



Derleme

Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflaması- Geçmişten Güncele

The Classification of Central Nervous System Tumors- From Past to Date

Ayça ERŞEN DANYELİ

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Ayça ERŞEN DANYELİ ✉ aycaersen@gmail.com

ÖZ

Dünya Sağlık Örgütü Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflaması üzerine 1979, 1993, 2000 ve 2007 yılları dahil olmak üzere 4 ayrı edisyon, 2016 yılında ise güncellenmiş 4. edisyonu yayınlamıştı. Ancak bilgiler her geçen gün yenileniyor, bazı doğru kabul edilenler yeni bilgilerle geçerliliğini yitiriyordu. Yeni bir mavi kitap basılana dek Uluslararası Nöropatoloji Topluluğu (ISN), bazı yenilikleri güncel nöropatoloji pratiğinde kullanmaya rehberlik edecek makaleler halinde basıp yayınlamaya karar verdi. ISN tarafından duyurulan cIMPACT-NOW (The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy) bir sonraki mavi kitap basılana dek nöropatolog, nöroonkolog ve nöroşirürjiyenlere yol gösterecekti. Grubun 2018'de 3 ve 2019'da 1 güncellemesi yayınlandı. cIMPACT-NOW güncellemeleri yayınlandıkça santral sinir sistemi tümörlerinde uygulanması gereken moleküler test sayısı hızla artıyordu. Bu önerileri dikkate almamak ise mümkün değildi. Zira morfolojiye dayalı olarak düşük dereceli tümör tanısı verilen, bu tanıya dayalı tedavi ve takip planı oluşturulan bir olguda çok kısa sürede nüks ve mortalite görülebilmekte ve patolojik tanı bu durumu açıklamaktan uzak kalmaktaydı. Dolayısıyla güncellemeleri yakından takip etmek, önerileri dikkate alarak uygulamaya koymak klinikopatolojik uyuma büyük katkı sağlamaktaydı. Birinci turu tamamlanan seride şimdi çalışma grupları 2. tur üzerine hazırlıklarını sürdürmektedirler. Tahminen 2020 sonlarında ise yeni sınıflama mavi kitabının basılması bekleniyor.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Gliom, cIMPACT-NOW, Dünya Sağlık Örgütü, Sınıflama, Moleküler

ABSTRACT

The World Health Organization has published four editions of the Classification of Central Nervous System (CNS) Tumors in the years 1979, 1993, 2000, 2007, and the updated 4th edition in 2016. However, the knowledge on brain tumors is being renewed almost every day. The International Society of Neuropathology (ISN) has decided to publish some guidelines for the current neuropathology practice until a new blue book comes out and has announced cIMPACT-NOW (the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy). The group has released 4 updates in the last 2 years. As the cIMPACT-NOW updates were published, the number of molecular tests required for CNS tumors has increased rapidly. It is not possible to disregard these suggestions as in

case of a tumor with low-grade morphology, recurrence and mortality could be seen in a very short time and the pathological diagnosis was far from explaining the condition. Following the updates closely, putting them into practice, and taking the recommendations into consideration have made a great contribution to clinicopathological compliance. The first round has been completed, and working groups are now preparing the second round. A blue book for the new classification is expected to be published by the end of 2020.

KEYWORDS: Glioma, cIMPACT-NOW, World Health Organization, Classification, Molecular

■ GİRİŞ

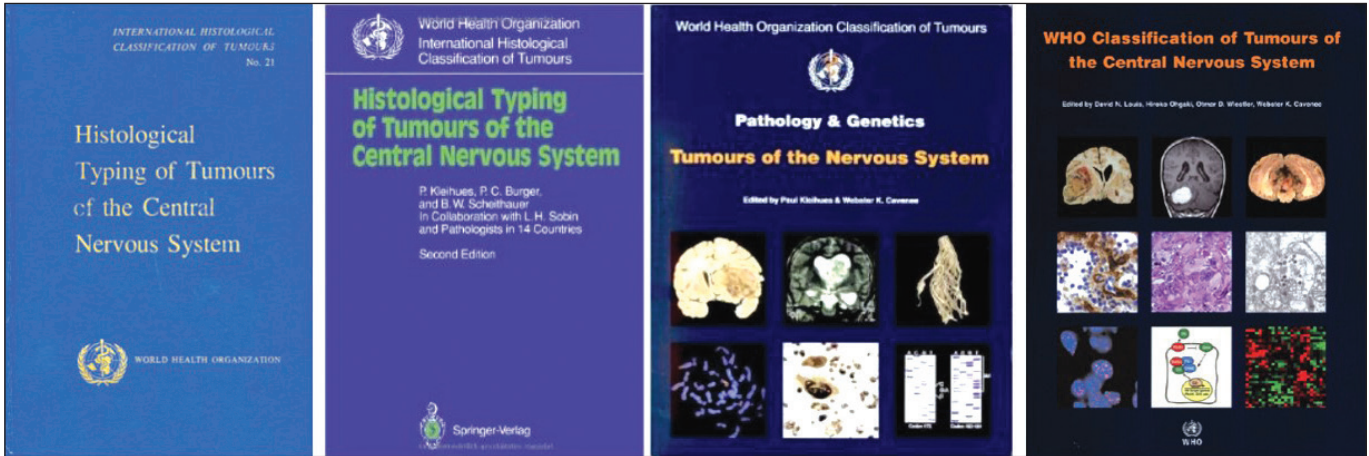
1950'lerde giderek yoğunlaşan beyin tümörlerini anlama çabasına rağmen beyin tümörlerinin uluslararası düzeyde kabul edilebilir bir sınıflamaya sahip olması konusundaki çabalar uzun yıllar sonuçsuz kaldı (11,36,37). 1952 yılında Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) tarafından basılan Santral Sinir Sistemi (SSS) Tümörleri Fasikülü bile çok sınırlı bilinirliğe ulaşabildi (13). 1952'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sağlık İstatistikleri Uzmanlar Komitesinde bir alt komisyon oluşturuldu. Bu komisyon çeşitli sistemlerin tümör sınıflamaları konusunda prensipleri içeren bir yayın çıkardı (2). Tümör tanımlamasında yaklaşımı kolaylaştırabilecek üç ana öğe belirlenmişti: anatomik bölge, histolojik tümör tipi, malignite derecesi. 1956'da WHO yayın kurulu tümörlerin isimlendirilmesi konusunda dünya genelinde merkezler oluşturulması gerektiğini WHO yönetimine aktardı. 1957'de "Kanser Tiplerinin Histolojik Sınıflaması Çalışma Grubu" Oslo'da toplandı. Bu grup her merkezden en fazla 10 patolojik olmak üzere, tüm eksperlerin bir araya gelerek her bir tümörün bol fotoğrafla desteklenecek şekilde yayınlanmasını önerdi. Fakat WHO'nun bu yayını uzun yıllar boyunca basılamadı. Aslında WHO'nun "SSS Tümörler Histolojik Tipleri"ne dair ilk mavi kitabı basılana kadar 27 yıl boyunca, AFIP etkisi baskındı. AFIP'in yayınladığı atlalarda görsellerle destekleyici ve metinlerle açıklayıcı tanısal kriterler detaylı anlatılmıştı. Bu dönemde AFIP'te de katkısı bulunan Dr. Ackerman aynı zamanda Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından pek çok dilde basılan "Tümör İsimlendirmesi" çalışmasında da yer almıştı (11).

WHO çatısı altında nihayet 1979'da Köln'de, 50 ülke 23 merkezden 300 patolojik toplandı (Şekil 1). WHO tarafından yöne-

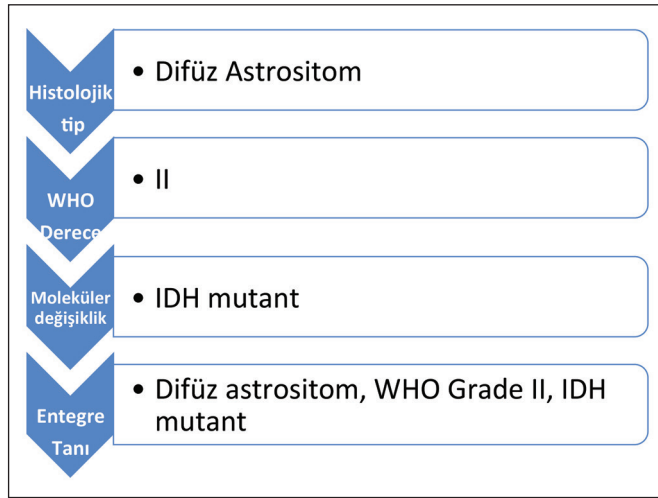
tici olarak belirlenen kişi Köln Max-Planck Enstitüsünden Dr. Klaus J. Zülch idi. Onun yanında Stanford Üniversitesi'nden Dr. Lucien J. Rubinstein ve Londra'daki Maida Vale Hastanesi'nden Dr. Robert O. Barnard vardı. Bu 3 isim AFIP'in de üç üyesiydi. Oluşturulan organizasyon ile 100 olguya ait patolojik preparatlar "tanısı bilinmeyen (unknown)" olarak 10 değerlendirici arasında dolaştırıldı. Aslında öncesinde, 1970'de Cenova'da bir araya gelen Dr. Zülch ve Dr. Rubinstein ilk sınıflamanın çatısını oluşturmuştu. Dr. Zülch aynı zamanda nöro-onkolog olduğu için tümör sınıflamasında tanısal yaklaşımın yanı sıra tedavi ve prognozu da göz önünde bulunduruyordu. Dr. Rubinstein ise patoloji odaklıydı ve hücrel diferansiasyona yoğunlaşmıştı. Bu birliktelik her ne kadar sert tartışmalara yol açsa da, aslında tamamlayıcı bir yaklaşıma zemin oluşturdu. Derecelendirme hep tartışmalı bir konuydu. Aslında Dr. Kernohan 1949 yılında astrositomlar için 4'lü derecelendirme sistemi (12), Dr. Ringertz 1950'de 3'lü derecelendirme sistemi önermişti (30). 1965'te Dr. Zülch 5 dereceli derecelendirme yaklaşımını yayınlamıştı (38). Dr. Zülch'ün önerdiği derecelendirme histolojik özelliklerden ziyade klinik davranış paternine dayanmaktaydı. Ne var ki tedavi yaklaşımlarının gelişkin ve etkin olmadığı o dönemlerde sadece klinik davranışa yönelik derecelendirme eksiklikler içeriyordu. Zira bazı tümörler biyolojik agresif özellik taşımasa dahi sebep olduğu obstrüksiyona sekonder hidrosefali ve buna bağlı klinik bozulma nedeniyle yüksek dereceli tümör olarak yorumlanabilmekteydi. Nihayetinde derecelendirme için hem klinik ve hem de histolojik malignitenin göz önüne alınması kararlaştırıldı. Bu süreçte tümörlerin isimlendirmesi "monstocellular sarcom"dan dev hücreli glioblastoma, iyi sınırlı serebellar sarkomdan desmoplastik medulloblastoma, pinealomadan germ hücreli tümöre evrildi. İlk WHO SSS tümör sınıflaması 1979 yılında "SSS Tümörleri-



Şekil 1: 1979'da Köln'de WHO SSS tümör sınıflamasının 1. Edisyonu için buluşma (Prof Dr B.W. Scheithauer'in arşivinden).



Şekil 2: 1979, 1993, 2000, 2007 WHO SSS tümörleri mavi kitap edisyonları.



Şekil 3: 2014 yılında yayınlanan Haarlem konsensus rehberine göre örnek bir entegre tanı algoritması.

nin Histolojik Tiplendirmesi” adıyla WHO’nun 21. yayını olarak basıldı (39).

UICC evreleme sistemi (TNM) SSS tümörleri için de planlandı ancak bu tümörler uzak metastaz ya da lenf nodu metastazı yapmadığı için evreleme sisteminin karşılığı olmadı. Halen günümüzde SSS tümörlerinde evreleme yapılmamakta, tümörlerin sadece derecesi belirtilmektedir.

WHO SSS Tümör Sınıflaması

WHO mavi kitap SSS tümörleri için 1979, 1993, 2000 ve 2007 yılları dahil olmak üzere 4 ayrı edisyon olarak basılmıştı (Şekil 2) (14,15,22,39). 1979’daki ilk basımdan hemen sonra; bu tümör sınıflaması yaygınlaşmıştı. Ancak SSS tümörleri Fransa’dan St. Anne Hastanesi’nin ve ABD’den Mayo Hastanesi’nin Dr. Catherine Daumas-Duport isimli patolog önderliğinde 1988 yılında geliştirdiği St. Anne/Mayo derecelendirme sistemi (SAMS) ile mitoz, atipi, nekroz ve vasküler proliferasyon kriterlerine göre derecelendirilmekteydi (5). 1993 mavi kitap baskısı ile derecelendirmede SAMS popülaritesini yitirerek yerini WHO derecelendirme sistemine bıraktı.

2007’den sonra SSS tümörlerinin moleküler özelliklerine dair çalışma sayısı büyük bir hızla artmaktaydı. Yeni bulgu ve bilgiler tümörlerin davranış paternine dair şaşırtıcı ve ön açıcı veriler sunmaktaydı. 2007 sınıflaması bu gelişmelerin çok gerisinde kalmıştı. Ne var ki, WHO mavi kitaplarında ancak tüm sistemlerin edisyonu tamamlandıktan sonra yeni bir edisyonun basılma şansı doğuyordu. Lakin her sistemde tümör sınıflama dinamikleri farklıydı. Nöropatoloji ve hematopatoloji gibi alanlarda gelişmeler çok hızlı oluyor, daha sık güncelleme ihtiyacı doğuyordu. Buna karşın bazı alanlarda bilgiler daha statikti. Bu alanlarda sık güncelleme dezavantaj yaratabilirdi. Bu farklı dinamik ve ihtiyaçlar nedeniyle sistemlerin edisyon basımları aynı hızda ve paralel seyredermiyordu. Henüz endokrin tümörlerinin 4. edisyonu basılmamıştı. Bu nedenle nöropatoloji alanında her gün yayınlanan onlarca makaleye, yenilenen yüzlerce bilgiye rağmen 5. edisyonun basılabilmesi mümkün görünmüyordu. WHO nöropatoloji çalışma grubu bir ara formül üreterek “4. Edisyon Güncellemesi” adıyla yeni bir mavi kitap bastı (14). Bu kitapta yayınlanan yeni sınıflama, özellikle 2014 yılında Haarlem’de toplanarak bir rehber yayınlayan Uluslararası Nöropatoloji Topluluğu (International Society of Neuropathology-ISON) önerilerine göre klinik faydası anlaşılmış moleküler özelliklerin morfolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesini sağlayan “entegre tanı” zeminine dayanıyordu (Şekil 3) (24).

WHO 2016 sınıflamasında bu moleküler özelliklerden IDH mutasyonu, 1p/19q kodelesyonu, H3K27M mutasyonu, RELA füzyonu yeni sınıflamada doğrudan tanı içerisinde yer aldı. Medulloblastomların genetik alt grupları eklendi.

Ancak bilgiler her geçen gün yenileniyor, bazı doğru kabul edilenler yeni bilgilerle geçerliliğini yitiriyordu. Henüz 4. edisyonun güncellemesi yeni basılmış, diğer sistemlerin 4. edisyon baskıları tamamlanmamış, bu nedenle de yeni bir mavi kitap basılma ihtimali uzakta görünüyordu. Bu durumda ISON yeni mavi kitap basılana kadar bazı yenilikleri, güncel nöropatoloji pratiğinde kullanmaya rehberlik edecek makaleler halinde basıp yayınlamaya karar verdi. ISON tarafından anons edilen cIMPACT-NOW (the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy) bir

sonraki mavi kitap basılana dek nöropatolog, nöroonkolog ve nöroşirürjiyenlere yol gösterecekti (18,19,35). cIMPACT-NOW tanı koyucuların yaşadığı güncel zorlukları aşmaları konusunda onlara rehberlik edecek ve belki de yeni sınıflamaya zemin oluşturabilecek bilgi ve önermeler içerecekti.

cIMPACT-NOW öncelikle 2016 sınıflamasında aktif rol oynayan nöropatologları kapsıyordu. Ayrıca klinik danışman ekibi de mevcuttu. Grubun hedefi zaman içerisinde genç nöropatologları da kapsayarak üyeliklerin dönüşümlü sürdürülmesi olarak ilan edildi. Bu organizasyon altında üç çalışma grubu mevcuttu. Duyuru esnasında yılda en az bir güncelleme yayınlanacağı ifade edilmişti. Her bildiri Acta Neuropathologica dergisinde yayınlanacak, akabinde bu bildirinin güncel pratikteki karşılığını anlatan bir yazı da ISN'nin resmi yayın organı olan Brain Pathology dergisinde yayınlanacaktı. 2016 sonlarında oluşturulan grup, 2017 başında cIMPACT-now'ın ilk duyurusunu yayınladı (19). 2017 yılı boyunca bizleri merakta bırakan grubun ilk güncellemesi 2018 yılı Ocak ayında (25), 2. güncelleme aynı yıl Mart ayı (21), 3. güncelleme yine aynı yıl Eylül ayı (4) ve 4. güncelleme 2019 Mart ayında (6) yayınlandı.

Güncelleme 1: NOS (Not otherwise specified-tanımlanmamış) ve NEC (Not elsewhere classified-sınıflanmamış) kavramları

İlk güncelleme 3. çalışma grubu tarafından pratik kullanımında ciddi karmaşa barındıran NOS ifadesini netleştirme ve NEC ifadesini kullanıma alma önerisi ile yayınlandı (25).

2016 yılındaki sınıflamada NOS ifadesinin, difüz glial tümörlerde önemli yere sahip olan IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu moleküler değişikliklerine karar verilemediği, yani bu moleküler değişikliklere yönelik testler yapılamadığı durumlar yanı sıra test yapılabildiğinde de test sonuçları arasında uyumsuzluklar olduğunda kullanılması önerilmişti (23). Ancak bu ifade tanısal zorluk yaşanan her olguda kullanılmaya başlandı ve klinik karmaşalara yol açtı. cIMPACT-NOW 1. güncellemesinde "NOS" ifadesinin kullanım alanının sadece moleküler değişiklikler yönünden test yapılamadığı durumlar ile sınırlandırılması önerildi. Yani difüz glial bir tümörde IDH mutasyonuna ve/veya 1p/19q kodelesyonuna bakılmadığı durumlarda tümöre "Difüz astrositom, NOS", "Oligodendrogliom, NOS" tanısı verilecekti. IDH mutasyonun tespiti IDH1R132H immünohistokimyası ile %90-95 oranında mümkün olabiliyordu. Ancak immünohistokimyasal boyanmanın olmadığı durumlarda IDH mutasyonu olmadığını kesin olarak söylemek mümkün değildi. IDH mutasyonunu kesin olarak dışlamak ancak moleküler testler ile mümkün olabilirdi. IDH1R132 immünohistokimyası ile negatif sonuç aslında "Difüz glial tümör, NOS" anlamına geliyordu. Ancak 1. güncellemede bu yaklaşıma bir yenilik getirildi. 55 yaş üstü glioblastom olgularında IDH1R132H antikoru ile boyanma olmamasının doğrudan "IDH-wild type(wt)" olarak rapor edilebileceği bildirildi (Şekil 4). Zira bu mutasyona sahip glioblastomlar büyük oranda 55 yaşın altındaki olgularda görülmekteydi ve ileri moleküler incelemeyi esas olarak hak eden grup buydu. Mutasyon nadir olarak daha ileri yaş glioblastom olgularında bildirilse dahi, moleküler testin uygulanabilirliği ve yaygınlığı konusundaki kısıtlar ve bu tümör grubunun en sık SSS tümörü olması; bu pratik önermeyi mecbur kılmıştı.

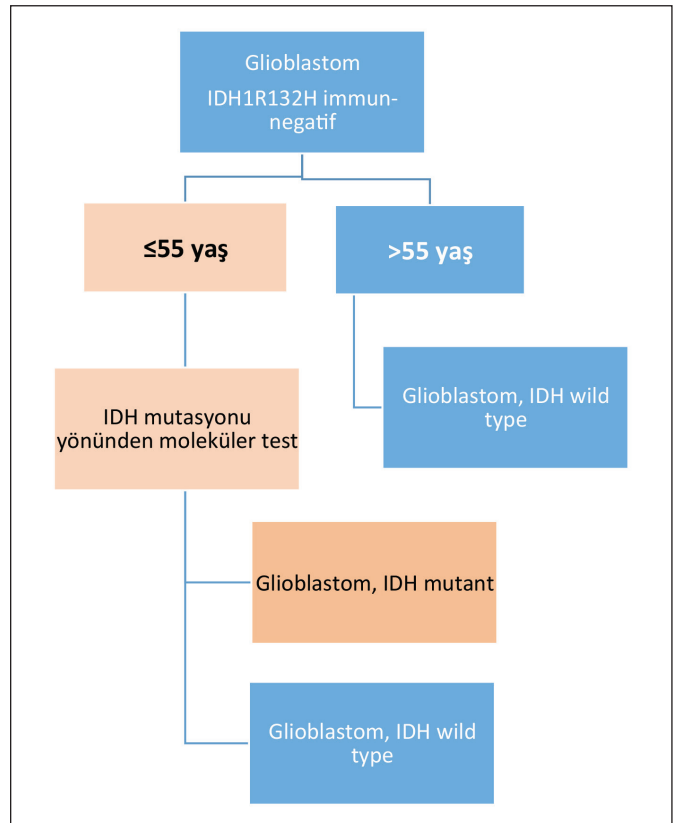
Ayrıca önerilen yeni ifade NEC ise tüm gerekli moleküler testlerin yapıldığı, ancak test sonuçlarının uyumsuz olduğu durumlarda ya da moleküler test sonuçlarının özgün bir klinikopatolojik durumu yansıttığı ancak mevcut sınıflamada buna tekabül eden bir antitenin bulunmadığı durumda kullanılmalıydı.

NEC için bazı örnekler de verildi.

- Tümörde oligodendrogliom histolojisi mevcut, IDH mutasyonu gösterilmiş, 1p delesyonu saptanmış, ancak 19q intakt olarak görülmüş ise tümörün "Difüz gliom, IDH mutant, 1p delesyonlu/19q intakt, NEC" olarak rapor edilmesi önerilmekteydi.
- Tümörde H3G34 mutasyonu mevcut ve bu moleküler değişikliğin H3.3 mutasyonları arasında yer alarak agresif seyir göstergesi olduğu bilindiğinden tümörün "Yüksek dereceli astrositik gliom, H3G34 mutant, NEC" ya da "Glioblastom, IDH-wt ve H3G34-mutant, NEC" olarak rapor edilmesi öneriliyordu. Elbette bu durum bir sonraki WHO sınıflamasında bu bulgulara yönelik yeni bir antite tanımlanana kadar geçerli olacaktı.

Güncelleme 2: H3K27M mutant tümörler ve IDH mutant difüz glial tümörler

İkinci güncelleme de 3. çalışma grubu tarafından yayınlandı (21). Bu güncellenmenin birinci ana konusu H3K27M mutant tümörlerdi. 2016 sınıflamasında bu mutasyonun sadece difüz orta hat gliomlarına spesifik olduğu bildirilmişti (23).



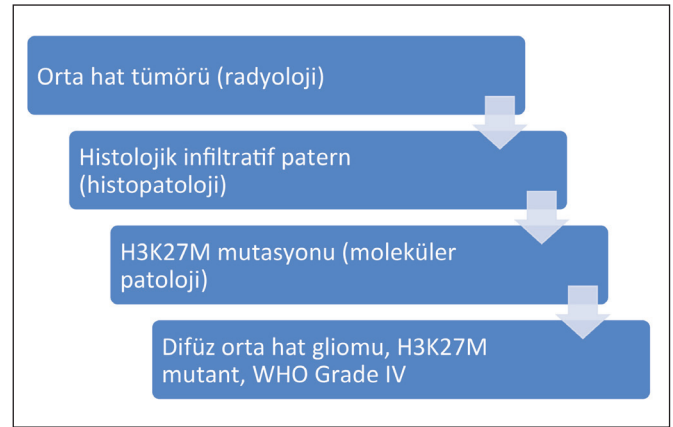
Şekil 4: >55 yaş glioblastom olgularında IDH1R132H immünohistokimyasal boyanma sonucuna sınıflama.

Dolayısıyla tek başına H3K27M mutasyonunu bir tümörde saptamak, onu "Difüz orta hat gliomu, H3K27M mutant, WHO Derece IV" olarak isimlendirmeyi gerektiriyordu. Ancak 2016 sınıflaması yayımlandıktan kısa bir süre sonra H3K27M mutasyonu gösteren bazı olgu sunumları yayınlanmaya başladı. Bu olgular arasında pilositik astrositom, gangliogliom ve ependimomlar gibi infiltratif olmayan tümörler bulunuyordu (7,10,16). Bu olguların bir kısmı tümörün histolojik türüne ve histolojik derecesine göre beklenenden daha olumsuz klinik seyir göstermesine karşın, yine de derece IV kliniğine sahip değildi. Dolayısıyla bu mutasyona dayanarak tümörün derece IV olduğu sonucuna varmanın doğru olmadığı anlaşılmıştı. cIMPACT-NOW 2. güncellemesinde "Difüz orta hat gliomu, H3K27M mutant, WHO Derece IV" tanısının tümörün orta hat yerleşimli, infiltratif patern gösteren ve mutasyona sahip tümörler ile sınırlandırılmasını önerdi (Şekil 5). Bu mutasyonun tek bir antiteye spesifik olmadığını belirtmek sınıflamada ciddi bir değişiklik anlamına geliyordu. Bu yayın sonrasında da mutasyona yönelik uygulanan immünohistokimyasal ve moleküler testler daha geniş spektrumda tümör antitelerine uygulanmaya başlandı. Bu testlerin sonuçlarına dayanarak yayınlanan, mutasyon gösteren farklı tümör tipleri hızla arttı.

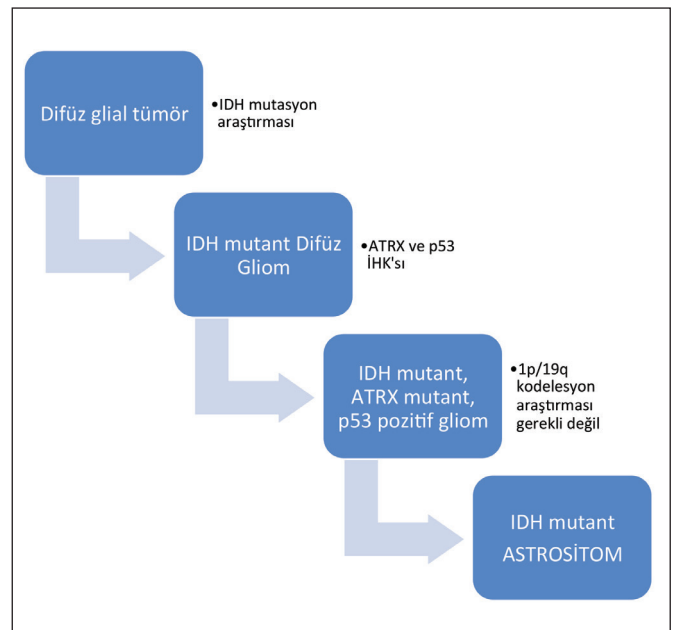
Aynı güncellenmenin ikinci önemli konusu ise IDH mutasyonu gösteren difüz glial tümörlerde yapılması gereken tanısal testler üzerine oldu. 2014 yılında Harleem rehberi ile patoloji raporlarına entegre edilen IDH mutant tümörlerin herhangi bir histolojik derecede, yine aynı dereceye sahip IDH-wt tümörlerden daha iyi klinik seyir gösterdikleri 2010 yılında geniş bir seride kanıtlanmıştı (8). IDH mutant tümörler astrositik ya da oligodendroglial nitelikte olabiliyordu. 2016 sınıflamasında tümörün IDH mutasyonu gösterdiği anlaşıldıktan sonra yapılması gereken testler belli bir algoritma ile sunulmamıştı. Dolayısıyla difüz glial tümörlerde önce IDH mutasyonunun araştırılması, mutasyon saptandığında ise ATRX mutasyon durumuna, 1p/19q kodelesyonuna bakılması, p53 immünohistokimyasal boyanmasının değerlendirilmesi bu testlerin yapılabildiği merkezlerde sıralı değil, eşzamanlı oluyordu. Oysa ki ATRX mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu birbirini dışlayan moleküler değişikliklerdi (26). ATRX mutasyonuna bakmak immünohistokimya gibi görece yaygın ve daha kolay uygulanabilir bir yöntem ile mümkünken, 1p/19q kodelesyonuna bakılabilmesi floresan in situ hibridizasyon (FISH) ya da polimeraz zincir reaksiyonu temelli mikrosatellit analiz yöntemleri gibi daha sınırlı merkezde yapılabilen ve daha pahalı, daha meşakkatli testler ile mümkündü. cIMPACT-NOW 2. güncellemesinde bu testlerin sıralı bir şekilde yapılmasının daha akılcı olduğu önermesi yer aldı. Bu önermeye göre difüz glial bir tümör, IDH mutant olduğu anlaşıldıktan sonra önce ATRX ve p53 immünohistokimyasal boyaması ile incelenecek, ATRX immünoekspresyon kaybı saptandığında mutasyon lehine değerlendirilerek, p53 ile de yaygın ve koyu boyanma gösterilirse tümör IDH mutant bir astrositik tümör olarak tanımlanacak, ve bu grubun derecelendirme kriterlerine göre derecelendirilecekti (Şekil 6). IDH mutasyonu varken, ATRX immünoekspresyonu korunmuş, p53 ile fokal boyanan ya da hiç boyanma göstermeyen bir difüz glial tümörde ise o vakit 1p/19q kodelesyonu araştırılacak, kodelesyon da saptanır ise tümör oligodendroglial tümör olarak kabul edilecekti (Şekil 7).

Güncelleme 3: IDH-wt tümörlerde glioblastom moleküler özellikleri

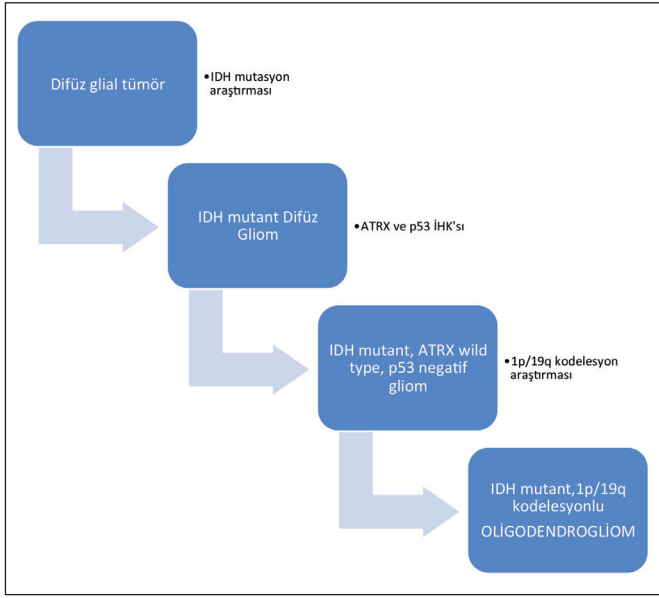
Üçüncü güncelleme 2018 yılı Eylül ayında 1. çalışma grubu tarafından yayınlandı (4). Bu güncelleme sadece IDH-wt difüz glial tümörleri kapsıyordu ve devrim niteliğinde yeni bir önerme sunuyordu. IDH-wt tümörlerin hangi derecede olursa olsun IDH mutant tümörlerden daha kötü klinik seyir gösterdiklerini son 10 yılda nöroonkoloji ile ilgilenen hemen herkes öğrenmişti. Ne var ki patoloji raporlarında difüz glial bir tümör IDH-wt olsa dahi, mitotik aktivitesine, nekroz ve vasküler endotelial proliferasyon varlığına göre derecelendiriliyordu. WHO 2016 sınıflamasında bu tümör grubunda mitoz sayımı konusunda eşik değer daha düşük kabul edilse de, hiç mitoz görülmeyen tümörler WHO Derece II, mitozu olup da nekroz ve vasküler endotelial proliferasyon göstermeyen tümörler WHO Derece III kabul ediliyorlardı (23). Bazı patologlar rapor sonunda yorumlarına glioblastom morfolojisi göstermeyen IDH-wt tümör-



Şekil 5: Difüz orta hat gliomu, H3K27M mutant antitesinin kriterleri yeniden tanımlandı.



Şekil 6: IDH mutant astrositik tümörler için tanısal test algoritması.



Şekil 7: IDH mutant astrositik tümörler için tanısal test algoritması.

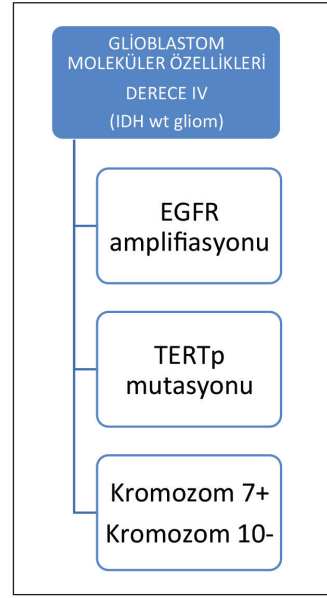
lerin de agresif davranma eğilimi gösterebileceğini belirtirken, pek çok raporda böyle bir yorum yer almıyordu. IDH-wt difüz glial tümörlerde sadece mikroskopik bulgulara dayalı olarak, nekroz ve/veya vasküler endotelial proliferasyon varlığında “Glioblastom, IDH-wt, WHO Derece IV” tanısı veriliyordu.

Oysa ki difüz glial tümörlerde öğrendiğimiz moleküler değişiklikler IDH, ATRX ve p53 mutasyonlarından ibaret değildi. IDH-wt tümörlerde Telomeraz Reverse Transkriptaz (TERT) promotör bölgesinde mutasyon varlığında, EGFR amplifikasyonu varlığında, Kromozom 7 kazanımı ve Kromozom 10 kaybı olduğunda da tümörler glioblastom benzeri klinik seyir göstermekteydi (1,3,9,33). Şaşırtıcı olan ise bu moleküler değişiklikleri gösteren tümörlerin bazılarının hiçbir yüksek derece morfolojik bulgusu göstermemesiydi (9). cIMPACT-NOW 3. güncellemesinde IDH-wt tümörlerde morfoloji glioblastomu desteklemese dahi TERT mutasyonuna, EGFR amplifikasyonuna, Kromozom 7 kazanımı / Kromozom 10 kaybına bakılması gerekliliğini vurgulayarak bu moleküler değişikliklerden herhangi birinin tespiti durumunda tümörün “Glioblastom moleküler özellikleri gösteren difüz glial tümör, WHO Derece IV” olarak kabul edilmesini önerdi (Şekil 8).

CIMPACT-NOW güncellemeleri yayınlandıkça difüz glial tümörlerde yapılması gerekli moleküler test sayısı hızla artıyordu. Bu önerileri dikkate almamak ise mümkün değildi. Zira morfolojiye dayalı olarak düşük dereceli tümör tanısı verilen, bu tanıya dayalı tedavi ve takip planı oluşturulan bir olguda çok kısa sürede nüks ve mortalite görülebilmekte ve patolojik tanı bu durumu açıklamaktan uzak kalmaktaydı. Dolayısıyla güncellemeleri yakından takip etmek, önerileri dikkate alarak uygulamaya koymak klinikopatolojik uyuma büyük katkı sağlamaktaydı.

Güncelleme 4: Çocukluk çağı düşük dereceli difüz glial tümörleri

cIMPACT-NOW 4. güncellemesi 2. çalışma grubunun ilk yayını



Şekil 8: IDH-wt difüz glial tümörlerde yukarıdaki moleküler değişikliklerden herhangi birinin varlığı glioblastom tanısı için yeterlidir.

oldu (6). Bu güncelleme baştan sona çocukluk çağı difüz glial tümörlerine ayrılmıştı. Erişkinlerde görülen difüz glial tümörlerin IDH mutant iseler iyi prognozlu, H3K27M mutant iseler kötü prognozlu, H3-wt ve IDH-wt iseler yine kötü prognozlu oldukları anlaşılmıştı. Lakin aynı algoritma çocukluk çağı difüz glial tümörlerinde geçerli olamıyordu. IDH mutasyonu 17 yaş altında oldukça ender görülmekteydi (34). Dolayısıyla çocukluk çağı difüz gliomlarının büyük bir kısmı zaten IDH-wt idi. Orta hat yerleşimli difüz glial tümörlerin çoğunda H3K27M mutasyonu görülmekteydi. Bu nedenle tümör infiltratif paternde ise, yüksek dereceli morfolojik bulgular göstermese dahi Derece IV olarak rapor edilmekteydi. Ancak H3K27M mutasyonu göstermeyen ve IDH-wt olan pediatrik difüz glial tümörlerin çoğunun klinik seyri erişkinlerdeki gibi agresif değildi. Bu tümör grubunun moleküler değişiklikleri araştırıldığında MYB, MYB1, FGFR alterasyonları ve BRAFV600E mutasyonlarının en sık driver mutasyonlar olduğu görülmüştü. Bu sonuçları yayınlayan çalışmada bu 3 alterasyonun IDH-wt/H3-wt tümörlerin %84'ünde görüldüğü bildirilmişti (28). Yine bu 3 alterasyonu gösteren tümörler metilasyon çalışmalarında da birbirine yakın ve diğer tümörlerden uzak kümelenme gösteriyordu. Aynı tümör grubunda oldukça nadir görülen KRAS mutasyonları, FGFR2 füzyonları, BRAF füzyonları ise yine MAPK yolağına ait değişikliklerdi (17).

Pediatrik düşük dereceli morfolojiye sahip bu tümörlerin çoğu klinikte epilepsi ile prezente oluyordu. Histolojik infiltrasyon paternleri erişkin tümörleri ile aynıydı. MYB ve MYBL1 alterasyonları genellikle amplifikasyon olarak görülmüyordu. Bu alterasyonu gösteren tümörlerin çoğu anjiyosentrik gliom morfolojisindeydi (29). FGFR1 alterasyonları tirozin kinaz domain'inin internal tandem duplikasyonu ya da tek nükleotid varyantı (SNV) olarak görülmekte ve çoğu disembryoblastik nöroepitelial tümör (DNET), bir kısmı da rozet formasyonu gösteren glionöronal tümör olmak üzere genellikle glionöronal tümör morfolojisinde izlenmekteydi (31). İlginç biçimde pediat-

rik oligodendrogliomlarda da bu alterasyon sıklığı (32). Histolojik olarak infiltratif patern göstermeyen gangliogliom, pleomorfik ksantoastrozom, pilositik astrozom gibi tümörlerde sık görülen BRAFV600E mutasyonları ise infiltratif patern gösteren pediatrik tipte gliomlarda yine astrositik fenotipte tümörlerde izlenmekteydi. BRAFV600E mutasyonuna CDKN2a homozigot delesyonunun eşlik etmesi tümörün anaplastik davranış paterni göstereceğine dair bir kanıt oluşturmuyordu (27). Dolayısıyla BRAFV600E mutasyonunun saptandığı bir çocukluk çağı gliomunda mutlaka CDKN2a alterasyonuna bakılması, alterasyon saptanmaması şartı ile düşük dereceli kabul edilmesi gereklidir.

Güncelleme 4'te; pediatrik tipte IDH-wt/H3-wt difüz glial tümörlerde MYB-MYB1, FGFR alterasyonları ve BRAFV600E mutasyonunun araştırılması, değişiklik saptanmadığı durumda KRAS mutasyonu, BRAF füzyonu gibi diğer MAPK yolağı moleküler değişikliklerinin araştırılması, sayılan değişikliklerin hiçbirinin saptanmaması ya da bu değişikliklerin araştırılmasının mümkün olmaması durumunda ise tanının "Difüz Astrositom, IDH-wt" yerine "Difüz astrozom, NEC" olarak belirtilmesi önerilmekteydi (Şekil 9). Zira "Difüz Astrositom, IDH-wt" ismi erişkinlerdeki agresif seyirli difüz glial tümörleri işaret etmekteydi. Yukarıda sayılan değişikliklerden herhangi birinin saptanması durumunda ise önerilen sınıflama şu şekilde idi:

- Difüz gliom, MYB-altere;
- Difüz gliom, MYBL1-altere;
- Difüz gliom, FGFR1 TKD-duplika;
- Difüz gliom, FGFR1-mutant;
- Difüz gliom, BRAF V600E-mutant
- Difüz gliom, diğer MAPK yolak alterasyonları.

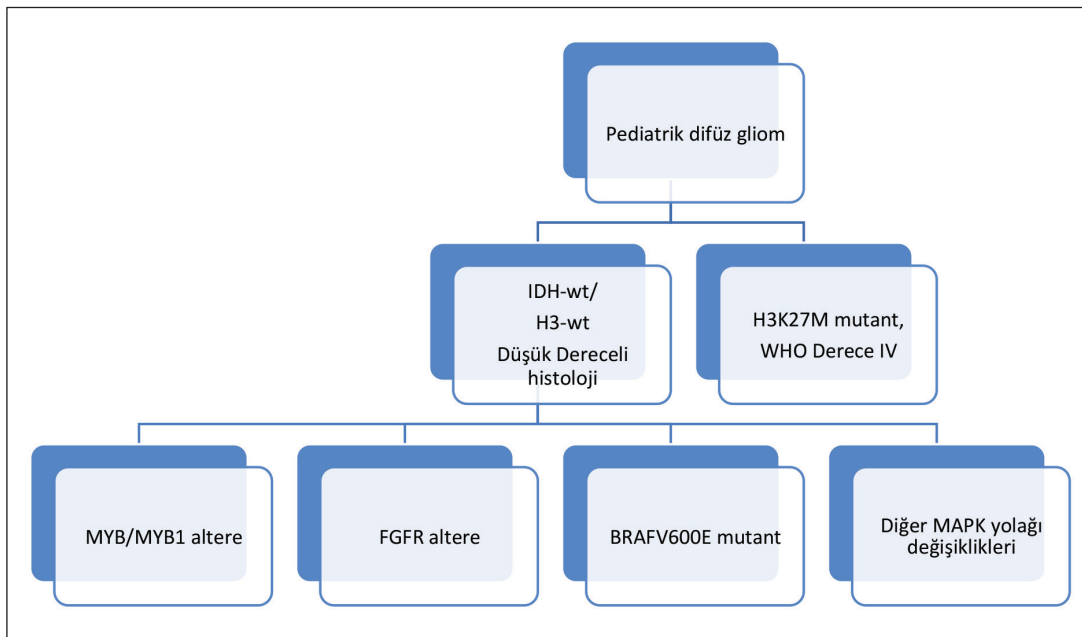
Bu sınıflamada, şimdilik derece belirtilmemesi öneriliyordu.

Zira tümörlerin tamamı düşük dereceli morfoloji ve klinik seyirle sahip olmakla birlikte çoğu Derece II, ancak MYB alterasyonları gösterenler ise daha çok Derece I davranış potansiyeline sahip izlenimi uyandırmaktaydı. Dolayısıyla bu antitelerin nihai olarak derecelendirilebilmesi için daha fazla klinik takip verisine sahip olunması gerektiği aşıkardı. 4. güncelleme bu yetkinliğe ulaşılan dek tümörlerin derecesi için "Belirsiz- To be determined" ifadesini önerdi.

cIMPACT-NOW serisinde 1. turun sonu:

Birinci turu tamamlanan seride şimdi çalışma grupları 2. tur üzerine hazırlıklarını sürdürmektedirler. Birinci çalışma grubunun IDH mutant difüz gliomların derecelendirilmesi, 2. çalışma grubunun ependimom sınıflaması, 3. çalışma grubunun da yeni antiteler üzerine çalıştıkları biliniyor. Bu tur sonunda ise, tahminen 2020 sonlarında WHO SSS mavi kitap 5. edisyonunun yayınlanması bekleniyor (20).

cIMPACT-NOW serisi bugüne dek WHO tümör sınıflaması pratiğinde çok farklı ve özgün bir model oluşturdu. Hızla biriken moleküler bilgileri pratik kullanıma entegre edecek hızla güncellemeler yayınladı. Patolojik ve klinik uyumun artmasına yönelik önemli katkılar sağladı. Bu süreçteki en büyük sıkıntı bu güncellemelerde önerilen moleküler değişikliklere yönelik testlerin çok pahalı olması, uygulamanın çok iyi bir teknik altyapı ve uzman kadrosu ile mümkün olması, sonuçların yorumlanması konusunda da birikim, deneyim ve iyi bir teorik altyapıya sahip nöropatologların gerekliliği olarak görülebilir. cIMPACT-NOW serisi ile SSS tümörlerini anlamak, sınıflamak, derecelendirmek konusunda mükemmeliğe yaklaşılsa da bu önerilerin uygulamasının pratikte yaygınlaşması az gelişmiş, ya da gelişmekte olan ülkelerde mümkün görünmüyor. Gittikçe artan eğilim moleküler alterasyonların her birine ayrı yöntemler ile bakılması yerine geliştirilmekte olan hedefli paneller ile yeni nesil dizileme yöntemlerinin kullanılması yönünde. Gelişmiş ülkelerde dahi SSS tümör olguları tanımlayıcı bir patoloji



Şekil 9: Pediatrik tipte difüz glial tümörlerin sınıflaması.

raporu sonrasında referans merkezlerinde yapılan moleküler test sonuçlarına göre rapor ediliyor. Aynı tarzın ülkemizde de somutlaşması acil bir ihtiyaç olarak görünüyor.

cIMPACT-NOW bileşenleri:

Yürütme Kurulu: David Louis (başkan), Ken Aldape, Dan Brat, David Capper, David Ellison, Dominique Figarella-Branger, Cynthia Hawkins, Werner Paulus, Arie Perry, Guido Reifenberger, Andreas von Deimling, Pieter Wesseling.

Klinik Danışma Kurulu: Tracy Batchelor, J. Gregory Cairncross, Stefan Pfister, Stefan Rutkowski, Michael Weller, Wolfgang Wick.

1. Çalışma Grubu: Dan Brat (başkan), Ken Aldape, Howard Colman, Eric Holland, David Louis, Robert Jenkins, Bette Kleinschmidt-DeMasters, Arie Perry, Guido Reifenberger, Roger Stupp, Andreas von Deimling, Michael Weller.

2. Çalışma Grubu: David Ellison (başkan), Cynthia Hawkins, David Jones, David Louis, Arzu Onar, Stefan Pfister, Guido Reifenberger, Stefan Rutkowski.

3. Çalışma Grubu: David Louis (başkan), Tracy Batchelor, J. Gregory Cairncross, David Capper, Dominique Figarella-Branger, Caterina Giannini, M. Bea Lopes, Werner Paulus, Martin van den Bent, Pieter Wesseling, Wolfgang Wick.

■ KAYNAKLAR

1. Aibaidula A, Chan AK, Shi Z, Li Y, Zhang R, Yang R, Li KK, Chung NY, Yao Y, Zhou L, Wu J, Chen H, Ng HK: Adult IDH wild-type lower-grade gliomas should be further stratified. *Neuro Oncol* 19(10):1327-1337, 2017
2. Anonymous. EXPERT committee on health statistics. *World Health Organ Tech Rep Ser* 53:1-54, 1952
3. Arita H, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura T, Shimokawa A, Takami H, Tanaka S, Mukasa A, Shirahata M, Shimizu S, Suzuki K, Saito K, Kobayashi K, Higuchi F, Uzuka T, Otani R, Tamura K, Sumita K, Ohno M, Miyakita Y, Kagawa N, Hashimoto N, Hatae R, Yoshimoto K, Shinojima N, Nakamura H, Kanemura Y, Okita Y, Kinoshita M, Ishibashi K, Shofuda T, Kodama Y, Mori K, Tomogane Y, Fukai J, Fujita K, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Moriuchi S, Nonaka M, Suzuki H, Shibuya M, Maehara T, Saito N, Nagane M, Kawahara N, Ueki K, Yoshimine T, Miyaoka E, Nishikawa R, Komori T, Narita Y, Ichimura K: A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. *Acta Neuropathol Commun* 4(1):79, 2016
4. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, Kleinschmidt-DeMasters BK, Perry A, Reifenberger G, Stupp R, von Deimling A, Weller M: cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV". *Acta Neuropathol* 136(5):805-810, 2018
5. Dumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P: Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 62(10):2152-265, 1988
6. Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G, Louis DN: cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAF(V600E) mutation. *Acta Neuropathol* 137(4):683-687, 2019
7. Gessi M, Capper D, Sahn F, Huang K, von Deimling A, Tippelt S, Fleischhack G, Scherbaum D, Alfer J, Juhnke BO, von Hoff K, Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Chavez L, Pfister SM, Pietsch T, Jones DT, Sturm D: Evidence of H3 K27M mutations in posterior fossa ependymomas. *Acta Neuropathol* 132(4):635-637, 2016
8. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, Westphal M, Schackert G, Meyermann R, Pietsch T, Reifenberger G, Weller M, Loeffler M, von Deimling A: Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: Implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 120(6):707-718, 2010
9. Hasselblatt M, Jaber M, Reuss D, Grauer O, Bibo A, Terwey S, Schick U, Ebel H, Niederstadt T, Stummer W, von Deimling A, Paulus W: Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype: A dissolving diagnosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 77(6):422-425, 2018
10. Hochart A, Escande F, Rocourt N, Grill J, Koubi-Pick V, Beaujot J, Meignan S, Vinchon M, Maurage CA, Leblond P: Long survival in a child with a mutated K27M-H3.3 pilocytic astrocytoma. *Ann Clin Transl Neurol* 2(4):439-443, 2015
11. International Union Against Cancer (UICC). Committee on Tumor Nomenclature (1965) *Illustrated Tumor Nomenclature*, Berlin: Springer, 229
12. Kernohan JW, Mabon RF: A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 24(3):71-75, 1949
13. Kernohan JW, Sayre GP: *Tumors of the central nervous system*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1952
14. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*, 2nd edn. Berlin: Springer-Verlag, 1993
15. Kleihues P, Cavenee WK: *World Health Organization Classification of Tumours—Pathology and Genetics. Tumours of the Nervous System*. Lyon: IARC Press, 2000
16. Kleinschmidt-DeMasters BK, Donson A, Foreman NK, Dorris K: H3 K27M mutation in gangliogliomas can be associated with poor prognosis. *Brain Pathol* 27(6):846-850, 2017
17. Lin FY, Bergstrom K, Person R, Bavle A, Ballester LY, Scollon S, Raesz-Martinez R, Jea A, Birchansky S, Wheeler DA, Berg SL, Chintagumpala MM, Adesina AM, Eng C, Roy A, Plon SE, Parsons DW: Integrated tumor and germline whole-exome sequencing identifies mutations in MAPK and PI3K pathway genes in an adolescent with rosette-forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2:a001057, 2016
18. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D, Wesseling P, Batchelor TT, Cairncross JG, Pfister SM, Rutkowski S, Weller M, Wick W, von Deimling A: Announcing cIMPACT-NOW: The consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy. *Acta Neuropathol* 133(1):1-3, 2017

19. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D, Wesseling P, Batchelor TT, Cairncross JG, Pfister SM, Rutkowski S, Weller M, Wick W, von Deimling A: cIMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy): A new initiative in advancing nervous system tumor classification. *Brain Pathol* 27(6):851-852, 2017
20. Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, Aldape K, Capper D, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D, von Deimling A, Wesseling P: cIMPACT-NOW: A practical summary of diagnostic points from Round 1 updates. *Brain Pathol* 29(4):469-472, 2019
21. Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, Batchelor TT, Cairncross JG, van den Bent M, Wick W, Wesseling P: cIMPACT-NOW update 2: Diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol* 135(4):639-642, 2018
22. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th edn. International Agency for Research on Cancer: Lyon, 2007
23. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System. France: International Agency for Research on Cancer, 2016
24. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giangaspero F, Giannini C, Hawkins C, Kleihues P, Korshunov A, Kros JM, Beatriz Lopes M, Ng HK, Ohgaki H, Paulus W, Pietsch T, Rosenblum M, Rushing E, Soylemezoglu F, Wiestler O, Wesseling P; International Society of Neuropathology-Haarlem: International Society of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 24(5):429-435, 2014
25. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, Batchelor TT, Cairncross JG, Capper D, Figarella-Branger D, Lopes MB, Wick W, van den Bent M: cIMPACT-NOW update 1: Not otherwise specified (NOS) and not elsewhere classified (NEC). *Acta Neuropathol* 135(3):481-484, 2018
26. Mellai M, Annovazzi L, Senetta R, Dell'Aglio C, Mazzucco M, Cassoni P, Schiffer D: Diagnostic revision of 206 adult gliomas (including 40 oligoastrocytomas) based on ATRX, IDH1/2 and 1p/19q status. *J Neurooncol* 131(2):213-222, 2017
27. Mistry M, Zhukova N, Merico D, Rakopoulos P, Krishnatry R, Shago M et al (2015) BRAF mutation and CDKN2A deletion define a clinically distinct subgroup of childhood secondary high-grade glioma. *J Clin Oncol* 33:1015-1022
28. Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, Santiago T, Gupta K, Dalton JD, Tang B, Hauptfear K, Punchihewa C, Easton J, Mulder H, Boggs K, Shao Y, Rusch M, Becksfort J, Gupta P, Wang S, Lee RP, Brat D, Peter Collins V, Dahiya S, George D, Konomos W, Kurian KM, McFadden K, Serafini LN, Nickols H, Perry A, Shurtleff S, Gajjar A, Boop FA, Klimo PD Jr, Mardis ER, Wilson RK, Baker SJ, Zhang J, Wu G, Downing JR, Tatevossian RG, Ellison DW: Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology. *Acta Neuropathol* 131:833-845, 2016
29. Ramkissoon LA, Horowitz PM, Craig JM, Ramkissoon SH, Rich BE, Schumacher SE, McKenna A, Lawrence MS, Berghthold G, Brastianos PK, Tabak B, Ducar MD, Van Hummelen P, MacConaill LE, Pouissant-Young T, Cho YJ, Taha H, Mahmoud M, Bowers DC, Margraf L, Tabori U, Hawkins C, Packer RJ, Hill DA, Pomeroy SL, Eberhart CG, Dunn IF, Goumnerova L, Getz G, Chan JA, Santagata S, Hahn WC, Stiles CD, Ligon AH, Kieran MW, Beroukheim R, Ligon KL: Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:8188-8193, 2013
30. Ringertz N: Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand* 27(1):51-64, 1950
31. Rivera B, Gayden T, Carrot-Zhang J et al (2016) Germline and somatic FGFR1 abnormalities in dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Acta Neuropathol* 131:847-863
32. Smits A, Jakola AS (2019) Clinical presentation, natural history, and prognosis of diffuse low-grade gliomas. *Neurosurg Clin N Am* 30:35-42.
33. Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D, Schrimpf D, Ono T, Shirahata M, Reifenberger G, Weller M, Hänggi D, Wick W, Herold-Mende C, Westphal M, Brandner S, Pfister SM, Capper D, Sahm F, von Deimling A: Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDHwt astrocytoma to glioblastoma. *Acta Neuropathol* 136(5):793-803, 2018
34. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW: Pediatric gliomas: Current concepts on diagnosis, biology, and clinical management. *J Clin Oncol* 35(21):2370-2377, 2017
35. Yeane GA, Brat DJ: What every neuropathologist needs to know: Update on cIMPACT-NOW. *J Neuropathol Exp Neurol* 78(4):294-296, 2019
36. Zulch KJ: Atlas of Gross Neurosurgical Pathology. Berlin: Springer, 1975
37. Zulch KJ: Atlas of the Histology of BRAIN TUMORS. Berlin: Springer, 1971
38. Zulch KJ: Brain Tumors: Their Biology and Pathology, 2nd edn. New York:Springer Publishing Co. Inc., 1965
39. Zulch KJ: Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System. Geneva: World Health Organization, 1979