 65:988-994, 2006
 21. Hartmann C, Hentschel B, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, Loeffler M, Reifenberger G, Pietsch T, von Deimling A, Weller M; German Glioma Network: Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin Cancer Res* 19:5146-5157, 2013
 22. Horbinski C: What do we know about IDH1/2 mutations so far, and how do we use it? *Acta Neuropathol* 125:621-636, 2013
 23. Irollo E, Pirozzi G: CD133: To be or not to be, is this the real question? *Am J Transl Res* 5(6):563-581, 2013
 24. Johnson BE, Mazar T, Hong C, Barnes M, Aihara K, McLean CY, Fouse SD, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Asthana S, Jalbert LE, Nelson SJ, Bollen AW, Gustafson WC, Charron E, Weiss WA, Smirnov IV, Song JS, Olshen AB, Cha S, Zhao Y, Moore RA, Mungall AJ, Jones SJM, Hirst M, Marra MA, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Chang SM, Taylor BS, Costello JF: Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. *Science* 343:189-193, 2014

25. Jones DT, 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, Reifemberger 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
26. Kamoun A, Idbaih A, Dehais C, Elarouci N, Carpentier C, Letouzé E, Colin C, Mokhtari K, Jouvet A, Uro-Coste E, Martin-Duverneuil N, Sanson M, Delattre JY, Figarella-Branger D, de Reyniès A, Ducray F; POLA network: Integrated multi-omics analysis of oligodendroglial tumours identifies three subgroups of 1p/19q co-deleted gliomas. *Nat Commun* 7:11263, 2016
27. Lam PY, Di Tomaso E, Ng HK, Pang JC, Rousset MF, Hjelm NM: Expression of p19INK4d, CDK4, CDK6 in glioblastoma multiforme. *Br J Neurosurg* 14(1):28-32, 2000
28. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th ed. Lyon: IARC, 2016:10-122
29. 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 Tumours of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol* 131:803-820, 2016
30. Masui K, Mischel PS, Reifenberger G: Molecular classification of gliomas. *Handb Clin Neurol* 134:97-120, 2016
31. Mao H, Lebrun DG, Yang J, Zhu VF, Li M: Deregulated signaling pathways in glioblastoma multiforme: Molecular mechanisms and therapeutic targets. *Cancer Invest* 30(1):48-56, 2012
32. Nduom EK, Weller M, Heimberger AB: Immunosuppressive mechanisms in glioblastoma. *Neuro Oncol* 17 Suppl 7:vii9-vii14, 2015
33. Nikiforova MN, Hamilton RL: Molecular diagnostics of gliomas. *Arch Pathol Lab Med* 135(5):558-568, 2011
34. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumours diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 17 Suppl 4:iv1-iv62, 2015
35. Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, Wani K, Tatevossian R, Punchihewa C, Johann P, Reimand J, Warnatz HJ, Ryzhova M, Mack S, Ramaswamy V, Capper D, Schweizer L, Sieber L, Wittmann A, Huang Z, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Fufts D, Toledano H, Avigad S, Hoffman LM, Donson AM, Foreman N, Hewer E, Zitterbart K, Gilbert M, Armstrong TS, Gupta N, Allen JC, Karajannis MA, Zagzag D, Hasselblatt M, Kulozik AE, Witt O, Collins VP, von Hoff K, Rutkowski S, Pietsch T, Bader G, Yaspo ML, von Deimling A, Lichter P, Taylor MD, Gilbertson R, Ellison DW, Aldape K, Korshunov A, Kool M, Pfister SM: Molecular classification of ependymal tumours across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell* 27:728-743, 2015
36. Patel AP, Tirosh I, Trombetta JJ, Shalek AK, Gillespie SM, Wakimoto H, Cahill DP, Nahed BV, Curry WT, Martuza RL, Louis DN, Rozenblatt-Rosen O, Suvà ML, Regev A, Bernstein BE: Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science* 344:1396-1401, 2014
37. Preusser M, Bienkowski M, Birner P: BRAF inhibitors in BRAF-V600 mutated primary neuroepithelial brain tumours. *Expert Opin Investig Drugs* 25:7-14, 2016
38. Reuss DE, Kratz A, Sahm F, Capper D, Schrimpf D, Koelsche C, Hovestadt V, Bewerunge-Hudler M, Jones DT, Schittenhelm J, Mittelbronn M, Rushing E, Simon M, Westphal M, Unterberg A, Platten M, Paulus W, Reifenberger G, Tonn JC, Aldape K, Pfister SM, Korshunov A, Weller M, Herold-Mende C, Wick W, Brandner S, von Deimling A: Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol* 130:407-417, 2015
39. Sandmann T, Bourgon R, Garcia J, Li C, Cloughesy T, Chinot OL, Wick W, Nishikawa R, Mason W, Henriksson R, Saran F, Lai A, Moore N, Kharbada S, Peale F, Hegde P, Abrey LE, Phillips HS, Bais C: Patients with proneural glioblastoma may derive overall survival benefit from the addition of bevacizumab to first-line radiotherapy and temozolomide: Retrospective analysis of the AVAglio Trial. *J Clin Oncol* 33:2735-2744, 2015
40. Sasaki M, Knobbe CB, Munger JC, Lind EF, Brenner D, Brüstle A, Harris IS, Holmes R, Wakeham A, Haight J, You-Ten A, Li WY, Schalm S, Su SM, Virtanen C, Reifenberger G, Ohashi PS, Barber DL, Figueroa ME, Melnick A, Zúñiga-Pflücker JC, Mak TW: IDH1(R132H) mutation increases murine haematopoietic progenitors and alters epigenetics. *Nature* 488:656-659, 2012
41. Schindler G, Capper D, Meyer J, Janzarik W, Omran H, Herold-Mende C, Schmieder 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 tumours reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 121:397-405, 2011
42. Shinojima N, Tada K, Shiraishi S, Kamiryo T, Kochi M, Nakamura H, Makino K, Saya H, Hirano H, Kuratsu J, Oka K, Ishimaru Y, Ushio Y: Prognostic value of epidermal growth factor receptor in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Res* 63:6962-6970, 2003
43. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S: Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet* 47:458-468, 2015

44. Turcan S, Rohle D, Goenka A, Walsh LA, Fang F, Yilmaz E, Campos C, Fabius AW, Lu C, Ward PS, Thompson CB, Kaufman A, Guryanova O, Levine R, Heguy A, Viale A, Morris LG, Huse JT, Mellinghoff IK, Chan TA: IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* 483:479–483, 2012
45. van den Bent MJ: Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: A clinician's perspective. *Acta Neuropathol* 120:297-304, 2010
46. van Thuijl HF, Mazor T, Johnson BE, Fouse SD, Aihara K, Hong C, Malmström A, Hallbeck M, Heimans JJ, Kloezeman JJ, Stenmark-Askmal M, Lamfers ML, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Söderkvist P, Taylor BS, Molinaro AM, Wesseling P, Reijneveld JC, Chang SM, Ylstra B, Costello JF: Evolution of DNA repair defects during malignant progression of low-grade gliomas after temozolomide treatment. *Acta Neuropathol* 129:597-607, 2015
47. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, Miller CR, Ding L, Golub T, Mesirov JP, Alexe G, Lawrence M, O'Kelly M, Tamayo P, Weir BA, Gabriel S, Winckler W, Gupta S, Jakkula L, Feiler HS, Hodgson JG, James CD, Sarkaria JN, Brennan C, Kahn A, Spellman PT, Wilson RK, Speed TP, Gray JW, Meyerson M, Getz G, Perou CM, Hayes DN; Cancer Genome Atlas Research Network: Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 17:98-110, 2010
48. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, Cohen-Jonathan-Moyal E, Frappaz D, Henriksson R, Balana C, Chinot O, Ram Z, Reifenberger G, Soffietti R, Wick W; European Association for Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Malignant Glioma: EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 15:e395-403, 2014
49. Weller M, Kaulich K, Hentschel B, Felsberg J, Gramatzki D, Pietsch T, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, von Deimling A, Davis T, Weiss WA, Loeffler M, Reifenberger G; German Glioma Network: Assessment and prognostic significance of the epidermal growth factor receptor vIII mutation in glioblastoma patients treated with concurrent and adjuvant temozolomide radiochemotherapy. *Int J Cancer* 134: 2437–2447, 2014
50. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, Nishikawa R, Rosenthal M, Wen PY, Stupp R, Reifenberger G: Glioma. *Nat Rev Dis Primers* 1:15017, 2015
51. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M; NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:707-715, 2012
52. Wick W, Meisner C, Hentschel B, Platten M, Schilling A, Wiestler B, Sabel MC, Koepfen S, Ketter R, Weiler M, Tabatabai G, von Deimling A, Gramatzki D, Westphal M, Schackert G, Loeffler M, Simon M, Reifenberger G, Weller M: Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* 81:1515-1522, 2013
53. Wick W, Weller M, van den Bent M, Sanson M, Weiler M, von Deimling A, Plass C, Hegi M, Platten M, Reifenberger G: MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nat Rev Neurol* 10:372-385, 2014
54. Wiestler B, Capper D, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Sturm D, Koelsche C, Berton A, Schweizer L, Korshunov A, Weiß EK, Schliesser MG, Radbruch A, Herold-Mende C, Roth P, Unterberg A, Hartmann C, Pietsch T, Reifenberger G, Lichter P, Radwimmer B, Platten M, Pfister SM, von Deimling A, Weller M, Wick W: Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol* 128:561-571, 2014
55. 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
56. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD: IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360(8):765–773, 2009
57. Xia CL, Du ZW, Liu ZY, Huang Q, Chan WY: A2B5 lineages of human astrocytic tumors and their recurrence. *Int J Oncol* 23(2):353–361, 2003
58. Xie L, Zeng X, Hu J, Chen Q: Characterization of nestin, a selective marker for bone marrow derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int* 2015:762098,2015
59. Zhang J, Wu G, Miller CP, Tatevossian RG, Dalton JD, Tang B, Orisme W, Punchihewa C, Parker M, Qaddoumi I, Boop FA, Lu C, Kandoth C, Ding L, Lee R, Huether R, Chen X, Hedlund E, Nagahawatte P, Rusch M, Boggs K, Cheng J, Becksfors J, Ma J, Song G, Li Y, Wei L, Wang J, Shurtleff S, Easton J, Zhao D, Fulton RS, Fulton LL, Dooling DJ, Vadodaria B, Mulder HL, Tang C, Ochoa K, Mullighan CG, Gajjar A, Kriwacki R, Sheer D, Gilbertson RJ, Mardis ER, Wilson RK, Downing JR, Baker SJ, Ellison DW: Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet* 45:602-612, 2013