



## Derleme

# Pleomorfik Ksantoastrocitom

## Pleomorphic Xanthoastrocytoma

Betül YAMAN<sup>1</sup>, H. Hayri KERTMEN<sup>2</sup><sup>1</sup>Pursaklar Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye<sup>2</sup>SBÜ, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Yazışma adresi: H. Hayri KERTMEN ✉ hayri\_kertmen@yahoo.com

## ÖZ

Pleomorfik ksantoastrocitom (PKA), tüm santral sinir sistemi astrositomlarının %1'inden azını oluşturan nadir ve yavaş büyüyen tümörlerdir. "2016 Dünya Sağlık Örgütü Santral Sinir Sistemi Tümör Sınıflaması"nda "diğer astrositik tümörler" başlığı altında "pleomorfik ksantoastrocitom Grade 2" tümörler olarak sınıflandırılmışlardır. PKA'ların bir kısmında mitoz artışı, nekroz görülmektedir. Bu grup PKA'lar yeni sınıflamada "anaplastik pleomorfik ksantoastrocitom (APKA) Grade 3" olarak yerini almıştır. Pleomorfik ksantoastrocitom, superfisiyal yerleşimleri ve retikülin liflerindeki fazlalık nedeniyle subpial astrositlerden kaynaklandığı düşünülen düşük dereceli gliomlardır. Genç bir hastada kliniği ile uyumlu, görüntülemelerde kistik komponenti olan ve kontrast tutan, immünohistokimyasal profili BRAFV600E pozitif, IDH1 negatif ve morfolojik olarak pleomorfik bir astrosit olan bir tümörde ön planda PKA düşünülmelidir. Bu derlemede PKA'ların kliniği, manyetik rezonans görüntülemeleri, moleküler çalışmaları, tümör biyolojisi, tanı ve tedavi modeliteleri ile ilgili olan bilgiler son yapılan çalışmalara göre anlatılmaktadır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Pleomorfik ksantoastrocitom, Santral sinir sistemi, Pediatrik, Erişkin

## ABSTRACT

Pleomorphic xanthoastrocytoma (PXA) is a rare and slow growing tumor that accounts for less than 1% of all central nervous system astrocytomas. They were classified as "pleomorphic xanthoastrocytoma Grade 2" tumors under the title of "other astrocytic tumors" in "the 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System". Mitosis increase and necrosis are seen in some of the PCAs. This group of PXAs has been classified as "anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma (aPXA) Grade 3" in the new classification. Pleomorphic xanthoastrocytoma is a low-grade glioma that is thought to be caused by subpial astrocytes due to superficial locations and excessive reticular fibers. In a young patient, PXA should be considered primarily in the presence of a tumor which is consistent with the clinical findings, has a cystic component, shows contrast enhancement on imaging, has an immunohistochemical profile of BRAFV600E positive, and is IDH1 negative and morphologically a pleomorphic astrocytoma. In this review, information about the clinical features, magnetic resonance imaging scans, molecular studies, tumor biology, diagnosis and treatment models of PXAs are presented according to recent studies.

**KEYWORDS:** Pleomorphic xanthoastrocytoma, Central nervous system, Pediatric, Adult

## ■ GİRİŞ

Pleomorfik ksantoastrocitom (PKA)'lar, tüm santral sinir sistemi (SSS) astrositomlarının %1'inden azını oluşturan nadir ve yavaş büyüyen tümörlerdir (32). Daha önce Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün SSS tümör sınıflamasında

bütün astrositik tümörler tek başlık altındayken 2016 DSÖ SSS tümör sınıflamasında PKA'lar "diğer astrositik tümörler" başlığı altında "pleomorfik ksantoastrocitom Grade 2" tümörler olarak sınıflandırılmışlardır. PKA'ların bir kısmında mitoz artışı, nekroz görülmektedir. Bu grup PKA'lar daha önceki DSÖ SSS tümör sınıflamasında "anaplastik özellik gösteren PKA"lar olarak

isimlendirilmekteyken yeni sınıflamada “anaplastik pleomorfik ksantoastrositom (APKA) Grade 3” olarak yerini almıştır (19). Histopatolojik bir tanımlayıcı olan “pleomorfik”, PKA’ların radyolojisini, moleküler biyolojisini ve patolojisini tanımlarken kullanılmaktadır ve bu PKA’ların tanısını ve tedavisini karmaşık hale getiren birçok PKA sunumu ile sonuçlanmaktadır (32).

Genellikle çocukluk çağında ve genç erişkinlerde görül-  
mektedirler. Olguların üçte ikisinin 25 yaşının altında olduğu  
görülmektedir (32). Genellikle 10-30 yaş aralığında görülme  
insidansında pik gözlenmektedir (11,18). Cinsiyetler arası fark-  
lılık saptanmamıştır (14).

Pleomorfik ksantoastrositom, superfisiyal yerleşimleri ve  
retikülin liflerindeki fazlalık nedeniyle subpial astrositlerden  
kaynaklandığı düşünülen düşük dereceli gliomlardır. En fazla  
temporal loba yerleşim gösterirler (%50) ve bunu sırasıyla  
pariyetal, oksipital ve frontal loblar takip eder (9). Daha nadir  
yerleşim yerleri olarak serebellum (8), spinal kord (5,10,29),  
hipotalamus (1), pineal bölge (13), sella tursika (3), suprasellar  
bölge (12,17,30), retina (34) gösterilebilir. Ayrıca, bir seride  
PKA’ların lateral ventriküllerde, dorsal orta beyinde ve tala-  
musta da olduğu gözlemlenmiştir (32). Özek ve ark., von Recklingha-  
usen nörofibromatozisi olan bir hastada gelişen PKA olgusunu  
sunmuşlardır (22).

Sıklıkla nöbet ile prezente olurlar. Fokal nörolojik defisit,  
görme bozuklukları ve artmış kafa içi basıncı bulguları  
görülebilmektedir (9,32). Baş ağrısı, yetişkinlerde nöbetten  
daha ön plandadır (32).

Solid, superfisiyal tümördeki hücreler; sellüler pleomorfizm  
(fibriler ve çok çekirdekli dev astrositler, geniş lipid yüklü ksant-  
omatöz hücreler), bolca retikülin lifleri, sıklıkla perivasküler  
kronik inflamatuvar hücreler içermektedirler (9). İmmünohis-  
tokimyasal çalışmalarda, PKA’larda, GFAP (glial fibrillary acid  
proteins) ve S-100 proteini pozitifdir (6,14). Retikülin lifleri iki  
tip hücreyle çevrilidir. Spindle hücreler; ince uzun çekirdekli  
ve fuziform şekillidirler. Yuvarlak hücreler; tek ya da çoklu  
çekirdekli yapıda, çekirdek yapıları pleomorfik, heterokromik  
olan ve hücre içinde çeşitli yağ içeriği bulunduran hücrelerdir  
(9). Ksantomatöz hücrelerin varlığı, hücre içi lipid damlacıklar-  
ının birikimine bağlı olarak değişmektedir (32). Daha önceki  
çalışmalarda solid büyüme paterni içeren PKA tanısı için;  
spindle şekilli, ksantik ve pleomorfik, çok çekirdekli dev ast-  
rositlerin hem soluk hem parlak eozinofilik granüler cisimlerle  
ilişki olduğu hücresel değişiklikler kriter olarak tanımlanmıştır.  
Anaplastik PKA’lar için mitotik indeks, nekroz ve endotel pro-  
liferasyonu değerlendirilmiştir (11). PKA’lar genellikle kendini  
sınırlar, bazen kortekse invazyon yaparlar. Vasküler proliferas-  
yon ve nekroz içermezler, çoğu mitozdan yoksundur. PKA’lar-  
da hücresel pleomorfizm görülmesi anaplastik astrositlerle  
karıştırılmasına neden olabilir (9).

Mitotik aktivitenin yüksek olduğu yani her 10 HNP (high power  
field)’de 5 ve daha fazla mitoz varlığında nekroz olsun ya da  
olmasın “Grade 3 anaplastik PKA” olarak sınıflandırılır (32).

Pleomorfik ksantoastrositomlarda yapılan görüntülemelerde  
çoğunluğu kistik komponent içerir. PKA’ların %90’ından faz-  
lasında tek büyük kistik yapı görülmeyle beraber bazen multi-  
loküle kist içerebilmektedirler. Mural nodül olguların %25’inde

izlenmektedir ve dural tail’i olabilir. “Dural tail” işareti %67  
leptomeningial, %13 her üç meninks tabakasının tutulumuna  
bağlı görülür. Görüntülemelerde, dural tail nedeniyle menenji-  
omlarla ve düşük dereceli fibriler astrositlerle benzerlik gös-  
terebilirler (6). Derecesi hafiften şiddetliye değişen peritümöral  
ödem görülebilirken, kalsifikasyonlar nadirdir (23,32). Pediat-  
rik yaş grubunda yapılan bir çalışmada, olguların %33’ünde  
manyetik rezonans görüntülemelerde (MRG) hemoraji izlendiği  
gösterilmiştir (20). Çoğu olguda tümörün solid komponentinin  
ve mural nodülünün kontrast tuttuğu gözlenmektedir. Kist-  
tik yapının duvarında da kontrast tutulumu izlenebilir ya da  
kontrast tutmayabilir (32). Bunun yanında erişkin dönem PKA  
olgularında, MRG’de görülen tipik kistik komponent yerine,  
kistik komponenti olsun ya da olmasın ağırlıklı solid kitle ya da  
belirgin mural nodül içermeyen ve duvar kalınlıkları düzensiz  
olan kistik kitle olarak ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (32).

Moore ve ark. tarafından pediatrik PKA’larda DWI (diffusion  
weighted imaging), karakteristik olarak raporlanmıştır. Tüm-  
örün ortalama ADC (apparent diffusion coefficient) değeri-  
ni  $0.91 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  ve ortalama ADC oranını  $1.14 \pm$   
 $0.26$  olarak bulmuşlardır. Bu değerler pilositik astrositler ve  
supratentoriyal gliomlardan düşüktür. Hem çocuklarda hem de  
yetişkinlerde PKA’ların göreceli olarak düşük ADC değerleri ve  
ADC oranlarının, diğer düşük dereceli neoplazmaların aksine,  
alışılmadık olmadığına dikkat çekmişlerdir (20).

Tedavide en etkili olan cerrahidir. Cerrahiye sekonder oluşabi-  
lecek nörolojik defisit varlığı göz önünde bulundurularak gross  
total ya da subtotal rezeksiyon yapılmalıdır. Cerrahi rezeksiyon  
alanının büyüklüğü, hastalarda primer tedavi ile rekürrens  
arası hastalısız-sağkalımı en çok etkileyen olan faktördür.  
İnkomplet rezeksiyonlar sonrası hastalar yeniden cerrahi teda-  
vi gerekene kadar takip edilmelidir, çünkü yıllar içinde yavaş-  
ça büyürler. Yapılan bir çalışmada gross total rezeksiyonun,  
subtotal rezeksiyon ya da biyopsiyle karşılaştırıldığında uzun  
sürelili rekürrens olmadan hastalısız-sağkalım üzerinde belir-  
gin etkisi olduğu gösterilmiştir (11). Radyoterapinin yeri tartış-  
malıdır. Literatürde, tüm sağkalımlar üstüne bir etkisi olmadığı  
veya uzun süreli sağkalıma yönelik bir eğilim oluşturduğu öne  
sürülmektedir. Yine de rezidü tümör varlığında, yüksek mitotik  
indeks ve nekroz varlığında radyoterapi tedavisi düşünülme-  
lidir (9). Tedavide kemoterapinin yerine karar verebilmek için  
yeterince çalışma belirtilmemiştir (9,26).

## ■ TARTIŞMA

1979 yılında ilk kez Kepes ve ark. tarafından PKA’lar  
tanımlanmıştır. Kepes ve ark., 12 genç hastanın olduğu  
bu çalışmada “bazal lamina”nın varlığı nedeniyle subpial  
astrositlerden kaynaklandığı düşünülen özgün bir astrositom  
grubu tanımlamışlardır. Bu daha sonraları PKA veya Kepes  
tümörü olarak adlandırılmıştır (15). Bu tanım 1993 yılında DSÖ  
SSS tümör sınıflamasında yerini aldı (14). İmmünohistokimyasal  
ve elektron mikroskopunda daha sonra Giannini ve ark.  
tarafından yapılan bir çalışmada, PKA’lardaki mixed glional  
marker ifadesi ortaya konmuştur (7). Yine Giannini ve ark.,  
nekrozdan bağımsız olarak önemli mitotik aktiviteye (her 10  
HNP alanında 5 veya daha fazla mitoz içerme) sahip lezyonları  
anaplastik özellik gösteren PKA’lar olarak tanımlamıştır ve

mitotik indeksin rekürrens ve yaşam süresi için en önemli gösterge olduğuna işaret etmişlerdir (6).

2016 DSÖ SSS tümör sınıflamasına göre pleomorfik ksantostrositomun anaplastik olarak derecelendirilebilmesi için her 10 HNP alanında 5 veya daha fazla mitoz olması gerekmektedir. Nekroz mevcut olabilir, ancak yüksek mitotik aktivite yokluğunda nekrozun önemi belirsizdir. Anaplastik PKA görülen hastaların, PKA görülen hastalardan yaşam sürelerinin daha kısa olduğu görülmektedir (19). Literatür taramasında, anaplastik özellik gösteren PKA'larda rekürrens riskinin öngörülebildiği gösterilmiştir (6,21). Günümüzde de geçerli olan bir çalışma, yine APKA tanılı hastalarda rekürrens oranının, Grade 2 PKA'larla karşılaştırıldığında daha fazla olduğunu göstermiştir (25). Yan ve ark. yaptıkları çalışmaya göre, erişkin yaş grubunda görülen APKA oranı, pediatrik ve adölesan yaş grubunda görülen APKA oranından göreceli olarak fazla bulunmuştur. Bu erişkin grupta görülen PKA'ların anaplastik özelliklere sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir (32). Ki-67 proliferasyon indeksi PKA'larda oldukça düşüktür, yüksek değerler içeren olgularda anaplastik özellikler gözlenir ve bu da erken rekürrens için gösterge olabilmektedir (2).

Histopatolojik ve moleküler çalışmalar günümüzde SSS tümörlerinin tanımlamasında kullanılmaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF)<sup>V600E</sup> mutasyonu, PKA'larda yaklaşık %50-60 oranında bulunmaktadır (16,31). Koelsche ve ark., temporal lokalizasyonun, retikülün birikiminin ve CD 34 ekspresyonunun PKA'larda BRAF mutasyonu ile ilgili olduğunu göstermişlerdir (29). SSS tümörleri arasında BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonu, her zaman bu mutasyondan yoksun olan diffüz infiltratif gliomlarla PKA'ların ayırt edilmesinde yardımcı olabilir (32). Diğer taraftan izositrat dehidrogenaz 1 ve 2 (IDH1/2) mutasyonları da diffüz infiltratif gliomalarda sık görülürken, PKA'larda nadir görülürler (33).

BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonunda, yaşa bağlı farklılıklar olabileceği gösterilmiştir. Schindler ve ark. PKA olgularının %66'sının (%63 yetişkin, %69 pediatrik yaş grubu) ve APKA olgularının %65'inin (%38 yetişkin, %100 pediatrik yaş grubu) bu mutasyonu gösterdiğine dikkat çekmiştir (27). Schmidt ve ark. yaptıkları çalışmada %50 APKA olgusunda BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonu gösterilmiştir (28). Yan ve ark. yaptıkları çalışmada sadece bir olguda IDH1 mutasyonu göstermişlerdir (33). Yan ve ark. yaptıkları çalışmada da 36 hastada sadece bir olguda IDH1 mutasyonu tespit ederken, IDH2 mutasyonu saptamamışlardır (32). PKA'larda sıklıkla tekrarlayan 9p21.3 kaybı, CDKN2A/2B tümör supresör gen lokuslarında delesyon, p16 ekspresyonu kaybı gibi kromozal dengesizlikler görülür (11).

Astrositik arka planına rağmen, PKA ve APKA'larda MGMT metilasyonuna sıklıkla rastlanmamaktadır. Bu da temozolomid kemoterapisinin yararları hakkında şüpheyi uyandırmaktadır. Bir diğer rapora göre de anaplastik PXA'lı 2 hastada karboplatin ve vinkristin kemoterapisi ile bazı başarılar elde edildiği bildirilmiştir (26). Erişkin yaş grubunda BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonu içeren ve rekürrens gösteren PXA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada hastalara BRAF<sup>V600E</sup> inhibitörü olan vemurafenib ajanı verilmiştir. Değerlendirilen 4 hastada, 1 hastanın kısmen tedaviye cevap verdiği, 2'sinin hastalığının stabil gittiği ve

1'inde tümör progresyonu izlendiği gözlenmiştir ve yazarlar vemurafenibin yönetilebilir toksisitesi olan tek ajan aktivitesi gösterdiği sonucuna varmışlardır (4).

Gross veya subtotal rezeksiyon, radyoterapi ya da kemoterapi alsın ya da almasın 5 yıllık sağkalım %80, 10 yıllık sağkalım %71 olarak belirtilmiştir. Ayrıca 5 yıllık rekürrens ve sağkalım oranlarının pediatrik ve erişkin yaş grubunda benzer olduğu gösterilmiştir (11,9). Bazı verilere göre, total rezeksiyon sonrası PKA'larda 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım %75-81 ve %67-70 olarak belirtilmiştir (6,24). Yapılan bazı çalışmalarda Grade 3 APKA tanılı hastalarda yüksek oranda (%92) progresyon ve rekürrens görüldüğünü, Grade 2 PKA'larda bu oranın belirgin az (%12) olduğu belirtilmiştir (32). Hem pediatrik hem erişkin yaş grubunda PKA olgularının sağkalım süreleri, APKA olgularına göre daha uzundur. Yapılan bir çalışmaya göre erişkin yaş grubunda PKA olgularının, APKA'lara göre primer tedavi ve rekürrens arası hastalısız-sağkalım sürelerinin belirgin uzun olduğu görülürken bu sağkalım süresi pediatrik yaş grubunda PKA ve APKA'larda belirgin farklı değildir (11).

## ■ SONUÇ

Sonuç olarak, kliniği ile uyumlu genç bir hastada görüntülemelerde kontrast tutan, immünohistokimyasal profili BRAF<sup>V600E</sup> pozitif, IDH1 negatif ve morfolojik olarak pleomorfik bir astrositom olan bir tümörde ön planda PKA düşünülmelidir. Günümüzde MR görüntülemeleri, moleküler çalışmalar, klinik sonuçların takibi PKA'lar ile ilgili olan bilgilerimizi hem pediatrik yaş grubunda hem de erişkinlerde giderek artırmaktadır. BRAF<sup>V600E</sup> ve IDH1/2 mutasyon durumunun değerlendirilmesi, PKA'ların diffüz infiltratif gliomalardan ayırt edilmesinde yardımcı olabilir ve PKA'ların tedavi edici uygulamaları için faydalı olabilir. PKA'larda tanımlanan moleküler değişiklikler prognoz, tümör biyolojisi ve yeni tedavilerin gelişimini doğrudan etkilemektedir.

## ■ KAYNAKLAR

1. Abe T, Inoue R, Isono M, Ishii K, Fujiki M, Kamida T, Kobayashi H, Kashima K, Kusakabe T, Nakazato Y: Benign pleomorphic astrocytoma in the hypothalamus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 46(2):101-103, 2006
2. Abid M, Haroon S, Memon AH, Ahmad Z, Hasan SH: Pleomorphic xanthoastrocytoma; clinicopathological spectrum of an intriguing neoplasm. *Pakistan J Med Sci* 34(2):277-281, 2018
3. Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Sugiyama K, Sumida M, Hirose T: Intracellular pleomorphic xanthoastrocytoma: Case report. *Neurosurgery* 51(4):1079-1082, 2002
4. Chamberlain MC: Salvage therapy with BRAF inhibitors for recurrent pleomorphic xanthoastrocytoma: A retrospective case series. *J Neurooncol* 114(2):237-240, 2013
5. Das S, Yip S, Hukin J, Cochrane D, Dunham C: Pleomorphic xanthoastrocytoma of the spinal cord: Case report and literature review. *Clin Neuropathol* 33(05):190-196, 2014
6. Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Brat DJ, Wollan PC, Lach B, O'Neill BP: Pleomorphic xanthoastrocytoma: What do we really know about it? *Cancer* 85(9):2033-2045, 1999

7. Giannini C, Scheithauer BW, Lopes MBS, Hirose T, Kros JM, VandenBerg SR: Immunophenotype of pleomorphic xanthoastrocytoma. *Am J Surg Pathol* 26(4):479–485, 2002
8. Gil-Gouveia R, Cristino N, Farias JP, Trindade A, Ruivo NS, Pimentel J: Pleomorphic xanthoastrocytoma of the cerebellum: Illustrated review. *Acta Neurochir (Wien)* 146(11):1241–1244, 2004
9. Greenberg M: Other astrocytic tumors. In: *Handbook of Neurosurgery*, 8<sup>th</sup>. Thieme, 2016:635–637
10. Hershers MJHM, Freling G, Beuls EAM: Pleomorphic xanthoastrocytoma in the spinal cord. *J Neurosurg* 80(3):564–569, 1994
11. Ida CM, Rodriguez FJ, Burger PC, Caron AA, Jenkins SM, Spears GM, Aranguren DL, Lachance DH, Giannini C: Pleomorphic xanthoastrocytoma: Natural history and long-term follow-up. *Brain Pathol* 25(5):575–586, 2015
12. Jiang GY, Yu JH, Zhang XY, Qi XL, Sun YS: Pleomorphic xanthoastrocytoma arising from the suprasellar region: A report of two cases. *J Clin Neurosci* 33:228–231, 2016
13. Katayama K, Asano K, Shimamura N, Ogasawara Y, Naraoka M, Ohkuma H, Kurose A: A case of pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features in the pineal gland. *Brain Tumor Pathol* 30(4):242–246, 2013
14. Kepes JJ: Pleomorphic xanthoastrocytoma: The birth of a diagnosis and a concept. *Brain Pathol* 3(3):269–274, 1993
15. Kepes JJ, Rubinstein LJ, Eng LF: Pleomorphic xanthoastrocytoma: A distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis. A study of 12 cases. *Cancer* 44(5):1839–1852, 1979
16. Koelsche C, Sahm F, Wöhrer A, Jeibmann A, Schittenhelm J, Kohlhof P, Preusser M, Romeike B, Dohmen-Scheufler H, Hartmann C, Mittelbronn M, Becker A, von Deimling A, Capper D: BRAF-Mutated pleomorphic xanthoastrocytoma is associated with temporal location, reticulin fiber deposition and CD34 expression. *Brain Pathol* 24(3):221–229, 2014
17. Krossnes BK, Mella O, Wester K, Mørk SJ: Pigmented astrocytoma with suprasellar location: Case report and literature review. *Acta Neuropathol* 108(5):461–466, 2004
18. 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(2):97, 2007
19. 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(6):803–820, 2016
20. Moore W, Mathis D, Gargan L, Bowers DC, Klesse LJ, Margraf L, Koral K: Pleomorphic xanthoastrocytoma of childhood: MR imaging and diffusion MR imaging features. *Am J Neuroradiol* 35(11):2192–2196, 2014
21. Oh T, Kaur G, Madden M, Bloch O, Parsa AT: Pleomorphic xanthoastrocytomas: Institutional experience of 18 patients. *J Clin Neurosci* 21(10):1767–1772, 2014
22. Ozek MM, Sav A, Pamir MN, Ozer AF, Ozek E, Erzen C: Pleomorphic xanthoastrocytoma associated with von Recklinghausen neurofibromatosis. *Childs Nerv Syst* 9(1):39–42, 1993
23. Pahapill PA, Ramsay DA, Del Maestro RF: Pleomorphic xanthoastrocytoma: Case report and analysis of the literature concerning the efficacy of resection and the significance of necrosis. *Neurosurgery* 38(4):822–828; discussion 828–829, 1996
24. Perkins SM, Mitra N, Fei W, Shinohara ET: Patterns of care and outcomes of patients with pleomorphic xanthoastrocytoma: A SEER analysis. *J Neurooncol* 110(1):99–104, 2012
25. Rao AAN, Laack NN, Giannini C, Wetmore C: Pleomorphic xanthoastrocytoma in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 55(2):290–294, 2010
26. Rutkowski MJ, Oh T, Niflioglu GG, Safaee M, Tihan T, Parsa AT: Pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features: Retrospective case series. *World Neurosurg* 95:368–374, 2016
27. 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 tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 121(3):397–405, 2011
28. Schmidt Y, Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Lillehei KO, Damek D: Anaplastic PXA in adults: Case series with clinicopathologic and molecular features. *J Neurooncol* 111(1):59, 2013
29. Sharma M, Velho V, Binayake R, Kharosekar H: Primary pleomorphic xanthoastrocytoma of the spinal cord: A case report and review of literature. *Asian J Neurosurg* 12(3):566–569, 2017
30. Telemi E, Martirosyan NL, Avila MJ, Lukefahr AL, Le C, Jr GML: Suprasellar pleomorphic xanthoastrocytoma: A case report. *Surg Neurol Int* 10(72):1–7, 2019
31. Venneti S, Huse JT: The evolving molecular genetics of low-grade glioma. *Adv Anat Pathol* 22(2):94–101, 2015
32. Yan J, Cheng J, Liu F, Liu X: Pleomorphic xanthoastrocytomas of adults: MRI features, molecular markers, and clinical outcomes. *Sci Rep* 8(1):14275, 2018
33. 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
34. Zarate JO, Sampaolesi R: Pleomorphic xanthoastrocytoma of the retina. *Am J Surg Pathol* 23(1):79–81, 1999