



## Derleme

# Glioblastom

## Glioblastoma

Koray ÖZDUMAN, Mehmet HACIHANEFİOĞLU, M. Necmettin PAMİR

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Koray ÖZDUMAN ✉ Koray.ozduman@superonline.com

## ÖZ

Glioblastom (GBM) santral sinir sisteminin en sık görülen malin tümörüdür ve tedavisi her yönü ile kompleks ve zordur. Bu tümör konusunda uzun yıllar içinde oluşan büyük bilgi birikimine rağmen halen küratif tedavi mümkün değildir. Fakat teknik ve teknolojik gelişmeler ve hastalık biyolojisini anlamamız sayesinde tedavi her zamankinden daha yüz güldürücü şekilde yapılabilmekte, hasta sağlığı ve hayat kalitesi yüksek tutulabilmektedir. Tümör biyolojisi konusunda yapılan çalışmalar glioblastomların tanısını daha objektif hale getirmiş ve hastalık davranışını daha iyi anlayabilmemizi sağlamıştır. Günümüzde halen glioblastom tedavisinin merkezini cerrahi, radyoterapi ve alkilleyici ajanlarla uygulanan kemoterapi oluşturur. Rekürrens tüm hastalarda izlenir ve bu durumda da cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve bevacuzimab ile antiangiyojenik tedavi uygulanır. Tüm diğer tedavi yöntemleri arasında standart kullanıma girebilen bir yöntem olmamıştır. Sağkalım günümüzde düzelmiş olmasına rağmen hâlâ yıllarla ölçülür.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Glioblastom, Yüksek gradeli gliom, Nöroşirürji, Moleküler belirteçler

## ABSTRACT

Glioblastoma (GBM) is the most common malignant tumor of the central nervous system and its treatment is complex and complicated in many aspects. Despite an extensive amount of information on this tumor, the treatment is still not curative. However a better understanding of tumor biology has enabled us to improve treatment, improve survival and increase the quality of life. Studies on tumor biology have made the diagnosis more objective and rational treatments possible. The current treatment relies on a combination of surgery, external beam radiotherapy and chemotherapy with alkylating agents. Recurrence is seen in all patients and in this instance treatment options are again surgery, radiotherapy, chemotherapy and antiangiogenic therapy with bevacuzimab. No other treatment has come into routine use. The survival has improved but is still measured in years.

**KEYWORDS:** Glioblastoma, High grade glioma, Neurosurgery, Molecular markers

## ■ GİRİŞ

Glioblastom (GBM) santral sinir sisteminin en sık görülen malin tümörüdür ve tedavisi her yönü ile kompleks ve zordur (120). Bu tümör konusunda uzun yıllar içinde oluşan büyük bilgi birikimine rağmen halen küratif tedavi mümkün değildir (55,123). Fakat teknik ve teknolojik gelişmeler ve hastalık biyolojisini anlamamız sayesinde tedavi her zamankinden daha yüz güldürücü şekilde yapılabilmekte, hasta sağlığı ve hayat kalitesi yüksek tutulabilmektedir (55,123). Bu amaç yolunda nöroşirürjiyenin görevi hastalığın

biyolojisini iyi bilmek ve o hasta için o anda en uygun olan ve uzun dönemde en iyi sonuçları sağlayacak cerrahi stratejiyi seçmektir. Bu yazının amacı “GBM” ile yeni tanışan genç bir nöroşirürjiyen için GBM konusundaki güncel bilginin ana hatlarını çizmektir.

## ■ EPİDEMİYOLOJİ

## GBM Sıklığı

Tüm dünya istatistiklerinde GBM en sık görülen malin primer

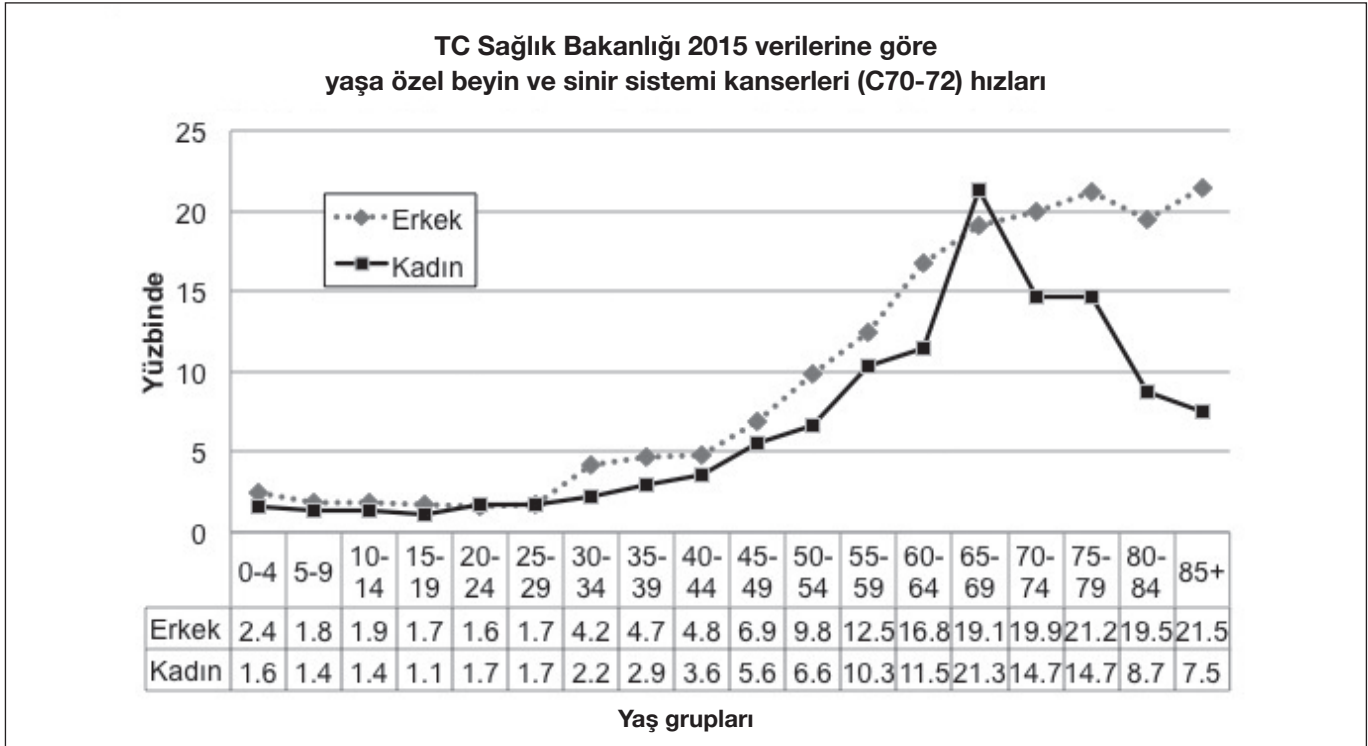
beyin tümörüdür. Glial tümörlerin görülme sıklığı analizin yapıldığı ülkeye, o ülkenin tıbbi imkanları ve sağlık politikalarına göre değişir. Amerikan istatistiklerine göre gliomlar primer beyin tümörlerinin %30'unu oluşturur ve bunların %80'i malindir ve %54'ü GBM olarak tanı almıştır (120). Avrupa istatistiklerinde ise glial tümörler primer beyin tümörlerinin %34'ünü oluşturur ve %95'i malindir. Gliomlar erişkin yaş grubunun nadir tümörlerindedir. Türkiye istatistiklerinde santral sinir sistemi kanserleri tüm kanserlerin %2'sini oluştururlar (1). Bu dünya istatistikleri ile de uyumludur. Türkiye istatistiklerine giren hastaların %79,9'u histolojik olarak doğrulanmıştır, %11,3 sadece radyolojik olarak tanı almıştır, %2,4 ise sadece ölüm bildirimini ile santral sinir sistemi kanseri tanısı almıştır ve bu istatistikler rakamların güvenilir olduğunu düşündürür (1). Glial tümörlerin insidansı yaş gruplarına göre de değişir (Şekil 1). GBM insidansı yaşla birlikte artar (120). Ortanca tanı yaşı 64'dür. GBM görülme insidansı erkeklerde minimal daha yüksektir. TC Sağlık Bakanlığı 2015 istatistiklerine göre Türkiye'de santral sinir sistemi kanserlerinin görülme insidansı erkeklerde yüzde 5,3 kadınlarda ise 4,1'dir (1). Gelişmiş ülkelerde ve yüksek sosyoekonomik düzeydeki toplumlarda görülme sıklığı daha yüksektir (133). En yüksek insidans Avrupa'da izlenir. Ayrıca beyaz ırkta görülme insidansı da diğer ırklardan fazladır (164). Amerikan istatistiklerinde GBMün görülme insidansı yıllar içinde belirgin bir farklılık göstermemiştir (118). Malin gliomlar aynı zamanda vücutta görülen tümörler arasında en malin davranışlı olanlarındandır. Dünya istatistiklerine göre 1,3 ve 5 yıl sağkalım oranları %35, %8 ve %4,7'dir. Beş yıllık sağkalım yaşa bağlı olarak da değişir. 20-44, 45-54, 55-64 yaş gruplarında beş yıllık sağkalım %19, %8 ve %5'dir.

## GBM Etiyolojisi

GBM'lerin neden oluştuğu konusundaki bilimiz bugün hâlâ kısıtlıdır. Eldeki bilgi üç farklı mekanizmanın bu tümörlerin oluşumunda rol oynayabileceğini göstermektedir. Bunlar: çevresel faktörler (kanıtlanmış iki adet), alerji ya da atopi hikayesi ve ailesel kalıttır.

## Çevresel faktörler

Gliomların oluşumu konusunda en iyi bilinen çevresel faktör iyonizan radyasyona maruz kalmaktır. Bu konudaki bilimiz özellikle atom bombası sonrası sağ kalanlar, tinea kapitis nedeniyle çok düşük doz kraniyal ışınlama geçirenler(143, 145), hipofiz adenomları nedeniyle düşük doz radyasyon alanlar (107), çocukluk çağı kanserleri nedeniyle yüksek doz kraniyospinal ışınlama alan (113) kohortlardan gelir. Buna karşılık diyagnostik yöntemler dolayısıyla radyasyona maruz kalan büyük insan gruplarıdaki risk net olarak ortaya konamamıştır (118). Bu çalışmalar hem düşük hem yüksek doz radyasyonun GBM riskini artırdığını göstermiştir. İyonizan radyasyona maruz kalınan yaş ne kadar küçükse gliom riski o kadar yükselir. İnsip ve ark. 5 yaş öncesinde 50 Gy kraniyal ışınlama alanlarda riskin 30 kat arttığını göstermiştir (82). İyonizan radyasyon DNA hasarı oluşturan bir etkidir. Kliniğimizde yapılan çalışmalar moleküler genetik çalışmalar GBM gelişiminde DNA'da oluşan bu hasarın tamiri konusundaki eksikliklerin önemli bir rolü olabileceğini göstermiştir (169). Bu çalışma DNA hasar tamirindeki bozuklukların hem kalıtılmış hem de sonradan kazanılmış olabileceğini göstermiştir (169). Bu bulguyu destekleyecek şekilde GBM'lerde kanser yatkınlığı yapan 8



**Şekil 1:** TC Sağlık Bakanlığı 2015 verilerinden de anlaşılacağı şekilde Glioblastom insidansı genç erişkinlikten itibaren artar, kadınlarda 65 yaşta zirve değerine ulaşır. Erkeklerde insidansı kadınlardan daha yüksektir ve yaşa bağlı olarak, zirve yapmadan, sürekli olarak artar.

genden 6 tanesi ve düşük gradeli gliomlara yatkınlık yapan 6 genden 4 tanesi DNA-hasar tamir genleridir (80). DNA hasar tamirindeki bu zafiyet glial tümörlerin neden radyasyon sonrası ortaya çıktıklarını, neden zaman içinde daha malin tümörlere dönüştüklerini, neden radyoterapiye yanıt verdiklerini, neden alkilleyici ajan kemoterapilerine yanıt verdiklerini, hastaların neden kemik iliği baskılanması yaşadıklarını ve tümörlerin neden nüks ettiğini açıklayabilen çok temel bir özelliktir. İyonizan radyasyon haricinde radyofrekans (RF) radyasyonun da (Analog, kablosuz, cep telefonu ve WiFi kullanımı) GBM riskini artırdığı konusunda bugün için yeterli kanıt vardır (35, 54). Bu riskin, erken kullanım yaşı, uzun telefon kullanım süresi, uzun RF radyasyona maruz kalma süresi ile paralel olarak artan şekilde ve bir latent dönem sonrasında arttığı gösterilmiştir (35). Meta analizlerde GBM riskinde en yüksek risk gruplarında 3 kattan fazla risk bildirilmektedir (35). Başka bir çevresel faktörün GBM oluşumundaki rolü bugüne kadar net olarak kanıtlanamamıştır (118). Sitomegalovirüs enfeksiyonu, çiftçilik, insektisitler, pestisitler, askeri radyasyon kaynakları, lastik kimyasalları, metaller ve kaynak gazları, organik çözücüler ve jet motor üretimi ile nedensellik kurmaya çalışan çalışmaların hiçbiri net bir kanıt sağlayamamıştır.

#### **Alerji hikayesi**

Atopik bünye ve alerji hikayesinin GBM riskini azalttığına dair de epidemiyolojik kanıt mevcuttur (6,7). İstatistik çalışmalarında tanımlanan alerjiler solunum yolu alerjileri, astım ve egzamalarıdır. Alerjilerin yarattığı koruyucu etki hem düşük gradeli gliomlar, hem de yüksek gradeli gliomlar için geçerlidir. Bu ilişki sorumlu olan mekanizma bilinmemektedir.

#### **Ailesel kalıtım**

Moleküler döneme kadar gliomların gelişimi konusunda mendelian olmayan yatkınlığın ancak çok kısıtlı bir rol oynadığı düşünülmekteydi (118). Hatta, yapılan matematiksel hesaplamalar birçok solid tümörün sadece kök hücre havuzunda ortaya çıkan “kötü şans” nedeniyle ortaya çıkan değişikliklerden kaynaklandığını ortaya atmaktaydı (166). “Kötü şans” olarak tanımlanan bu genetik bozuklukların nedeni DNA'nın kopyalanması sırasında ortaya çıkan hatalardır. Dokudaki kök hücrelerin hayat boyunca kaç kez bölündüğü ile orantılı olarak, o dokuya ait bir “kötü şans” ihtimali vardır. Bağırsak epiteli gibi sık yenilenen dokulardaki “kötü şans” ihtimali yüksekken, kendini nadir olarak yenileyen nöral dokuda daha düşüktür (166). Oysa başka araştırmacıların matematiksel hesaplarında şanssızlık haricinde açıklanamayan başka bir faktörün daha gliom gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (178). Bu riskin, konusunda en kuvvetli adaylardan biri genetik yatkınlıktır. Moleküler genetik yöntemlerin 2005 yılı sonrasında ailesel genetik yatkınlığın gliom oluşumuna etkisi konusunda büyük miktarda bilgi birikmiştir (140).

Kanserin genetik bir hastalık olduğu yüz yıldan uzun bir süredir bilinmektedir (16). Bir tümörde gözlenen genetik bozuklukların iki kaynağı vardır: Ailesel olarak “kalıtılmış” olabilir ya da sonradan “kazanılmış” olabilirler. Kalıtılan özellikler “germline” kazanılanlar ise “somatic” olarak isimlendirilir. Kanserin kalıtılabileceği ilk olarak Broca tarafından tarif edilmiştir (20). Ailesel yatkınlığın gliom oluşumunda önemli bir etken

olduğu konusunda fikir birliği vardır. Bu yatkınlık ailesel olarak aktarılan genetik kod bozukluklarından kaynaklanır. Gliom oluşumundan sorumlu bu genetik bozuklukların etkisi çok kuvvetli ise “mendelian” tarzda bir kalıtım kliniği izlenir. Buna karşılık genetik bozuklukların kanser yapıcı etkisi kısıtlı ise o zaman ancak bu değişikliklerden yüzlerce çevresel faktörlerin de etkisi ile gliom oluşturur ve bu kalıtım şekli de poligenik kalıtım olarak isimlendirilir. Kanser fenotipinin nasıl olacağı kalıtılan genetik bozukluğun fonksiyonu tarafından belirlenir. Ailesel kalıtılan bir mutasyon genel kanser riskini artıracak bir bozukluksa (örneğin, *TP53* genindeki mutasyonlar) o zaman aynı bireyde farklı organ sistemlerinin kanserleri aynı anda görülürler ve bu kanser sendromu olarak isimlendirilir (*TP53 için Li-Fraumeni sendromu*). Buna karşılık bazı bozukluklar (kansere yatkınlık genleri) ise sadece serebral gliomlarla prezante olur ve diğer organ sistemlerinde bozukluk görülmez (135). Ayrıca kalıtılan genetik bozukluğun gliom geliştirme riskini ne kadar artıracakını da etkilenen genin çalışma mekanizması ve kanser oluşturma gücü belirler. Bazı genler tümör oluşumunu engelleyici genlerdir ve tümör supresör geni olarak bilinir; buna karşılık bazıları da kanserin oluşması konusunda aktif çalışan genlerdir ve bunlar da onkogen olarak isimlendirilir. Bozukluğun bir onkogende ya da tümör supresör geninde olmasına göre kalıtım dominant ya da resesif olarak gelişir.

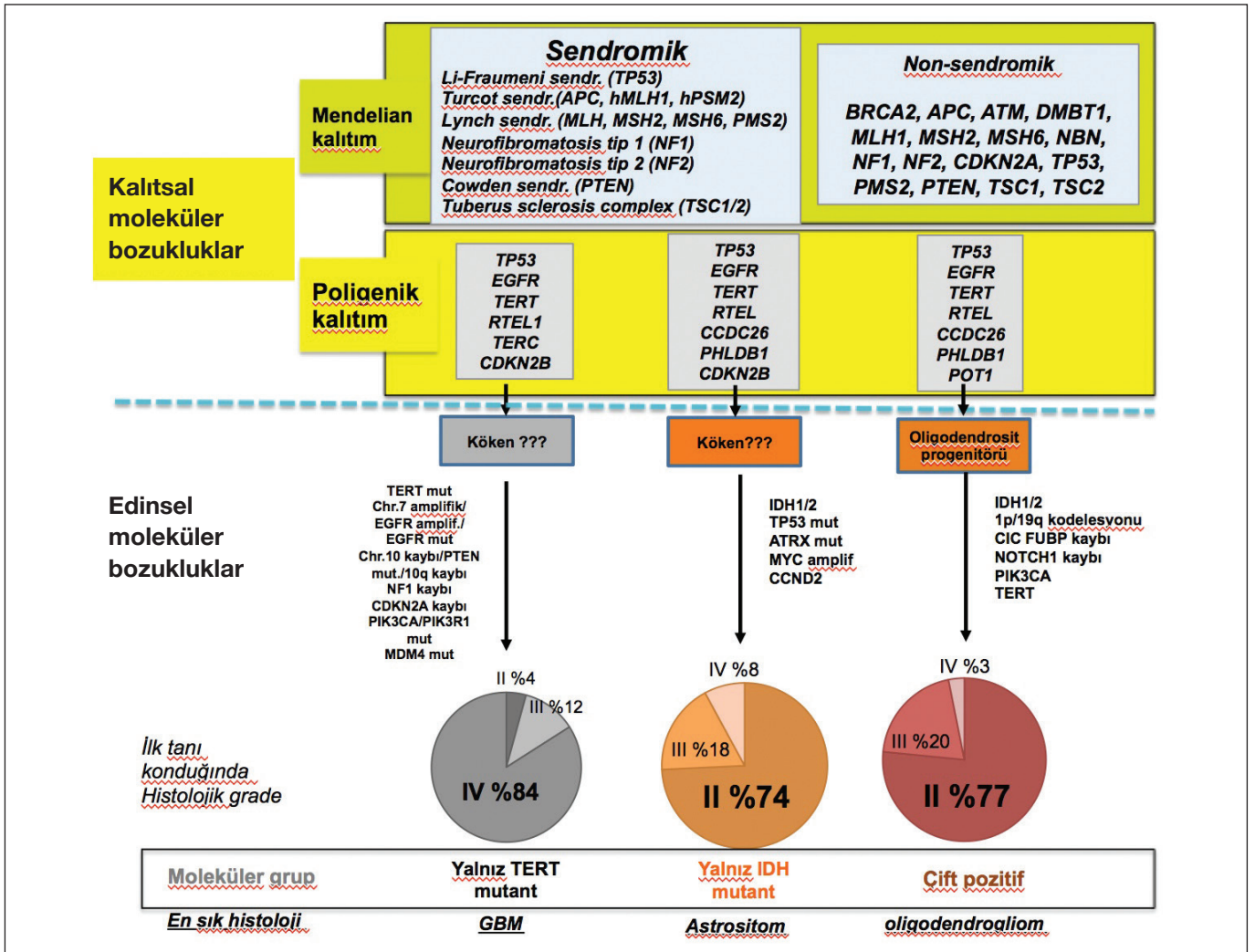
Mendelian kalıtsal sendromlarda kalıtılan genetik değişikliğin kanser oluşturma etkisi çok kuvvetlidir ve genetik olarak değişikliği taşıyan kişilerin büyük bir kısmı hastalığa yakalanır. Sendromik ya da nonsendromik olan ve mendelian gliom kalıtımı gliom olgularının ancak küçük bir bölümünü oluşturur. Hastalık bir aile içinde birçok bireyde gözlenir ve otozomal dominant, otozomal resesif gibi kalıtsal paternlere uyar. Hastada tek bir organ sisteminin hastalığı (ör. birçok bireyde sadece glial tümör) olabileceği gibi birçok organ sisteminin etkilenmesi de söz konusu olabilir ve bu mendelian kalıtsal sendrom olarak isimlendirilir. Gliomların görüldüğü sendromlar ve bozukluğun izlendiği genler şunlardır: Nörofibromatozis tip 1 (*NF1*), Nörofibromatozis tip 2 (*NF2*), Lynch sendromu (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*), Li/Fraumeni sendromu (*TP53*), Turcot sendromu (*APC*, *MLH1*, *PMS2*), Cowden sendromu (*PTEN*) ve Tuberoz Skleroz (*TSC1*, *TSC2*). Ayrıca *BRCA2*, *APC*, *ATM*, *DMBT1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *NBN*, *NF1*, *NF2*, *CDKN2A*, *TP53*, *PMS2*, *PTEN*, *TSC1*, *TSC2* genlerinde olabilecek mutasyonlar ailesel fakat non-sendromik kalıtsal beyin tümörlerine yol açabilir (105).

Diğer önemli kalıtım şekli poligenik kalıtımdır. 2009 yılında gelişmiş moleküler genetik yöntemlerin kullanıldığı, tüm genomu kapsayan genetik asosiyasyon çalışmaları (genome wide association study= GWAS) 8 farklı genetik bölgedeki polimorfizmlerin (*TERC*, *TERT*, *EGFR*, *CCDC26*, *CDKN2B*, *PHLDB1*, *TP53*, *RTEL1*) gliom yatkınlığı konusunda insanlar arasında belirgin farklar oluşturduğu gösterilmiştir (106,177). Polimorfizmler genetik kodumuzda insandan insana farklılık gösteren DNA bazları ya da kısa dizileridir. İnsan genomu 10 milyon kadar polimorfizm barındırır. O insan topluluğu içinde %1'den fazla bir oranda görülmeleri polimorfizmleri mutasyonlardan ayıran bir özelliktir. Toplumda yüksek oranda görülmeleri onları “normalin varyasyonu” olabileceklerini düşündürse de polimorfizmlerin insanda birçok hastalığa

yatkınlığı, hastalık gidişlerini ve ilaçlara olan yanıtları belirlediği bilinmektedir.

Ayrıca histopatolojik olarak “glial tümörler” ya da “GBM” olarak isimlendirilen hastalıkların zaman içinde farklı alt tipler tarafından oluşturuldukları gösterilmiştir; farklı gliom alt tipleri (IDH-mutant astrositom ve IDH-mutant oligodendrogliomlar, GBM’ler) birbirinden farklı ve özgün genetik bozukluk havuzlarına sahiptir ve farklı genetik bozukluk havuzlarına sahip olan farklı gliomların ailevi yatkınlık konusundaki alt yapıları da birbirinden farklıdır (106) (Şekil 2). Gliomlar konusunda tanımlanmış olan polimorfizmler de farklı gliom tiplerinde

değişkenlik gösterir ve o gliom tipinin gelişimi konusunda bize ışık tutarlar. Örneğin CCDC26 polimorfizmlerinin GBM riski üzerine belirgin bir etki göstermezken, IDH mutant gliom riskini 14 kat kadar artırdığı ve bunu DNA’da uzak bölge interaksiyonunu değiştirerek MYC onkogeni üzerinden gerçekleştirdiği kliniğimizde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (117). Aynı şekilde PHLDB1 polimorfizmleri IDH mutant gliom gelişim riskini, buna karşılık CDKN2B polimorfizmleri astrositom ve GBM gelişim riskini, ve TERC polimorfizmleri GBM gelişim riskini artırır (94). Epidemiyolojik hesaplamalar gliomların %25’inin kalıtsal, genetik faktörlerden kaynaklandığını tahmin



**Şekil 2:** Hemisferik difüz gliomlar arasında farklı biyolojik alt gruplar tanımlanmıştır. Bu gruplar histolojik özellikleri ve içerdikleri moleküler genetik değişiklikler açısından farklılık gösterir ve her biri farklı bir biyolojiye sahiptir. Farklı gruplar moleküler belirteçler (IDH, TERT mutasyonları) kullanılarak birbirinden güvenilir şekilde ayrılabilir. Bu şekilde hemisferik difüz gliomlar arasındaki en büyük ve en çok araştırılmış gruplar olan glioblastom, astrositom ve oligodendrogliom konusundaki bulgular özetlenmiştir. Her grubun moleküler patogenezi farklı olduğundan bu gruplara yatkınlık sağlayan genetik faktörler de değişkendir. Farklı tümör gruplarının oluşumuna katkıda bulunan kalıtsal moleküler bozukluklar kabaca iki grupta incelenebilir: Mendelian ve poligenik kalıtım. Mendelian kalıtım genlerinin kanser oluşturma etkisi çok kuvvetlidir. Bu mendelian genler farklı organ sistemlerinde aynı anda tümör oluşumuna neden olurlarsa sendromik, sadece gliom oluşturlarsa non-sendromik olarak isimlendirilirler. Buna karşılık poligenetik kalıttan sorumlu olan genetik varyasyonların kanser oluşturma gücü çok daha düşüktür ve ancak çok sayıda varyasyon, çevresel faktörlerden de etkilenecek gliom oluşumuna zemin hazırlar. Ailesel kalıtılan bu genlerin üzerine gliomların köken aldığı hücrelerde kazanılmış (somatik) bozukluklar da eklendiğinde farklı gliomlar oluşur.

etmektedir (88). Ailesel gliomlar (Bir ailede 2'den fazla bireyde GBM görülmesi) gliomların %5'ini oluşturur (144). Bu olguların ancak beşte biri (%1) kalıtsal mendelian sendromlardır (118). Genetik riskin dörtte bir kadarının da poligenik kalıtımla açıklanabileceği tahmin edilmektedir (106). Kalan genetik risk bugünkü bilgimizle açıklanamamaktadır.

Gözlenen bütün bu kalıtsal faktörlere rağmen günlük klinik gözlemlerimizde etkilenmiş çok sayıda bireyi olan büyük "GBM aileleri" izlememizin nedeni gliomların nadir kanserler olmalarıdır. Sık görülen ve nadir görülen kanserlerdeki durum karşılaştırıldığında bu çok daha net görülebilir. Kanser yatkınlığı konusunda çok bilinen bir genetik değişiklik olan *BRCA2* genindeki polimorfizmler ve meme kanseri gelişim ihtimalini o bireyde %80'e kadar çıkarabilmektedir, çünkü meme kanseri, sekiz kadından birinde izlenen sık bir hastalıktır. Aynı genetik değişiklik GBM riskini de 2,3 kat artırır (135). Fakat GBM görülme sıklığı toplumda yüz binde beştir ve bu risk artışının etkisi hastalığın görülme sıklığını bu hastalar için on binde bire çıkarsa bile bu hâlâ çok düşük bir ihtimaldir. Dolayısıyla aynı aile içinde birden çok bireyin gliom geliştirmesi çok nadir gözlenen bir durumdur (144).

## ■ PATOLOJİ VE GLIOMLARIN SINIFLANMASI

### Gliom Sınıflamasının Tarihçesi

Bir beyin tümörünün klinik davranışı, tümör biyolojisi, beyin anatomisi, beyin fonksiyonu ve vücut fizyolojisi ve vücudun tümöre yanıtının rol oynadıkları bir denklem tarafından belirlenir. Bu denklemin en önemli değişkeni tümörün biyolojisidir. Beyin ve çevre dokudan kaynaklanan tümörler çok değişken tümör biyolojilerine sahiptir. Bu değişken biyolojileri anlayabilmek ve davranışlarını öngörebilmek için bir sınıflandırma şarttır. Beyin tümörlerini anlayışımız bugüne birçok basamakta evrilererek gelmiş ve hâlâ kusursuz bir hale gelmemiştir. Güncel sınıflandırma bu sürecin bir ürünü olduğu için sınıflandırmanın şu anki halini anlayabilmek için evrildiği basamakları da sindirmek gerekir. Gliom sınıflandırmasının tarihçesi üç dönemde incelenebilir. 1860-1960 arasındaki morfoloji yüzyılında sınıflandırma morfolojik temeller üzerine kurulmuştur. 1960-2005 arasındaki moleküler destekli dönemde bilimsel araştırmalar sonucunda bulunan moleküler göstergeler sınıflandırmayı daha güvenilir hale getirmiştir. 2005 sonrasında moleküler tekniklerdeki belirgin gelişme ile tümörlerin sınıflandırılmasında genetik ve epigenetik bulgular morfolojiden daha ön plana çıkmıştır.

### Morfoloji yüzyılı (1863-1960)

Beyin tümörleri konusunda ilk sistematik sınıflandırma Rudolf Virchow tarafından yapılmıştır. 1846 yılında ilk kez glial hücreleri tanımlamış olan Virchow 1863 yılında mikroskopik görünümü esas alan bir yöntemle beyin tümörlerini gliomlar ve sarkomlar olarak sınıflamıştır (172). Bu ilk sınıflama klinik davranışı dikkate almamış, sadece bir "gruplama" sunmuştur. Virchow ilk sınıflandırmasından 30 yıl sonra, 1890'da psammom olarak isimlendirdiği üçüncü bir grup daha belirlemiştir. Virchow sonrasında morfolojinin en büyük öncüsü olan Santiago de Raymond Cajal İspanyol okulunu kurmuş ve beyindeki farklı hücre gruplarını tanımlamıştır. Onun öğrencisi olan Rio Hortega

1920 yılında ilk olarak insan beyinin embriyolojik gelişimdeki nöral ve glial progenitör hücreleri tanımlamıştır (136). Yine ünlü bir Alman patoloğu olan Hugo Ribbert, İspanyol okulunun gösterdiği bu progenitör hücrelerle beyin tümörü hücrelerinin benzerliğini gözlenmemiş ve beyin tümörlerinin gelişimi konusundaki "embriyolojik gelişimde takılma" hipotezini 1918'de yayınlamıştır (139). Bu hipotez beyinde görülen tümörlerin her birinin beyinin embriyolojik gelişimindeki ara farklılaşma basamaklarındaki hücrelerden birine karşılık geldiğini iddia eder. Aynı yıllarda kendi tümör sınıflaması üzerinde çalışmakta olan Cushing, öğrencisi Percival Bailey'i farklı merkezlerin bakışlarını öğrenmek için Avrupa'ya gönderdiğinde Bailey'in karşısına çıkan da bu "embriyolojik farklılaşma sırasında takılma" hipotezi olmuştur. Cushing ve Bailey 1926'daki sistematik sınıflandırmalarının merkezini de bu hipotez oluşturmuştur. Bu sistematik sınıflandırmada nöral-ontogenez, yani hücre kökenini temel alarak 14 farklı santral sinir sistemi tümör grubu tanımlanmıştır (9). Bailey ve Cushing sınıflandırmasının temelini oluştururan hipotez beyin tümörlerinin embriyolojik gelişim sırasında ortaya çıkan takılmalar sonucunda, santral sinir sistemi öncül hücrelerinin kanserleşmesinden kaynaklandığıdır (9). Bu sınıflamanın çok önemli bir özelliği de klinik gidiş ve hasta prognozunu dikkate almasıdır (9). Yani **gruplandırma ve klinik davranış** sınıflandırmaya girmiştir.

İkinci dünya savaşının hemen öncesindeki yıllara gelindiğinde gliomlar konusunda artan gözlemler "embriyolojik farklılaşma sırasında takılma" hipotezi ile uyumlu olmayan kanıtlar getirmiştir. Avrupa'da gliomlar konusunda kayda değer araştırmalar yapan Hans Joachim Scherer 1940 yılında primer ve sekonder GBM kavramını ortaya atmış ve gliomların morfolojik davranışları konusunda önemli gözlemler yapmış, (perinöral ve perivasküler dizilim, ak madde yolakları boyunca yayılım ve anatomik bariyerlerin korunumu) gibi temel gliom özelliklerini tanımlamıştır (147). Sekonder GBM kavramı glial tümörün zaman içinde normal dokuya daha çok benzeyen bir formdan daha az benzeyen bir forma dönüştüğünü kabul eder ve bu "embriyolojik farklılaşma sırasında takılma" ile taban tabana zıttır. Yine 1933'de LB Cox gliomlarda infiltrasyon ve malin dejenerasyon konusundaki gözlemlerini yayınlamıştır (43). Yine aynı paralelde, 1950 yılında Herbert Olivecrona ile çalışan Nils Ringertz astrositom olarak tanımladığı tümörlerin birbirinden farklı klinik davranış gösteren üç farklı grade'de olabileceğini göstermiştir (141). Tümör sınıflamasında bu karşıklığı akılcı bir sistemle çözen Mayo Clinic'den James Kernohan olmuştur. Kernohan daha önce A.C. Broders'in dudağın skuamöz hücreli kanserlerinde ortaya attığı "anaplazi derecelendirmesini" glial tümörlere uygulamıştır (21). Kernohan'ın 1952'de bir Armed Forces Institute of Pathology fasikülü olarak yayınladığı sınıflandırma 5 farklı tümör grubu ve 4 tümör grade'i tanımlanır (84). Dedifferensiyasyon hipotezi tüm dünyada kabul görmüş ve bundan sonraki sınıflama şemalarının da temelini oluşturmuştur. Bu sınıflandırma aslında Hansemann'ın tümörlerin matür hücrelerin dedifferensiyasyonu ile ortaya çıktığı hipotezi üzerine kuruludur ve bu hipotez Rio-Hortega, Cushing ve Bailey'in "embriyolojik farklılaşma sırasında takılma" hipotezlerinin tam tersidir. Böylelikle **gruplandırma, gradelendirme ve klinik davranış** sınıflandırmaya girmiştir.

1976 yılında Zülch ve ark.nın başını çektiği grup ilk olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün tümörleri 6 gruba bölen WHO sınıflamasını yayınlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması daha önceki sınıflama şemalarının en kuvvetli yanlarını bir araya getirmenin yanında, daha önce yapılmamış olduğu şekilde grupların klinik davranış açısından da farklı olduklarını göstermek için klinisyenlerden de destek almıştır (180). Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması beyin tümörlerinin sınıflandırmasında tüm dünyanın ortak bir sınıflandırmada buluşmasını sağlamış ve bu noktaya kadar patologların sağladığı klinik bilgiyi düzenli ve sistematik olarak artırmıştır. Fakat WHO sınıflandırması grup, grade ve klinik korelasyon bilgisini sadece grup ve grade'e indirger. Yani klinik davranış bilgisini grade içine entegre eder ve bu entegrasyon bu muhteşem sınıflama sisteminden son derece tehlikeli bir dogmanın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Sınıflandırmayı tarihçesi, doğası ve nedenleri ile içine sindirememiş klinisyenler için belli grade'lerin belli sağkalım beklentileri vardır. Örnek olarak bir GBM hastası bu dogmaya göre bir seneden kısa yaşmalıdır. Oysa WHO sınıflandırması 2016 revizyonu sonrasında bile bir tümör hastasının sağkalımını öngörebilecek kadar güvenilir ve olgun bir durumda değildir: WHO sınıflamasına göre grade II olarak tanımlanan tümörler hemisferde, talamusta ve beyin sapında çok farklı davranışlar gösterebilir ve hatta birbirinden çok farklı tümörler olabilirler. Aynı şekilde hepsi WHO grade II olarak tanımlanan glial tümörler çocuklarda, gençlerde, genç erişkinlerde ve yaşlılarda birbirinden çok farklı tümör biyolojileri sergileyebilir ve hatta birbirinden çok farklı tümörler olabilirler. Ve yine aynı şekilde, hepsi WHO grade II olarak tanımlanan glial tümörler lokalize, yaygın ya da çok yaygın (gliomatosis paterninde) büyüme gösterebilir ve birbirinden çok farklı tümör biyolojileri sergileyebilir ve hatta birbirinden çok farklı tümörler olabilirler. Tümörün tanısı patologlar arasında ya da aynı patoloğun farklı zamanlardaki değerlendirmelerinde değişkenlik gösterebilir. Aynı şekilde WHO grade II olarak tanı alan bir tümör daha malin bir tümörün infiltratif alanından alınmış olabilir. Aynı şekilde daha önce alınan radyoterapi ve kemoterapiler tümörün morfolojik tanısını etkileyebilir. Bütün bu nedenlerden dolayı **hastasına en iyi tedaviyi ulaştırmak amacıyla olan doktor sadece tümör grade'i üzerinden bir sağkalım tahmini yapmamalıdır.**

Beyin tümörlerini sınıflandırmak konusunda 150 senelik büyük bir birikime sahip olan patoloji bilim dalı bu problemleri yıllar içinde net bir şekilde kavramış ve sınıflandırmanın eksikliklerini yerine koymak için önemli adımlar atmıştır. 1976 sınıflandırmasının kullanımında ortaya çıkan Patologlar-arası ve patoloğun sınıflama tutarsızlıkları daha objektif bir sınıflama ve grade'leme yöntemine ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Başını Catherine Dumas-Duport, Berndt Scheithauer ve Patrick Kelly'nin çektiği çalışma grubu bu soruna standardize histomorfolojik özellikleri kullanarak oluşturulan St Anne-Mayo sınıflaması ile çözüm önermiştir (52). Bu sınıflama (1) **nükleer atipi**, (2) **mitoz**, (3) **vasküler endotelial proliferasyon ve (3) nekroz** kriterlerini kullanarak bir puanlama önerir ve piyesin aldığı puana göre daha objektif bir şekilde grade belirler. Bu yaklaşım Dünya Sağlık Örgütü tarafından da benimsenmiş ve sınıflama içine alınmıştır. WHO klasifikasyonu 1993, 2000 ve 2007'de artan bilgi birikiminin ışığında yenilenmiştir. 2007

WHO sınıflaması santral sinir sisteminden köken alan 7 farklı tümör grubu tanımlamıştır (97). Glial tümörler bu grubun içinde Nöroepitelial doku tümörleri içinde sınıflanırlar. Bu grupta yer alan tümörler arasında erişkin yaş grubunda en sık rastlanan malin bir tümör olan GBM'lerdir. Erişkin yaş grubunda ikinci sıklıkta "difüz gliomlar" olarak tanımlanan grup görülür. Bu grup astrositom ve oligodendrogliom olarak isimlendirilen iki morfolojik tipi içerir. Difüz infiltratif gliomların haricinde klinikopatolojik olarak çok stereotipik özellikler taşıyan ve WHO grade I olarak sınıflanan ekspansil gliomlar da sık görülen bir gruptur (örneğin: pilositik astrositom, gangliogliom, gangliositom). Bu en sık görülen histolojiler haricinde nöroepitelial doku tümörleri arasında sınıflanan birçok farklı antite daha vardır.

### **Moleküler destekli morfoloji dönemi (1960-2005)**

Zaman içinde histomorfolojik bulguların tümör gruplarını ancak belli bir noktaya kadar öngörebildiği gözlenmiştir. Ayrıca morfolojik tanı örneklemeden ve tanı sırasındaki metodolojik yaklaşımdan çok etkilenir. St. Anne Mayo sınıflaması bu probleme bir cevap olarak ortaya çıksa da problemi tam olarak ortadan kaldırmamaktadır. 1960'lardan itibaren klinik kullanımda yaygınlaşan immünohistokimya ve moleküler biyoloji teknikleri morfolojik bulguları desteklemiş, tanıların daha güvenli bir şekilde konabilmesini sağlamıştır. Ama bu teknolojiler sadece tanıyı desteklemekte kalmamış, klinikte kullanılabilir, yüksek güvenilirlikte klinik belirteçler de sağlamıştır: Bunlardan üç tanesi (1994'de tanımlanan 1p/19q kodelesyonları, 2008'de tanımlanan IDH mutasyonları ve 2013'de tanımlanan telomeraz promotör mutasyonları) glial tümörler konusundaki anlayışımızı temelden değiştiren biyolojik belirteçlerdir (94).

Bu belirteçler arasında ilk olarak kullanıma giren 1p/19q kodelesyonları olmuştur. Bu kromozomal değişiklik 1. kromozomun kısa kolu ve 19. kromozomun uzun kolunun, sentromer olarak isimlendirilen kromozom merkezinden itibaren kopuk olması ile karakterizedir ve ilk olarak oligodendrogliomlarda 1994 yılında tanımlanmıştır (138). Klinik çalışmalarda bu belirtecin anaplastik oligodendrogliomlarda kemoterapiye cevaplı olguları gösterdiği bulunmuştur. 1p/19q kodelesyonu klinik davranış tahmin etmek konusunda paha biçilmez bir biyolojik belirteçtir. 1998 yılında ilk olarak Cairncross ve ark. bu kromozomal değişikliği taşıyan Anaplastik oligodendrogliom hastalarının 2/3'ünün PCV kemoterapisinden yarar gördüğü ve toplam sağkalımın bu hastalarda daha uzun olduğunu göstermiştir (29, 30). Bu bulgular 20 yıl sonra RTOG9402 ve EORTC26951 çalışmaları ile doğrulanmış ve 1p/19q kodelesyonu taşıyan hastaların sağkalımlarının taşımayanlara göre ortalama 6 kat kadar daha uzun olduğu gösterilmiştir (29,30). Tüm bu bulgular 1p/19q kodelesyonu taşıyan hastaların daha selim ve tedaviye cevaplı bir biyolojilerinin olduğunu göstermiştir. Dolayısı ile günümüzde kodelesyonu taşıyan hastaları adjuvan tedavilerin yan etkilerinden koruyan stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Cerrahi sonrası rekürren ya da rezidüel infiltratif glial tümörlerin tümü zaman içinde büyürler. Bu WHO grade II gliomlar için geçerlidir. Oligodendrogliomlar, tüm adjuvan terapi protokollerine duyarlı oldukları için, bu hastalarda radyoterapinin geciktirilmesi ve sadece oral temozolamid tedavisi

ile bu tümörlerin kontrol altında tutulması bir strateji olarak ortaya atılmış ve hemen tüm merkezlerdeki araştırmacılar tarafından klinik hasta popülasyonlarında doğrulanmıştır. Dolayısı ile kodelesyonun (ve diğer gliom belirteçlerinin) gösterilmesi büyük bir önem taşır. 1p/19q kodelesyonunun hastada aranması için rutinde parafin ya da taze dondurulmuş örneklerden FISH, mikrosatellit marker analizi ya da tüm-genom tarama teknolojileri (SNP-array, next-generation teknolojileri) kullanılmaktadır. FISH, değerlendirmesinde pratik olarak büyük problemler olması nedeniyle birçok laboratuvar tarafından güvenilir kabul edilmemektedir. TERT promotör mutasyonları, 1p/19q kodelesyonu taşıyan hastaların tümünde pozitif olduğu ve çok kolay ve güvenilir şekilde gösterilebildiği için değerli bir confirmasyon testidir. Fakat sonraki çalışmalar bu markeri taşıyan hastaların radyoterapiye de iyi yanıt verdiklerini, sonraki çalışmalar da bu belirteci taşıyan tümörlerin başlı başına iyi klinik gidişli bir tümörü tanımladığı gösterilmiştir. 1p/19q kodelesyonu oligodendrogliomlar için patognomoniktir ve tanı için artık olmazsa olmaz kabul edilmektedir. Morfolojik olarak oligodendrogliom komponentinin olması oligodendrogliom tanısını koymak için yeterli değildir, moleküler testlerle desteklenmesi gereklidir (98). 2008'de IDH-mutasyonlarının da tanımlanması sonrasında IDH-mutasyonlarının hemisferik düşük grade'li gliom olarak bildiğimiz klinikopatolojik antiteyi tanımladıkları anlaşılmıştır (41,128). Oligodendrogliomlarda IDH-mutasyonu, 1p/19q kodelesyonları ve TERT-promotör mutasyonlarının olmazsa olmaz bulgular ve bu tümör cinsi WHO grade II (oligodendrogliom) ya da grade III (anaplastik oligodendrogliom) morfolojisinde görülür (41). Oligodendrogliomlar WHO grade IV morfolojisinde görülmezler ve bu nedenden dolayı da WHO grade IV tümörlerde 1p/19q kodelesyonu aranması anlamlı değildir. Gündelik kullanımda 1p/19q kodelesyonunu tanımlamak için kullanılan testlerin büyük bir kısmı sadece 1 ve 19. Kromozomları test eder ve bu nedenden dolayı çok daha karmaşık kopya sayısı değişiklikleri taşıyan tümörlerin yanlışlıkla 1p/19q kodelesyonu taşıyor sanılması ve tedavinin yanlış yönlendirilmesi söz konusu olabilir.

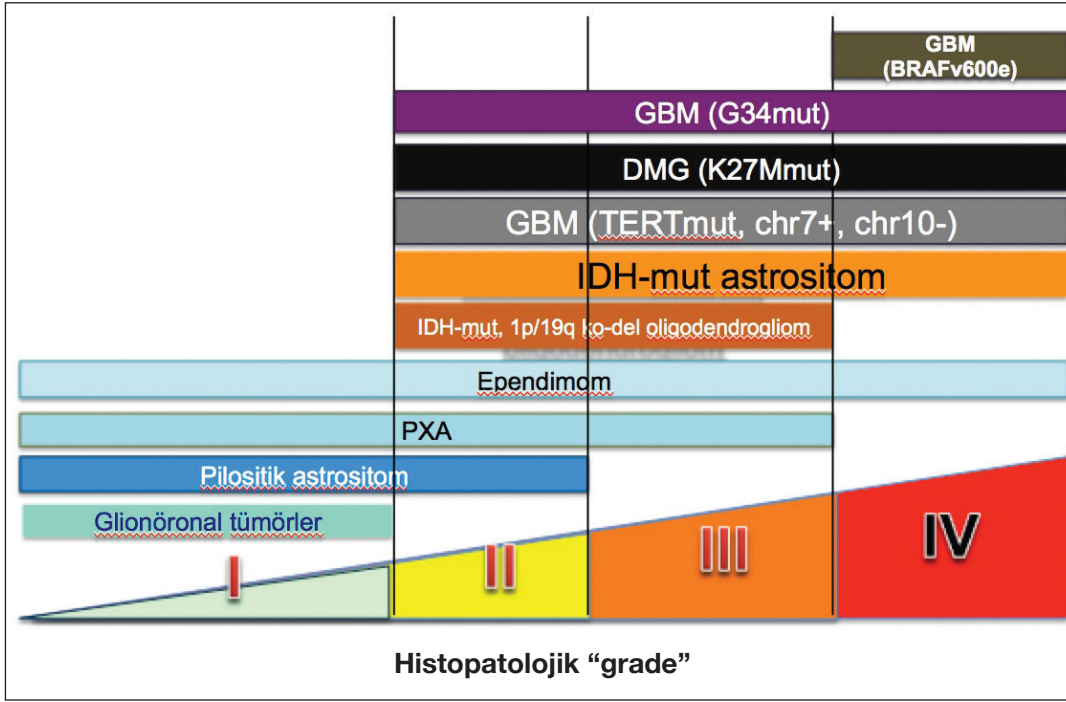
Gliom biyolojisinin anlaşılması konusunda ikinci bulunan belirteç de İzositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonlarıdır. IDH mutasyonları ilk olarak 2008 yılında GBM'lerin sistematik tüm-genom analizleri sırasında saptanmıştır (128). Bir hücresel ara-metabolizma enzimi olan IDH, hücrede enerji üretiminden sorumlu olan Krebs siklusunun önemli ara parçalarından biridir. Sistematik yapılan taramalar sonucunda bulunana kadar araştırmacılar böyle bir metabolik enzimin kanser oluşumunda merkezi bir role sahip olabileceğini düşünmüyordu. Bugün bile bu enzimin kanser oluşumuna nasıl yol açtığı ve nasıl çalıştığı tam olarak bilinmemektedir. IDH mutasyonunun kansere yol açma mekanizmaları konusunda yapılan ilk çalışmalar bu enzimin mutasyonunun "fonksiyon kaybı" mekanizması üzerinden çalıştığını iddia ettiler. Fonksiyon kaybı, tümör supresör genlerinin klasik çalışma mekanizmasıdır. Fakat IDH mutasyonları hastaların hemen hepsinde proteinin fonksiyonel bölgesi içinde yer alan tek bir aminoasiti etkiliyordu ve bu da bu değişikliğin proteine yeni bir fonksiyon kazandırdığının göstergesiydi; yani IDH mutasyonu bir "fonksiyon kazanım" olayıydı, yani IDH bir "onkogen" olarak etkiliyordu. IDH konusunda yapılan çalışmalar, mutasyonun enzimin yapısını

değiştirdiği ve farklı bir reaksiyonu katalizlemesine yol açarak 2-hidroksiglutarat denen bir onkojenik ara ürünün birikmesine yol açtığını göstermiştir (50). Bu ürün hücrede gen ekspresyonunun kontrolünde önemli bir işlem olan DNA metilasyonunu değiştirir ve gliom oluşumuna yol açar (99, 168). Farklı araştırmacılar, bu ara ürünün ayrıca DNA katlanması sırasında uzak bölgelerin birbiri ile olan interaksiyonlarını değiştirerek PDGF gibi onkogenlerin etkisini artırdığını göstermiştir (66).

Diffüz infiltratif hemisferik gliomlar arasında, IDH mutasyonu varlığı "düşük gradeli gliom" olarak tanımladığımız tümör biyolojisinin belirteçidir ve oligodendrogliom ve astrositik tümörleri tanımlar. IDH-mutant tümörler, WHO grade-III ve grade-IV tümörler arasında görülebilse de bunlar aynı grade'de olan ve IDH mutasyonu taşımayan tümörlerden çok daha iyi gidişli ve tüm tedavi yöntemlerine daha duyarlıdır (3). Bu gruptaki hastalar tedavi sonrasında diğer GBM hastalarından çok daha uzun süre hayatta kalırlar. Buna karşılık, difüz infiltratif glial tümörlerin tamamı ele alındığında (WHO grade II, III ve IV tümörler) IDH mutasyonu taşımayan tümörlerin çok büyük bir kısmı GBM genetik yapısı taşırlar. Bu genetik yapı grade'den bağımsızdır, yani GBM genetik yapısı taşıyan tümörler WHO grade II, III ya da IV morfolojisi ile görünebilirler. Bu klinik davranışla da koreledir. GBM genetik yapısı taşıyan tümörler aynı histomorfolojik grade'de olan IDH-mutant difüz gliomlardan çok daha agresif bir klinik gidişe sahiptirler. **Yeni difüz hemisferik gliomların çok büyük bir kısmı ya IDH-mutant gliom ya da GBM genetik yapısı taşırlar** (32) (Şekil 3). Bu kurala uymayan küçük bir azınlığın da (IDH mutasyonu taşımayan, GBM genetik yapısı içermeyen) pilositik astrositomlar, glionöronal tümörler gibi tümörlerin araya karışması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (3). Aynı şekilde gliomatozis serebri olarak tanımlanan tümörler de genetik olarak bu gruplardan birine dahil olurlar (76). Talamik ve beyin sapı yerleşimli gliomların ve pediatrik yaş grubundaki difüz infiltratif gliomların genetik olarak daha farklı oldukları gözlenmiştir ve bu tümörlerin genetik sınıflaması konusunda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (103). Sonuç olarak IDH difüz gliomların klinik davranışlarının tahmin edilmesi konusunda çok değerli bir biyolojik belirteçtir. Bu belirtecin gösterilmesi taze dokuda ve parafin kesitlerinde, moleküler testler kullanılarak büyük bir duyarlılık ve güvenilirlikle yapılabilmektedir. Günümüzde her ne kadar WHO 2007 morfolojik sınıflaması kullanılıyor olsa da son yıllarda üstel şekilde artan moleküler biyolojik verilerin ışığında santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflamasında radikal bir değişiklik olgunlaşma aşamasındadır. Bu yeni moleküler sınıflandırma histopatolojik sınıflandırmadan daha güvenilir olacak ve hastalık biyolojisi konusunda daha net tahminler yapabilmemizi ve tedaviyi bilinçli şekilde yönlendirmemizi sağlayacaktır.

### 3.1.3 "Yeni nesil moleküler dönem" (2005 sonrası)

Yirmibirinci yüzyılda moleküler biyolojik araştırmalar büyük bir ivme kazanmıştır. Bunun nedeni bilgisayar destekli ileri moleküler teknolojilerin gündelik kullanıma girmeleridir. Bu teknikler arasında en ön planda gelen 2005'de kullanıma giren "yeni nesil dizileme" teknolojileridir. Bu teknolojilerin getirdiği değişim, araştırmacının önceki bilgisini temel alarak kurduğu hipotezin



**Şekil 3:** Farklı gliom biyolojilerini tanımlayan moleküler belirteçlerin kullanıma girmesinden sonra farklı tümör tiplerinin benzer morfoloji ve benzer anaplazi düzeylerinde (grade) olabilecekleri izlenmiştir. Bu moleküler belirteçlerin kullanımı ile tümör gruplaması daha objektif bir şekilde yapılabilmektedir.

sınanması kuralını değiştirerek, bunun yerine eldeki dokuda gözlenen tüm değişikliklerin sistematik olarak kataloglanması ve bu gözlemlerin raporlanması şeklinde bir yaklaşımı ön plana çıkarmıştır. Muazzam miktarda bilgiyi sistematik olarak önümüze seren bu teknolojiler genetik kod, RNA transkriptleri, RNA-işlenmesi, Proteinler ve proteinlerin ileri modifikasyonları gibi biyolojik bilginin tüm platformlarına uygulanmıştır. Ayrıca genomik değiştirme (editing) teknolojilerinin ve genetiğiyle oynanmış hayvan modellerinin de gündelik kullanıma girmesi daha önce hiç rastlanmamış bir “veri birikimi” yaratmıştır. Bu büyük veri birikimi de yeni bilgisayar teknolojilerinin geliştirilmesi ile büyük bir hızla sınanmış bilgiye dönüşmektedir. Bu yeni bilgi hastalıkların ve özellikle çok karmaşık bir hastalık sistemi olan kanserin anlaşılmasında büyük bir ivme sağlamıştır.

Kişide izlenen kansere artık üç farklı değişikliğin bir karması olarak bakılmaktadır: 1-genel kanser mekanizmalarını içeren değişiklikler (örneğin TP53 ya da BRCA1 tümör baskılayıcı genlerinin susturulması); 2-spesifik kansere ait genetik değişiklikler (örneğin, gliomlarda IDH mutasyonları) ve 3- o hasta için spesifik mekanizmalar (156,157). İşte ileri moleküler biyolojik teknikler hastalığın tanımlanması ve anlaşılmasını kolaylaştırırken aynı zamanda spesifik hastalarda görülen değişikliklerin o hastaya özel bir şekilde tanımlanmasını, o hastanın tümör biyolojisinin spesifik olarak anlaşılmasını ve o hastaya özel tedavilerin uygulanmasını mümkün kılmıştır. Bu yaklaşım kişiselleştirilmiş tıp (personalized medicine) olarak isimlendirilmektedir ve gliomların tanı ve tedavisinde de yavaş yavaş yerini almaya başlamıştır (134).

Moleküler çalışmaların gliomlar konusunda ortaya çıkardığı ilk sonuçlardan biri GBM’lerin gen ekspresyon profilleri açısından gruplanması olmuştur. Bu gruplamayı daha sonra GBM’lerin karakteristik moleküler biyolojisinin tanımlanması izlemiştir.

ABD’de üniversitelerarası bir inisiyatif olarak yürütülen Kanser Genom Atlası (TCGA) projesi ile GBM’lerin karakteristik genetik değişiklik, epigenetik özellik, gen ekspresyon profili ve post-translasyonel değişikliklerin tümü aynı anda incelenmiş ve bu tümör grubunun alt grupları belirlenmiştir (19,31) Sonrasında WHO grade II ve III gliom grubunun da detaylı bir şekilde tanımlanması gerçekleştirilmiştir (32,163). Aynı zaman aralığında pediatrik intrinsek pons gliomlarındaki değişiklikler de tanımlanmıştır (149). Bu yeni bilgilerin ışığında 150 senelik morfolojik gözleme dayanan patolojik sınıflandırma da gözden geçirilmektedir (98). Spesifik tümör tiplerinin genetik, epigenetik ve protein ekspresyonu düzeyinde gösterdikleri farklılıkları esas alan düzeltmeler aynı zamanda bu tümörlerin klinik davranışlarını, tedaviye yanıtlarını ve sağkalım beklentilerini her zamankinden daha iyi tanımlayabilmekte ve ayırabilmektedir. Bu tanı, ayırıcı tanı, tedavi ve izlem konusunda büyük kolaylıklar yaratmaktadır.

#### **Moleküler Belirteçlerin GBM Tedavisinde Bir Yararı Var mıdır?**

Moleküler biyoloji deneysel alanda glial tümörlerin biyolojisinin anlaşılması için çok büyük bir katkıda bulunmuştur. Bu bilgi kliniğe de son derece net bir şekilde yansımıştır. Bugün moleküler belirteçler ve ileri moleküler testler difüz gliomların tedavisinde patolojik incelemeyi tamamlayan, optimal tedavinin belirlenmesine yol gösteren, rekürens ve sağkalım öngörülerini sağlayabilen moleküler belirteçler olan IDH1/2 mutasyonları, TERT promotör mutasyonları, 1p/19q kodelasyonu testleri ülkemizde birçok merkezde ucuz ve güvenilir bir şekilde yapılabilmektedir. Özellikle gösteren olgularda tanı ve tedaviyi desteklemek için “yeni nesil dizileme” teknolojileri de pratik kullanıma girmiştir. Teknolojinin ucuzlaması ile çok daha fazla belirtecin aynı anda



bakılabilmesini sağlayacak ucuz ve pratik yöntemler de ufukta belirmiştir. Bu yöntemlerin uygulanması cerrahi pratiğini de etkilemiştir. Kliniğimiz kendi serisinde hepsi ilk tanı anında GBM histopatolojisinde olan tümörlerin çok farklı moleküler gruplardan olabilecekleri ve birbirinden çok farklı sağkalımları olabileceği görülmüştür (Şekil 4) (123). Farklılık sadece toplam sağkalımda değildir; bu gruplar birbirinden farklı rekürens paternleri de gösterir: Oligodendrogliom genetik sık olarak fokal ya da lokal rekürens izlenirken, astrositomlarda daha difüz rekürensler ve hatta multifokalite görülebilir(123). Buna karşılık GBM’lerde multifokalite sıktır. TERT mutant gliomlarda en sık lokal rekürens ve multifokalite izlenirken, TERT mutasyonu içermeyen gliomlarda beklenmedik şekillerde rekürens (örneğin, leptomeningeal rekürens) izlenmektedir (Şekil 5A, B) (123). Bu bilgiye hemen cerrahi sonrasında ulaşabilmek ve hastalık seyrini tahmin edebilmek cerrahın elinde kuvvetli bir silahtır.

### Moleküler Belirteçlerin Gliomlarda Kullanımı Zor mudur?

Cerrah için ameliyat ettiği hastada tümörün nasıl bir klinik davranış sergileyeceğini bilmek büyük bir önem taşır. Yavaş ve hızlı klinik davranış gösterecek tümörlerde cerrahi strateji farklı olacaktır (124,126). Ek tedavilere cevap verecek ya da vermeyecek tümörlerde de cerrahi strateji farklı olacaktır (155). Hastalığın klinik davranışı konusunda bilgi verebilecek testler iki basamakta gruplanabilir: 1-Tümör gruplaması ve tedavi yanıtını öngörmek için kullanılan moleküler belirteçler; 2- Kişisel tümör biyolojisini detaylı olarak ortaya koyacak ileri moleküler testler.

### Moleküler belirteçler

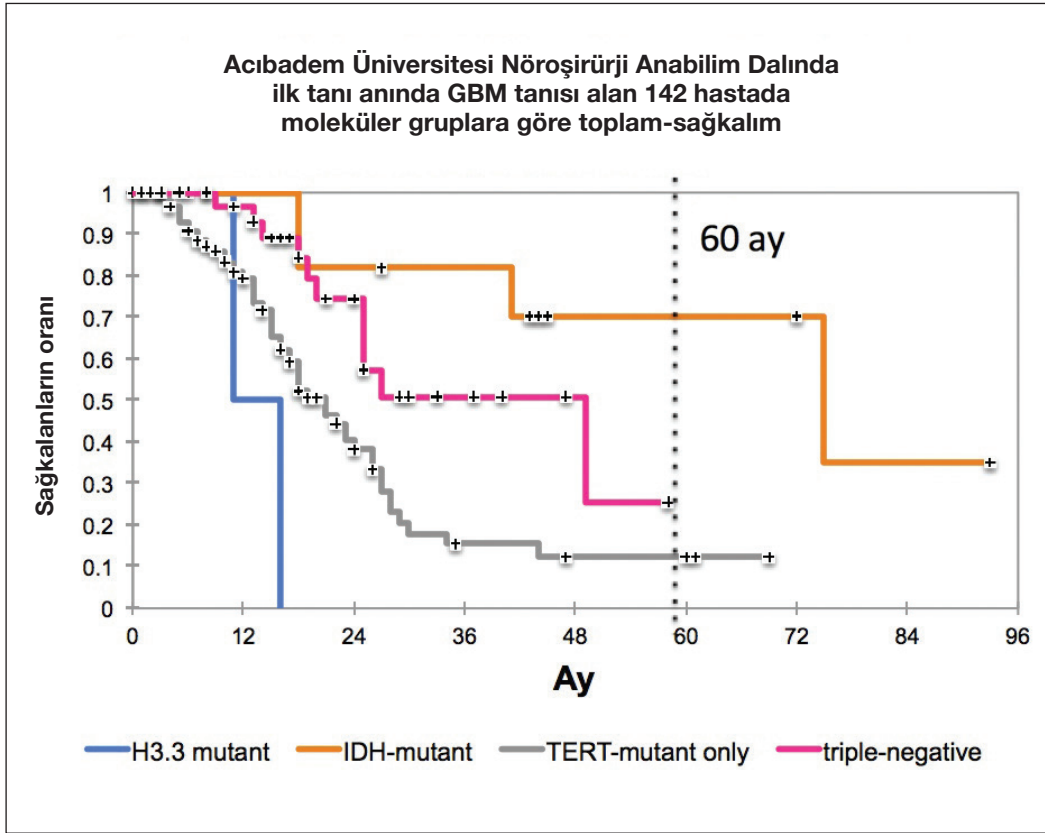
Kliniğimizde, gliomların sınıflaması için moleküler belirteçleri 2012 yılından beri kullanılmakta ve rutin kullanımını savunulmaktadır (122). IDH ve TERT moleküler belirteçlerine dayanarak gliomların dört moleküler alt tipe ayrılabilmesi, bu gruplamanın klinik kullanımda işe yaradığı ve hastalık klinik davranışı ve tedaviye yanıtı öngördükleri kliniğimizin 356 hastalık bir örnekleminde kanıtlanmıştır (3). Glial tümörlerin sınıflanabilmesi için kliniğimizde standart olarak çok sayıda moleküler belirteç kullanılmaktadır. Temel moleküler biyolojik yöntemlerle kolaylıkla ve minimal teknoloji ile yapılabilir. Stereotaktik biyopside kısıtlı tümör dokusun örneklerinden kolaylıkla çalışılabilir. Bu tanı testlerinin büyük kısmı (MGMT haricince) düşük miktarda DNA ile taze doku ya da parafine gömülmüş patoloji örneklerinden yıllar boyunca çalışılabilir. Testlerin yorumlanması tecrübeli bir nöropatolog tarafından kolaylıkla yapılabilir ve sonuçların hasta tedavisinde kullanımı nöroşirürjiyen, radyasyon onkoloğu ve medikal onkologların da olduğu konseylerde fikir birliğine yardımcı olur. Tanıların standardizasyonunu destekler, standart tedavilerin uygulanabilmesine imkan tanır, tedavi sonuçlarının karşılaştırılabilmesini ve iyileştirilebilmesini sağlar. Tüm bu özellikler GBM kadar kompleks, tedavisi, takibi zor hastalıklar için çok önemlidir. *IDH1*, *IDH2*, *TERT*-promotör, H3.3-K27, H3.3-G34, H3.2-K27, H3.1-K27 ve *BRAFv600e* mutasyonları nokta mutasyonu karakterinde olduklarından taranmaları ucuz ve güvenilirdir. IDH mutasyonları *IDH*-mutant gliomları (difüz astrositom, anaplastik astrositom, IDH-mutant GBM, oligodendrogliom, anaplastik oligodendrogliom) ayırmak için kullanılır ve iyi klinik gidişle

karakterizedir (3). TERT-promotör mutasyonları *IDH*-mutasyonu varlığında oligodendrogliomları ve *IDH*-mutasyonları yokluğunda GBM’leri tanımlamak için kullanılır (3). 1p/19q kodlesyonları IDH-mutant gliomlar arasından oligodendrogliomları ayırmak için kullanılır (58). *CDKN2A* homozigot kopya kayıpları IDH mutant anaplastik astrositomları IDH-mutant GBM’lerden ayırmak için kullanılır (153).GBM’lerin tanısı için ayrıca *EGFR* kopya artışı, *PTEN* kopya kayıpları da qPCR ya da FISH gibi temel yöntemlerle taranabilir (17). H3.3-K27M mutasyonları difüz orta hat gliomlarında ve supratentorial GBM’lerin küçük bir kısmında rastlanır (123). H3.3-G34 mutasyonları da genç erişkinlerde daha sık rastlanan, gliomatosis paterninde olan ve çok agresif klinik gidişli tümörleri işaretler (123). *BRAFv600e* mutasyonları GBM’lerde ve pediatrik gliomlarda sık olarak izlenir (103). *BRAF-KIAA1549* füzyonları pilositik astrositomlar için karakteristiktir (Şekil 6) (103). Birinci kademe Moleküler belirteçler patolojik tanıyı desteklemek için ilk tanı anında yapılır ve sonuçlar patolojik tanı ile aynı zamanda geldiği için ilk adjuvan tedavi kararında büyük değer taşırlar.

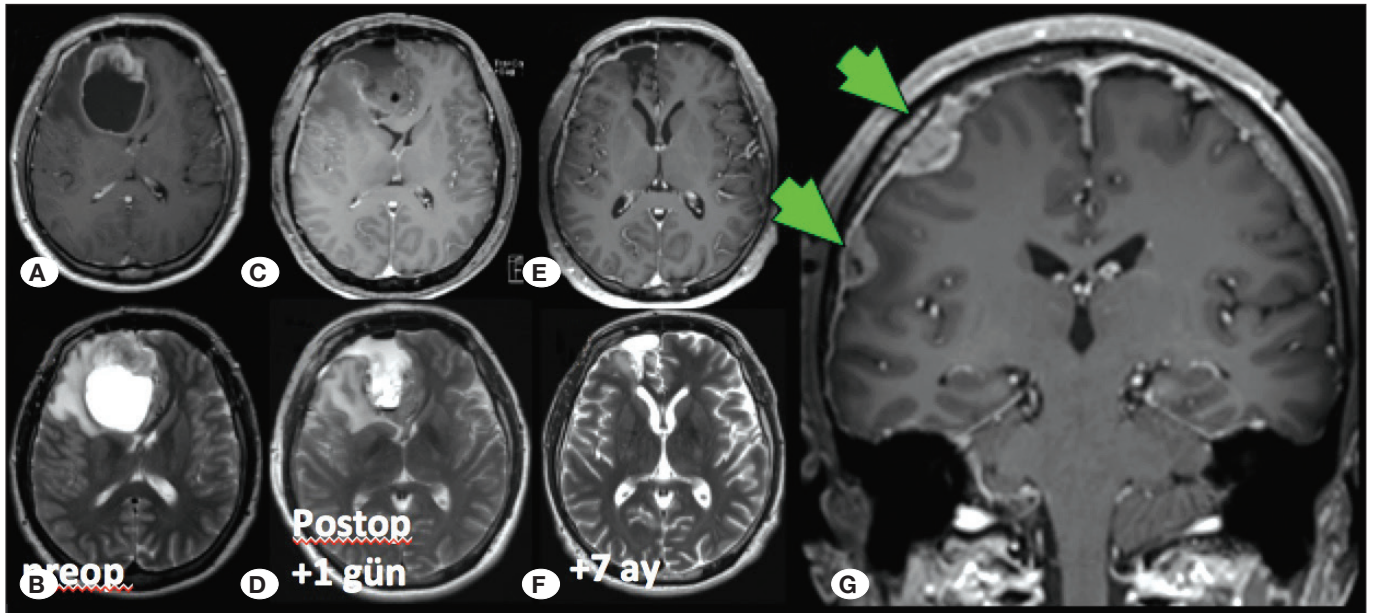
### İleri moleküler tanı testleri

Gliomların bir kısmında patolojik tanı konvansiyonel boyalar, immünohistokimya ve moleküler belirteçleri de kullanılmasına rağmen net olmayabilir (Nadir de olsa bazı tümörler bilinen patolojik gruplara uymayabilir, bilinen immünohistokimyasal ve moleküler belirteçlerin hiçbirini taşımayabilir). Ayrıca GBM biyolojisi hastadan hastaya farklılıklar gösterir. Hastaların bir kısmında ailesel yatkınlıkla ilgili genetik detaylar hastalık tedavisini etkileyebilir (Örnek olarak DNA tamir enzimlerindeki genetik varyasyonlar ve ailevi mutasyonların varlığında kemoterapiye bağlı kemik iliği yan etkileri çok belirgin olabilir). Bu noktada tümör biyolojisi konusunda daha fazla bilgi edinebilmek ve tanıyı netleştirebilmek için ileri moleküler genetik testler kullanılır. Bunlar arasında metilasyon profillemesi, tüm ekzom dizilemesi, tüm genom dizilemesi, RNA dizilemesi gibi yöntemler kullanılır. Metilasyon profillemesi için en sık kullanılan yöntem genom boyunca dağılmış yüzbinlerce spesifik noktanın metilasyon durumunu tek bir testle inceleyen metilasyon çipleridir. Glial tümörler, kökenleri ve epigenetik düzenleyici mutasyonlar nedeniyle çok farklı metilasyon paternleri gösterirler (168). GBM’ler içinde de metilasyon açısından farklılıklar gösteren alt gruplar vardır (19,31,161). Bu çiplerdeki paternler kullanılarak tümörün hangi bilinen tümör tipine benzediği büyük bir güvenilirlikle söylenebilir (34). Bu yüzden morfolojik tanının net olmadığı ya da fikir ayrılıklarının olduğu durumlarda tümörün adının konması konusunda artık bir referans olarak kabul edilmektedir (161).

Yeni nesil genetik dizileme (“Next generation sequencing”) teknolojilerinde ise o tümörün oluşumunda rol aldığı düşünülen tüm genetik değişikliklerin aynı anda analizi amaçlanır. Bu amaç için iki farklı yaklaşım vardır. “Targeted sequencing” olarak isimlendirilen yöntem daha önce gösterilmiş kanserle ya da o tümörle alakalı genetik değişikliklerin hepsinin taranmasını sağlar. Tihan ve ark.nın da başını çektikleri bu yöntemle birçok tümör antitesinin daha detaylı analizi mümkün olmuştur (90). Targeted sequencing yaklaşımları için dünyanın önde gelen kanser merkezlerinde farklı paneller ve minimal farklılık gösteren yöntemler kullanılmıştır



**Şekil 4:** Glioblastom patolojik bir tanımlama olsa da tümör biyolojisi konusunda yapılan çalışmalar benzer görünümüne sahip olan bu tümörlerin biyolojik olarak farklı biyolojik antitelere oluşan heterojen bir havuz olduğunu göstermiştir. Bu farklı biyolojik tiplerden en azından bir kısmı moleküler belirteçler kullanılarak tanımlanabilmekte ve birbirlerinden belirgin sağkalım farklılıkları olduğu görülmektedir. Ekteki Kaplan-Meier grafiğinde ilk tanı anında glioblastom olarak tanı almış 142 tümörün moleküler gruplara göre sağkalım farklılıkları görülmektedir. Lütfen IDH-mutant glioblastomların %70'inin 5 seneden uzun bir sağkalımı olduğuna, H3.3 mutasyonu taşıyan gliomların hiçbirinin 1.5 seneden uzun yaşamadığına dikkat ediniz.



**Şekil 5:** Tipik moleküler genetik özellikleri taşımayan glioblastomlarda beklenmedik rekürrens paternleri sık olarak izlenir. Örnekte TERT mutasyonu, korozom 7 ya da kromozom 10'da kopya sayısı değişikliği izlenmeyen bir gliom hastasında preop (A,B), erken postop (C,D) ve postop 7. Aydaki MR görüntüleri (E,F,G) sunulmuştur. Hastanın rezeksiyon kavitesinin radyokemoterapi sonrasında stabil kaldığı fakat hastanın glioblastomda nadir gözlenen şekilde uzak, multifokal, supratentorial leptomeningeal rekürrenslerinin geliştiği görülmektedir.

Moleküler belirteçler	İşaret ettiği biyoloji
IDH1/2 mutasyonları	IDH mutant gliomlar (Oligo ve astro)
1p/19q ko-delesyonu	Oligodendrogliomlar
ATRX-immünohistokimyası	Hemisferik diffüz astrositomlar
TERTp-mutasyonları	Oligodendrogliomlar
EGFR-FISH	GBM
PTEN-FISH	GBM
CDKN2A-FISH	IDH-mutant GBM
H3.3, H3.2, H3.1 mutasyonları	Diffüz orta hat gliomları
BRAF v600e mutasyonu	Pediyatrik gliomlar ve nadiren GBM
BRAF-KIAA1549 füzyonu	Pilositik astrositom
MGMT metilasyonu (MSPCR)	Alkilleyici ajanlara yanıtı GBM

**Şekil 6:** Acıbadem Üniversitesinde gliom tanısında patolojik bulguları desteklemek için rutin kullanılan moleküler belirteçler. Moleküler belirteçler konusunda detaylı bilgi için lütfen "Moleküler belirteçler" bölümünü okuyunuz.

(83,90,91,95,115). Yeni nesil dizileme konusunda diğer bir tutum tüm protein kodlayan genlerin dizilenmesi ya da tüm genomun dizilenmesidir. GBM biyolojisinin araştırılması ve daha önce gösterilmemiş değişikliklerin de saptanabilmesine imkan tanıyan tüm ekzom ve tüm genom dizileme, GBM konusunda yapılmış olan çalışmaların da bel kemiğini oluşturmuştur (18,19). Tüm ekzom ve tüm genom dizileme yöntemleri mutasyonlar, insersyon/delesyon olayları, kopya sayı değişiklikleri, kromozom düzeyinde kopya sayı durumu, rearrangement olayları, mutasyon imzaları gibi çok büyük miktarda bilgiye tek bir hamlede ulaşma imkanı tanır. Bu büyük bilgiye ulaşmak için gereken dizileme giderleri "targeted sequencing" yöntemlerinden farklı değildir. Fakat tüm ekzom ve tüm genom dizileme teknolojilerinin sağladığı çok büyük miktarda verinin derlenmesi ve hasta için kullanılabilir bir bilgi haline dönüştürülebilmesi büyük bir biyoinformatik bilgisi ve spesifik tümör tipinin iyi bilinmesini gerektirir. Tüm ekzom dizileme testlerinden ortaya çıkan verinin hasta için anlamlı olarak kullanılmasını sağlamak amaçlı kliniğimizde 2015 yılından beri NOTATES analiz algoritması geliştirilmiş, gliomlar ve medulloblastomlar için kullanıma sokulmuş, hem hasta tedavisinin düzenlenmesi hem de GBM biyolojisinin anlaşılması için kullanılmıştır (169).

### GBM Tanımı 2019'da Nereye Evriliyor?

Günümüzde GBM kelimesi hâlâ malin davranışlı, WHO grade IV bir tümörü tanımlar. Yani yukarıdaki tarihçe bölümünde de anlatıldığı şekilde tümör grade'i içinde sağkalım bilgisi de yer almaktadır. Oysa GBM histopatolojisinde olan fakat farklı klinik davranışlar gösteren (örnek olarak IDH-mutant GBM) ya da GBM gibi malin davranış gösteren fakat grade IV olmayan tümörler sık olarak karşımıza çıkar. GBM'lerin farklı serilerde %5-10 gibi bir kısmı IDH mutant gliomdur. Aynı şekilde grade II diffüz gliomların benzer yüzdede bir kısmı, grade III diffüz gliomların da daha da yüksek bir oranının GBM moleküler genetik özellikleri gösteren tümörler oldukları bilinmektedir. Bu gözlemler patolojik sınıflamanın hâlâ son şeklini almamış

olduğunun bir göstergesidir. GBM olarak tanımlanan tümörün daha hatasız gruplandırılması ve grade'lendirilmesi gelecek-teki patolojik sınıflandırmalardan beklenmektedir. Gündelik kliniğimizde sıkça karşılaştığımız üç örnek bu durumu daha kolay açıklayabilir:

Birinci örnek diffüz orta hat gliomlarıdır: WHO 2016 sınıflandırmasında bu gelenek ilk olarak "diffüz orta hat gliomu, K27M mutant" olarak isimlendirilen tümörde kırılmıştır. Diffüz orta hat gliomları ilk olarak WHO 2016 sınıflandırmasında tanımlanmış ve bu tanıyı koyabilmek için tümörün Histon 3.3-K27M mutasyonu taşıması gerektiği ve orta hat yapılarında, yani talamus, beyin sapı ve medulla spinaliste yerleşmesi gerektiği belirtilmiştir. Buna karşılık, Dünya Sağlık Örgütü'nün beyin tümör sınıflandırmalarında daha önce görülmediği şekilde bu tümörün grade II, grade III ya da grade IV histomorfolojisinde olabileceği ve hepsinin WHO grade IV olarak tanımlanması gerektiği bildirilmiştir. Bu değişiklik patolojik beyin tümörü sınıflandırmalarındaki grup grade ve klinik korelasyon komponentlerinden grade kavramını göz ardı etmektedir. Moleküler belirteç sadece grup tanımlamasını desteklemek için kullanılmış, bildirilen tümör grade'i de sadece klinik davranışı tanımlamak için kullanılmıştır.

İkinci örnek zaman içinde malin dejenerasyon gösteren astrositomlardır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması, ilk cerrahi örnekte (diffüz astrositom grade II, IDH mutant) olarak tanımlanmış olan bir tümörü zaman içinde malin dejenerasyon gösterdikten sonra yeni patolojik örnekte (GBM, IDH-mutant, WHO grade IV) olarak tanımlamaktadır (98). Bu tanımlama tümörün zaman içinde patolojik grubununun değiştiğini ifade eder ki bu tümör biyolojisini yansıtmamaktadır. Bu hastadaki tümör biyolojisi grade II'den grade IV'e uzanan kesintisiz bir progresyondur (8,36).

Üçüncü örnek WHO grade II ve grade III histopatolojisi gösteren fakat GBM moleküler özellikleri taşıyan tümörlerdir. Gündelik klinikte sık olarak rastlanan bu tümörler aynı grade'deki IDH mutant tümörlere göre çok daha malin bir klinik

gidiş gösterirler (3,32,86,93,128). WHO 2016 sınıflandırması sonrasında dünyanın önde gelen nöropatologları tarafından yayınlanan yorum makalelerinde (c-IMPACT NOW) WHO grade II ya da grade III tümör morfolojisinde olan fakat GBM'lere ait moleküler genetik özellikleri taşıyan bu tümörleri "diffüz astrositik gliom, IDH-wild type, glioblastomun moleküler özelliklerini içeren, WHO grade IV") olarak isimlendirmişlerdir (17). Bu tanımlama bu tümörleri WHO grade IV olarak belirler. Oysa birçok klinisyenin izlemi bu tümörlerin düşük gradeli gliomlara göre daha kötü gidişli oldukları fakat patolojik olarak grade IV tanısı alan gliomlar kadar kötü gidişli olmadıklarıdır (3).

Bu az sayıda örnekte görüldüğü şekilde, yüksek gradeli glial tümörlerin sınıflamasının 150 sene önce başlayan evrimi hâlâ devam etmektedir. Patolojik tanı nöroşirürjiyenin tedavi ediyor olduğu hastanın tümörü konusunda en değerli bilgi kaynaklarından biri olsa da cerrahi strateji ve sonrasındaki tedavi planı sadece patolojik tanı üzerine kurulmamalıdır.

## ■ ONKOGENEZ

### Farklı Glial Tümörlerde Neden Farklı Mutasyon Havuzları Gözlenir?

Gliomların sınıflanması konusundaki yüzelli senelik birikim birbirinden demografik özellikleri, anatomik yerleşimleri, klinik davranışları, tedavi yanıtları olan gliom tipleri olduğunu göstermiştir (oligodendrogliomlar, astrositomlar, GBM'ler vb.). Moleküler belirteçlerin kullanıma girmesi bu tümör gruplarının daha güvenilir şekilde tanımlanmasını ve birbirlerinden ayrılabilmesini sağlamıştır. Bu farklı gliom alt tipleri birbirinden farklı ve özgün genetik bozukluk havuzlarına sahiptir (36). Güncel bilgi bu bozukluk havuzlarının şans eseri değil, fakat belli bir düzen içinde geliştiklerini düşündürmektedir (3). Çünkü bir tümör tipinin biriktirdiği mutasyonların büyük kısmı o tümör tipi için karakteristiktir (157). Aynı şekilde, kanserlerin hangi öncül hücreden geliştikleri, sonuçta gelişen fenotip, yani histopatoloji ve klinik davranış için belirleyici rol oynar (5,81). Genel kabul gören hipoteze göre farklı gliom tipleri, farklı "öncül hücrelerden", o hücreler için uygun ve mümkün olan, mutasyonlar biriktirerek gelişirler (4,26,81). Bu nedenle farklı dokuların farklı progenitör hücrelerinden gelişen farklı tümörler farklı mutasyon havuzları içerirler. Her progenitör hücrede birikebilecek mutasyonların özellikleri o öncül hücrenin genetik ve epigenetik yapısı tarafından belirlenir (81).

### Gliomlar Hangi Hücreden Köken Alır?

Farklı gliom tiplerinin öncüllerinin hangi santral sinir sistemi hücreleri olduğu ve bu hücrelerde bildiğimiz gliom tiplerinin oluşumunu sağlayan "kansereleşme programlarının" nasıl ve hangi düzende çalıştıkları bugün hâlâ net olarak ortaya konulmamıştır. Ama bu konuda önemli gelişmeler sağlanmıştır. İlk çalışmalar tümörlerin normal astrositlerin kansereleşmesi sonucunda ortaya çıktıklarını söyleseler de deneysel modellerdeki tümörler GBM'lerin özelliklerini kopyalamaktan çok uzaktır. Bu konudaki köşe başı gelişmelerden biri 2004 yılında kanser-kök hücreyi kavramının ortaya atılması olmuştur (154). Bu hipotez kanserin devamlılığını sağlamaktan sorumlu olan hücrenin bir kök hücresi olduğunu iddia eder. Kök hücreleri

dokuların devamlılığını ve tamirini sağlamaktan sorumlu bir popülasyondur. Hayat boyunca çok az sayıda bölünme geçirir ve bölünme sırasında oluşabilecek genetik hatalardan korunurlar. Ayrıca bu hücrelerin doğal olarak çevresel, zararlı faktörlerin büyük bir kısmından korunma mekanizmaları vardır. GBM'lerde de gösterilen bu hücreler tümörün ancak küçük bir fraksiyonunu yapar fakat çok düşük sayıda inseler bile GBMun her özelliğini yeniden oluşturabilme potansiyeli taşırlar (154). Bu hipotez ilk ortaya atıldığında büyük heyecan uyandırmıştır çünkü bu hipotez tedavi yöntemleri sonrasında hastalığın nasıl tekrarladığını, radyoterapi direncini, kemoterapi direncini, perivasküler dizilimi ve GBM'lerin kuvvetli damarlanma potansiyellerini açıklayabilmiştir. Buna karşılık bu teori de zaman içinde evrilmiş ve gelişmiştir. Tek ve üstün bir kök hücre düşüncesi yerini bebeklikten çocukluğa, ergenlikten erişkinliğe kadar beyin dokusunun devamlılığını sağlayan farklı yaş gruplarına ait farklı glial/nöral progenitörler üzerine kurulu bir kansereleşme modeline bırakmıştır (26). Farklı progenitör popülasyonlarının da aynı genetik hasar sonucunda farklı fenotiplerde tümörlere dönüşebildikleri gösterilmiştir (5). Bazı gliomlarda öncül hücrenin hangi nöral/glial progenitör olduğu gösterilebilmiştir. Oligodendrogliomlar ve diffüz orta hat gliomlarında bu öncülerin olitrodendrosit progenitörleri olduğu deneysel olarak ortaya konulmuştur (130,162). Fakat günümüzde klinikte rastladığımız bir GBMun hangi hücreden köken aldığını, bunun klinik ve tedavi açısından hangi etkileri olacağını gösterebilecek bir yöntem ortaya konulamamıştır.

### GBM'lerde En Sık Rastlanan Genetik Bozukluklar Nelerdir?

GBM, diffüz gliomlar içinden çocukluk çağı malin gliomları, diffüz orta hat gliomları, IDH mutant gliomlar, ependimomlar, pilositik astrositomlar ve bilinen diğer tüm spesifik antiteler çıkarıldıktan sonra geride kalan büyük bir malin tümör grubudur. Demografik özellikler, yerleşim, yaygınlık, boyut, histopatoloji, tedavi cevabı ve sağkalım açısından büyük bir heterojenite gösterirler. Tahmin edilebileceği gibi, bu heterojen tümör grubunda gözlenen moleküler genetik özelliklerde de büyük bir heterojenite vardır. Bu büyük heterojeniteye rağmen GBM'lerin büyük kısmında saptanabilen ortak belirteçler de vardır. GBM olarak bilinen tümörün en sık görülen moleküler özellikleri PTEN kaybı, EGFR amplifikasyonu ve TERT-promotör mutasyonlarıdır ve bu değişikliklere hastaların %70-80'inde rastlanır.

### TERT-promotör mutasyonları

Gliomların gruplanması ve orijinlerinin tahmin edilmesi konusunda en önemli yol göstericilerden biri telomeraz (TERT) enziminin aktivasyonudur. Telomerler memeli kromozomlarının özelleşmiş uçlarıdır. Protein ve özel repetitif DNA dizilerinden oluşurlar. Kromozomlar her hücre bölünmesinde kısalırlar. Belli sayıda bölünme sonrasında hücrenin çoğalmasının durduğu "senescence" denen durum ortaya çıkar. TP53 proteinin korumasında ortaya çıkan bu yeni denge durumu hücrenin "kriz" olarak isimlendirilen duruma girmesini engeller. Kriz durumu kromozom yapışma-kopma-yapışma siklusları ile karakterizedir ve kromozom instabilitesine yol açar. Fakat bölünme yetisinin önemli olduğu hücrelerde (örneğin, kök hücreler) telomeraz olarak isimlendirilen bir enzim kromozom uçlarını,

ters transkriptaz aktivitesi ile, yeniden yapar. Telomerlerin bu şekilde yenilenmesi hücreye sonsuz bölünme potansiyeli kazandırır. 2013 yılında malin melanomlarda telomeraz (TERT) enziminin düzenleyici bölgesinde ortaya çıkan spesifik mutasyonların enzimin yapısını artırdığı gösterilmiştir. Bu yayını kısa süre sonra benzer mutasyonların gliomlarda da (özellikle GBM ve oligodendrogliomlarda) sık olarak görüldüğü gösteren yayınlar izlemiştir (87). Enzim aktivitesinin artışı mutant bölgeye GABP transkripsiyon faktörünün bağlanması artışı nedeniyledir (11). Başka araştırmacılar TERT düzenleyici mutasyonları içermeyen tümörlerde buna alternatif olarak ARTX ve DAXX mutasyonlarının görüldüğünü rapor etmiştir (2). Bugün telomer uzamasının gliomlarda olmazsa olmaz bir mekanizma olduğu kabul edilmektedir. IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonu olan oligodendrogliomların tümünde ve primer GBM'lerin %80 gibi bir kısmında TERT düzenleyici mutasyonları izlenir (3,58). Buna karşılık IDH mutant, 1p/19q kodelesyonu içermeyen gliomlarda ATRX mutasyonları ya da kopya sayı değişiklikleri görülür (32,58). TERT düzenleyici mutasyonları C228T ve C250T olarak bilinen iki nükleotidde değişikliğe yol açarak etki gösterdikleri için bu mutasyonların günlük pratikte gösterilmesi kolay, emniyetli ve ucuzdur (3). Mutasyonun gösterildiği tümörde IDH mutant ise oligodendrogliom, IDH normal ise GBM tanımlarını destekler (3).

#### **PTEN kaybı**

PTEN bir tümör supresör genidir (102). Hücre içindeki birçok sinyal yolağı için merkezi bir noktada etkilidir ve bu nedenle de bozuklukları vücudun birçok kanserinde gözlenir (102). GBM onkogenezi konusunda yapılan çalışmaların gösterdiği en sık ve en erken ortaya çıkan temel değişik PTEN tümör supresör genine ait iki kopyadan birinin kaybıdır (69,121). PTEN fonksiyon kaybının beyindeki glial/nöral progenitör hücrelerin GBM karakteristikleri kazanmasında temel mekanizma olduğu düşünülmektedir (56). Bu değişimin mekanizması olarak PTEN'in DAXX ve H3.3 proteinleri ile kompleks halinde, bir direkt kromatin düzenleyici şekilde çalışması gösterilmiştir (12). Bu etki PTEN proteininin enzimatik etkisinden bağımsızdır (12). PTEN tümör supresör geni 10q23 kromozomal bölgesinde yerleşimlidir. PTEN inaktivasyonu çok farklı şekillerde ve dozlarda ortaya çıkabilir. Düşük gradeli tümörlerde PTEN metilasyonla susturulur (174). Buna karşılık GBMda ilk ve temel değişiklik çoğu zaman 10. Kromozomdaki maternal ve paternal kopyalardan birinin (heterozigot) kaybıdır. Bu kayıp spesifik olarak PTEN geninde olabileceği gibi, PTEN'in yerleştiği kromozomal bölgede ya da 10. Kromozomun tümünde de olabilir. Bu nedenle kayıp olan bölgedeki başka tümör supresör genlerinin de onkogeneze katkıları olduğu düşünülmektedir (53). GBMun ileri safhalarında PTEN homozigot kaybı ya da PTEN mutasyonları da eklenebilir. PTEN tümör supresör geni "haploinsufficiency" gösteren bir genidir (102,110). Yani tümör supresör geninin iki kopyasından birinin kaybı, diğer kopya sağlam olmasına rağmen kansere yatkınlık oluşturur. GBM'lerdeki genetik değişikliklerin zamanlaması konusundaki çalışmalar PTEN kaybının en erken görülen değişiklik olduğu konusunda fikir birliği vardır (121).

#### **EGFR aşırı aktivasyonu**

GBM'lerde rastlanan genetik değişikliklerin en sık olanlarından

biri EGFR sinyalizasyonunun aşırı aktivasyonudur. Bir tirozin kinaz reseptörü olan *EGFR*'nin GBMda aşırı aktivasyonu birden çok mekanizma ile olabilir (68). Bu değişiklikler GBM'lerin %75-80'inde kendi başlarına ya da kombinasyonlar şeklinde görülür. EGFR artışı izlenmeyen glioblastomlarda bunun yerine etki gösterebilecek başka bir tirozin kinaz aşırı aktivasyonu vardır ve bu çoğu zaman *PDGFRA* genidir (69). *EGFR* aşırı aktivasyon olayları arasında en sık rastlanana EGFR'nin normalde iki olan kopya sayısının artmasıdır (68). Kopya sayısı artışı ılımlı (3-10 kopya) ya da yüksek sayıda (>10 kopya, binli sayılara çıkabilir) olabilir (69). Kopya sayısı artışı ya spesifik olarak EGFR artışı ya da EGFR'nin yerleşiyor olduğu kromozomal bölgenin kopya sayısı artışı ya da tüm 7. kromozomun kopya artışı şeklinde olabilir. Araştırmalar 7. kromozomda yer alan diğer genlerdeki kopya artışlarının da onkogeneze EGFR'ye destek verecek şekilde etki ettiklerini göstermiştir (53). Kopya sayısı çok arttığında kromozom dışında "extrachromosomal minute" olarak isimlendirilen ve sadece EGFR'den oluşan sirküler yapılar da izlenir (111). Ayrıca EGFR mutasyonları ve "rearrangementleri" de görülebilir. Rearrangement'ler arasında en iyi bilineni EGFRvIII olarak isimlendirilen formdur. EGFRvIII, bir transmembran tirozin kinaz reseptörü olan EGFR'nin ekstraselüler parçasının önemli bir kısmının olmaması ile karakterizedir ve intraselüler sinyal sürekli olarak aktive kalır. Rearrangement olayları arasında EGFR'nin başka proteinlerle füzyonuyla ortaya çıkan kimerik yapılar da izlenebilir ve bunlar arasında en iyi karakterize edilmiş olanı EGFR-SEPT14 füzyonudur (69). Bu çok farklı EGFR aşırı aktivasyon olayları birbirinden çok farklı kuvvettedir. Genel olarak bakıldığında ılımlı kopya sayı artışları en hafif etkiyi; yüksek sayıda kopya artışları orta düzeyde bir etkiyi; mutasyonlar ve rearrangement olayları ise maksimum etkiyi ortaya çıkarırlar. Bu farklı düzenlemeler tek başlarına ya da kombinasyonlar şeklinde görülebilir; GBMun farklı alanlarında farklı düzeylerde olabilir ve çevresel etkenlere (radyoterapi, kemoterapi, hipoksi) bağlı olarak kaybolup yeniden ortaya çıkabilirler. GBMun erken safhalarında bir mayotik "non-disjunction" olayı sonrasında ortaya çıkan ılımlı kopya sayı artışlarıdır (121). EGFR aktivasyonunun sıklığı nedeniyle GBM tedavisinde hep önemli bir hedef olarak görülmüştür. Fakat bugüne kadar klinik çalışmalarda denenen ve EGFR'yi hedefleyen stratejilerden hiçbiri (akciğer kanseri gibi diğer tümörlerde örnekleri görüldüğü şekilde) klinik yarar sağlamamıştır (63).

#### **Diğer değişiklikler**

GBM'lerde en sık gözlenen bu üç genetik değişiklik (PTEN, EGFR, TERT) haricinde birçok başka genetik değişiklik daha gözlenir. Gözlenen bu değişikliklerin bir kısmı GBM onkogenezinde rol alırlar (driver mutations); buna karşılık bir kısmı ise şans eseri ortaya çıkmış ve onkogeneze belirgin rolleri olmayan genlerdir (passenger mutations) (157). GBM'lerde en sık rastlanan (yüksek sayıda) kopya kazançları sırası ile *EGFR*, *CDK4*, *PDGFRA*, *MDM2*, *MDM4*, *MET*, *CDK6*, *MYCN*, *CCND2*, *PIK3CA* ve *AKT3* genlerindedir (31). GBM'lerde en sık rastlanan homozigot kopya kayıpları sırası ile *CDKN2A/B*, *PTEN*, *CDKN2C*, *RB1*, *PARK2*, *NF1* genlerindedir (31). Mutasyonlar en sık olarak *TP53*, *PTEN*, *NF1*, *EGFR*, *ERBB2*, *RB1*, *PIK3R1*, *PIK3CA* genlerinde gözlenir (31).

GBM'lerde rastlanan tüm genetik değişikliklerin tartışılması bu yazının sınır ve amaçları dışındadır. Bu konuda en değerli kaynaklar Amerika orijinli ve çok merkezli bir konsorsiyum olan TCGA (The Cancer Genome Atlas) grubunun GBM konusunda çıkarmış olduğu iki büyük çalışmadır (19, 31).

### **Progresyonda rastlanan bozukluklar**

Kanserdeki önemli temel kavramlardan biri "mutator phenotype" olarak bilinen özelliktir. Loeb tarafından ortaya atılmış olan bu tanım kanserlerin normal dokulara kıyasla çok daha hızlı genetik bozukluk biriktirmelerini tanımlar (14). GBM'ler da DNA tamir mekanizma bozukluklarına bağlı olarak büyük bir hızla yeni genetik bozukluk biriktirirler (169). Mutasyon biriktirme yatkınlığından dolayı GBM'lerin farklı alanlarında, farklı hücrelerinde, mutlifokal tümörlerin farklı odaklarında çok heterojen genetik bozukluk havuzları ortaya çıkar (95). Başlangıçtan itibaren büyük bir mutasyon yükü ile gelen GBM'lerde, vücudun başka kanserlerindeki gibi hedefli ilaç tedavileriyle sağlanan belirgin ve uzun süreli yanıt (Örneğin, KML'de imatinib) elde edilemez (95). GBMda temel tedavi yöntemleri olarak kullanılan radyoterapi ve alkileyici ajan kemoterapileri de direkt DNA hasarı yaparak mutasyon yükünün artmasına katkıda bulunur. Mutasyon sayısının artışı ile birlikte eklenen yeni TP53 ve "mismatch repair" bozuklukları kısa bir sürede GBM'lerin alkileyici ajan tedavilerine direnç göstermeleri durumunu ortaya çıkarır (170). Bu noktada çok karmaşık bir genetik bozukluklar havuzu ve net olarak işe yaradığı bilinen tek kemoterapötik grubu olan alkileyici ajan direnci ile hastalar hızlanmış ve tedaviye cevapsız bir hastalık fazına girer (27,28,114,179).

GBM'lerde genetik bozuklukların sayı ve özellikleri tedaviyi de etkiler. Bir primer GBM tümörü ortalama 30 somatik mutasyon içerir. Ama mikrosatellit instabilitesi ya da DNA-polimeraz enzimini kodlayan genlerdeki mutasyonların varlığında bu mutasyon sayısı belirgin şekilde artar. Günel ve ark.nın gösterdiği şekilde, bazı nadir GBM'lerde bu DNA yazım ve hasar tamir bozukluğu kombinasyonu çok büyük bir mutasyon yüküne yol açar ve bu grup tümörler "hypermutator" olarak isimlendirilir (62). Mutasyon yükünün yüksek olduğu bu alt grubun dev hücrelerle giden bir histolojisi vardır ve belirgin bir bağışık yanıt oluşturduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bu tümör grubunda immünomodülatör ilaçların (örneğin, checkpoint inhibitörleri) etkili olabileceğine dair raporlar vardır.

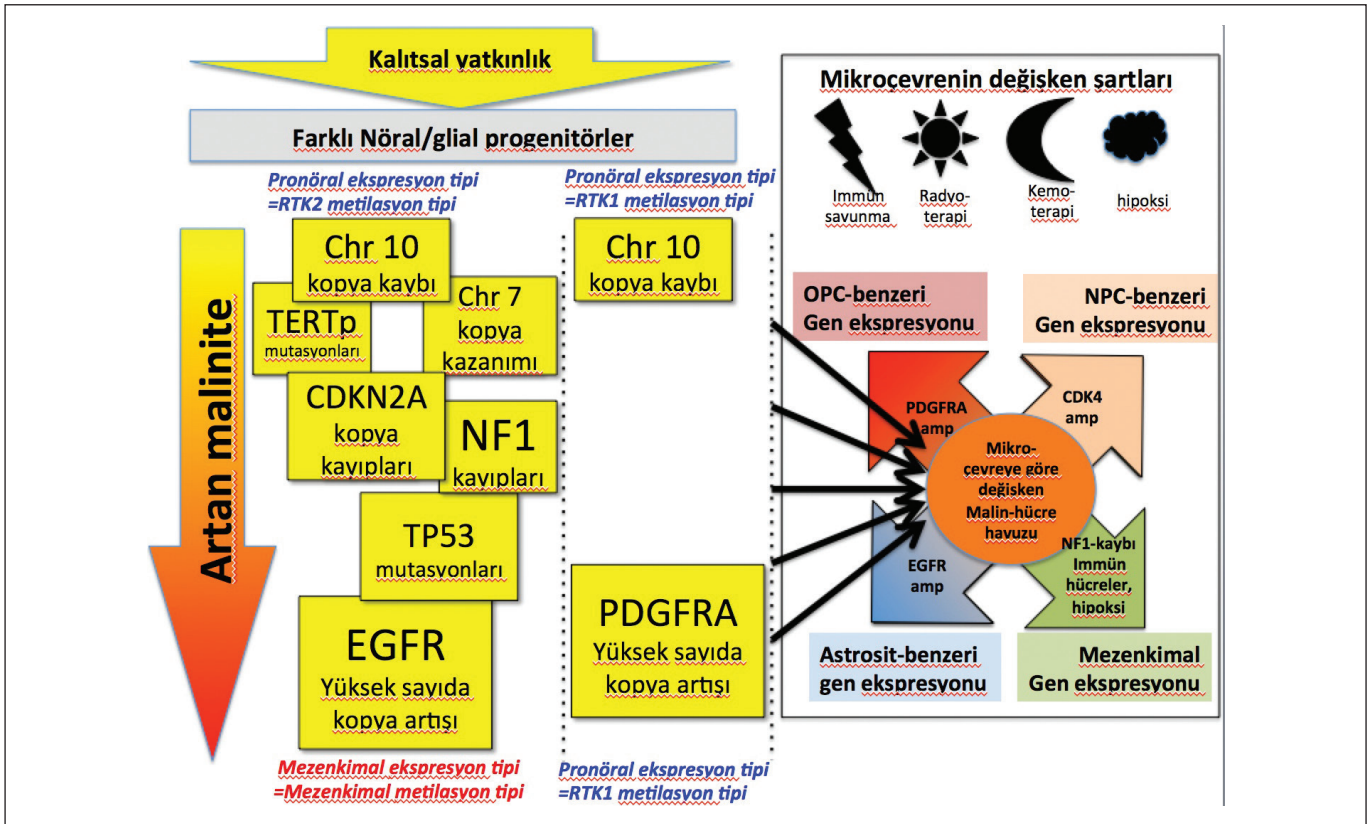
### **GBM'ler İçinde Biyolojik Olarak Farklı Davranışlı Alt Gruplar Var mıdır?**

GBM'ler genetik oldukları kadar, fenotipik olarak da çok heterojendirler. GBM içinde farklı alt grupların olup olmadığını farklı araştırmacılar farklı yöntemlerle ortaya koymaya çalışmışlardır. Bu gruplama uğraşlarının merkezini gen-ekspresyonu ve metilasyon profilleri üzerinden yapılan sınıflamalar oluşturur.

Bunlar arasında ilk ve en göze çarpıcı ve en erken örneklerden biri Heidi Philips ve ark.nın 2006 çalışmasıdır (131). Philips ve ark. o yıllarda popüler olan microarray yöntemleri kullanarak 76 GBM ve anaplastik astrositom hastasında 3 farklı protein ekspresyon grubu tanımlamışlar ve bunların farklı sağkalımları olduğunu göstermişlerdir. Bu gruplar önbeyin

(prosencephalon) gelişiminden sorumlu olan progenitor hücrelerin gen ekspresyon (genetik koddan protein üretmek amaçlı RNA yapımı) paternlerine benziyordu ve pronöral, proliferatif ve mezenkimal olarak isimlendirildiler (131). Bu çalışmada "pronöral" tipin nöroblastların özelliklerini gösterdiği ve nörogenozden sorumlu olan genleri ürettiği; "proliferatif" tipin "transit amplifying cell" özellikleri gösterdiği ve proliferasyon için gereken genleri ürettiği, ve "mezenkimal" tip denen son grubun nöral kök hücrelerin özelliklerini gösterdiği ve özellikle anjiogenezle alakalı genleri ürettiği iddia ediliyor ve zaman içinde tüm GBM'lerin mezenkimal tipe dönme eğiliminde oldukları iddia ediliyordu. Bu hipotez ve model nöroonkolojide genel kabul gördü. Hatta klinikte de hastaların ilerleyen basamaklarda neden anjiogenez inhibitörlerinden (bevacuzimab) fayda gördüklerini de açıklayabilmekteydi. Sonraki yıllardaki çalışmalar hasta sayısı ve analiz derinliğini artırarak bu ekspresyon gruplarını üçten dörde yükseltmiştir (Pronöral, nöral, klasik ve mezenkimal) (18,171). Ama grup sayısı ne kadar artırılsa da klinik davranış açısından özellik gösteren üç grup (pronöral, mezenkimal ve diğerleri) tüm çalışmalarda konsensüs sağlanan alt tiplerdir. Gen ekspresyon grupları GBM biyolojisini anlamamız konusunda büyük bir adım olsa da klinikte kullanıma girmemiştir. Daha sonraki çalışmalar bir GBMun farklı alanlarında farklı gen ekspresyon gruplarının özelliklerini gösteren hücrelerin olabildiğini göstermiştir (129). Bu GBMun ne kadar karmaşık bir tümör olduğunun net bir göstergesidir. Fakat bu karmaşıklığı anlayabilmek konusundaki çalışmalar devam etmiştir.

Gen ekspresyon gruplamasının ardından, metilasyon çalışmaları GBM'lerde GCIMP olarak isimlendirilen bir özellik daha gösterilmiştir. GCIMP tümörler ilk olarak kolon kanserinde gösterilmiş olan bir alt tiptir (MLH1 DNA tamir enziminin susturulması ve BRAF mutasyonları görülen) proksimal kolonun iyi klinik gidişli tümörleridir. GCIMP kelimesi gen promotörlerindeki CG adacıklarının yoğun bir şekilde metile olduğu tümörleri tanımlar. GBM'ler arasında gösterilen GCIMP tümörler çok belirgin şekilde iyi prognozla ilişkilidir (116). Sonraki çalışmalar GCIMP tümörlerinin büyük kısmının IDH mutasyonu taşıdıklarını, özellikle pronöral ekspresyon grubu içinde yer aldıklarını, bu grubun üçte birine yakın bir kısmını oluşturduklarını göstermişlerdir. Bu grubun ilk tanı anında ortaya konulabilmesi büyük bir prognostik önem taşır. Fakat GCIMP GBM'ler tüm GBM'lerin ancak küçük bir kısmını oluşturur. GBM biyolojisinin anlaşılması konusunda büyük katkıları olan beyin cerrahı Eric Holland daha sonra GCIMP tümörler analiz dışında bırakarak bir analiz yayınlamış ve GBM gelişiminin genetik basamaklarını göstermiştir: Holland'ın gösterdiği analizde GBM'lerin büyük kısmının öncelikle kromozom 10'da kopya kaybı ve kromozom 7'de kopya kazanımı ile başladığını ve pronöral gen ekspresyon tipinde olduklarını daha sonradan CDKN2A kaybı, NF1 kaybı ile daha agresif formlara dönüştüklerini, son olarak da EGFR ya da PDGFRA genlerinde çok büyük sayıda kopya kazanımı ile en agresif formlarına dönüştüklerini göstermiştir (Şekil 7) (121). Kromozom kopya kayıpları (Anöploidi) her dokuda fizyolojik durumlarda da gösterilebilen bir durumdur fakat santral sinir sisteminde daha belirgindir ve nöronal çeşitliliğin sağlanabilmesi için çalışan mekanizmalardan biridir (25). Holland'a göre santral sinir sistemindeki çeşitliliği sağlayan bu mekanizma



**Şekil 7:** Güncel bilgi, glioblastomların ailesel yatkınlık alt yapısının üzerine eklenen genetik bozuklukların etkisi ile nöral/gliyal progenitörlerin kanserleşmesi sonucunda oluştuğuna işaret etmektedir. Sonradan kazanılan bozukluklar şans eseri değil fakat belli bir düzene bağlı olarak eklenir ve her yeni bozukluğun eklenmesi ile yeni kanser hücresi klonları farklı biyolojik özellikler kazanırlar. Böylelikle glioblastom kitlesi farklı alanlarında farklı oranlarda görülen değişik klonlardan oluşan bir malin hücre havuzu halini alır. Bu farklı klonların farklı gen ekspresyon profilleri vardır ve bu profiller tek hücre RNA dizileme teknolojisi kullanılarak dört gruba ayrılır (Oligodendrosit progenitör hücresi (OPC) benzeri, Nöral progenitör hücre (NPC) benzeri, Astrosit benzeri ve mezenkimal). Bu gruplar, kanlanma, oksijenlenme, immün infiltrasyon, radyoterapi ve kemoterapi gibi çevresel faktörlerin etkisi ile oluşan dinamik, değişken bir mikroçevreye adapte olur ve glioblastomun o anki gen ekspresyon profili o andaki şartlara göre belirlenir.

aynı zamanda GBM'lerin diğer kanserlerden daha karmaşık hastalıklar olmalarını ve tedavilere yanıt vermelerinin altında yatan nedendir (121). 2019 yılında yapılan ve gen ekspresyonunu tek hücre düzeyinde inceleyen bir çalışma GBM'lerin heterojen hücre popülasyonları tarafından oluşturulmasına rağmen temelde dört farklı farklılaşma düzeyinin var olduğunu ve bunların tümör mikroçevresi içinde dinamik bir şekilde geçiş gösterdiklerini kanıtlamıştır (112). Bu noktada akıld tutulması gereken bu GBM gen-ekspresyonu alt gruplarının eskiden primer GBM olarak isimlendirilen (ve TERT promoter mutasyonları, kromozom 7 amplifikasyonu ve kromozom 10 delesyonu markerlarını taşıyan) grup için geçerli olduğudur. Buna karşılık, GBM'lerin içinde farklı moleküler belirteçlerle tanımlanan (IDH-mutant), (H3.3-G34 mutant), (H3.3-K27 mutant) tümörler de vardır ki bu tümörlerin her birinin biyolojisi özellik gösterir. Bu gruplar hem moleküler belirteçler, hem de metilasyon çiplemesi ile net olarak birbirlerinden ayrılabilirler ve sağkalım açısından birbirlerinden belirgin şekilde farklıdır (161).

### GBM Moleküler Özellikleri Taşıyan Düşük Gradeli Gliomlar

Klasik histopatolojik bilginiz GBMa multiforme'yi grade-IV infiltratif bir gliyal tümör olarak tanımlar ve WHO grade IV olan tüm gliomları da GBM olarak isimlendirir (98). Buna karşılık son 10 yılda giderek artan moleküler bilginiz GBM olarak isimlendirilen WHO grade IV tümörlerin heterojen bir grup olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde primer GBM genetik yapısına sahip olan tümörler WHO grade II, grade III ve grade IV olabilir ve düşük gradeli gliomlarla karışırlar. Dolayısı ile GBM kelimesi histopatolojik tanımlamadan, diffüz gliomların bir genetik alt tipini belirleyen bir tanıma doğru kaymaktadır.

GBM genetik yapısı taşıyan tümörler, hangi histopatolojik tanıyla başvurursa başvursun diğer düşük gradeli ve daha selim davranışlı tümörlerden ortalama 20 sene daha yaşlıdırlar (123). Bu bulgu, yaşlı hastalarda "düşük gradeli gliomların" çok daha kötü bir klinik seyre sahip olmalarının altında yatan nedenlerden biridir (41). GBM genetiği taşıyan bu tümörler hangi grade'de olurlarsa olsunlar santral sinir sisteminin hemen her filogenetik kompartmanında izlenebilirler (123).

Yine hangi grade'de olurlarsa olsunlar multifokal prezentasyon sık rastlanan bir bulgudur (123). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada ilk prezentasyon anında WHO grade II ya da WHO grade III tanısı almalarına rağmen (IDH mutasyonu olmadan sadece TERT mutasyonu taşıyan 21 tümörde rekürens kadar ortanca 16 aylık bir süre, ve median 26 aylık bir toplam sağkalım gözlenmiştir (51).

### Pediyatrik GBM'ler

Yeni nesil moleküler çalışmalar pediyatrik yaş grubu tümörlerinin erişkinlerle benzer histopatolojik özellikler göstermelerine rağmen tümör biyolojisi açısından farklı olduklarını, farklı moleküler genetik mekanizmalar sonucunda geliştiklerini göstermiştir (103). Erişkinlerde gözlenen IDH-mutant gliomlar (oligodendrogliomlar ve astrositomlar), (EGFR mutasyonları, PTEN delesyonları, Kromozom 10 delesyonu, Kromozom 7 amplifikasyonu ve TERT promoter mutasyonlarının gözleendiği) GBM'ler pediyatrik yaş grubunda çok nadir rastlanır. Buna karşılık moleküler çalışmalar pediyatrik yüksek gradeli gliomlar içinde de kendine ait moleküler özellikleri olan gruplar tanımlamıştır. Bunlar arasında H3-K27mutant diffüz orta hat gliomlar, H3-G34 mutant supratentorial GBM'ler, PXA benzeri BRAFv600e mutant diffüz gliomlar sayılabilir.

### Diffüz orta hat gliomu H3.3-K27M mutant

Beyin sapı gliomları pediyatrik yaş grubu beyin tümörlerinin %10'unu oluştururlar ve aralarında en sık olanı "**diffüz orta hat gliomu, H3 K27M-mutant**" olarak isimlendirilen gruptur. Eski ismi ile diffüz intrensek pons gliomu olarak bilinir. Bu tümör grubu yerleşiminden bağımsız olarak da erişkinlerin ve çocukların GBM'lerinden daha malin gidiş gösteren bir tümör grubudur. Pediyatrik GBM'lerin %90'ı ilk 2 sene içinde %95'i de ilk 5 sene içinde bu tümör nedeniyle hayatını kaybeder (119). 2000'li yıllarda MR teknolojisinin yaygın kullanım bulması ile pediyatrik beyin sapı gliomlarının histopatolojik tanı konulmadan ve doku örneği alınmadan tedavi edilmesi konusunda konsensus kararları yayınlanmıştır. Buna rağmen ağırlıklı olarak Avrupa merkezli araştırmacılar bu tümörlerden biyopsi almaya ve bu tümörleri araştırmaya devam etmişlerdir. Bu yaklaşımın meyvesi olarak da 2012'de bu tümörlerde Histon H3 proteinlerini kodlayan *H3F3A* geninde mutasyonları keşfedilmiştir (149). Histonlar DNA'yı korumak ve regüle etmekle görevli protein molekülleridir ve fonksiyonları büyük ölçüde proteinin posttranslasyonel modifikasyonları ile olur. Bu modifikasyonlar bir sinyal sistemi gibi çalışır ve "histon kodu" olarak isimlendirilir. Memellilerin embriyolojik gelişiminde H3.3 proteininin (27. pozisyonundaki lizin (K) aminoasitine üç metil grubu eklenmesi (Bu durum H3K27me3 olarak isimlendirilir) embriyolojik gelişimden sorumlu genlerin susturulmasından sorumludur. K27M mutasyonlarını bu etkinin ortadan kalkmasına yol açarak tümörleşmeye neden olduğu düşünülmektedir. K27M mutasyonunun etkisinin ventral ponsta lokalize, Olig2 ekspresye eden nöral progenitör benzeri hücre popülasyonu üzerinden ve epigenetik mekanizmaları değiştirerek MYCN onkogenini aktive ederek olduğu gösterilmiştir (108). Hüresel kökeni, oluşum mekanizması ortaya konulan, anatomik yerleşimi, klinik davranışı, tedavi yanıtı ve prognozu net olarak ortaya konulmuş olan bu klinikopatolojik antite ilk olarak 2016 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında ayrı bir tümör grubu (diffüz orta

hat gliomu, H3 K27M-mutant) olarak isimlendirilmiştir (96,98). Diffüz orta hat gliomlarında Histon H3.3 proteininin alternatiflerinde de mutasyonlar bildirilmiştir. Diğer bir histon proteini olan H3.1'de de K27M mutasyonları bildirilmiştir. Bu olguların tümü beyin sapı yerleşimlidir, talamusta görülmez. H3.1-K27mutant olgular daha çok 10 yaş öncesi çocuklarda, H3.3'den daha nadir olarak görülürler (103). Diffüz orta hat gliomlarında H3.3 ve H3.1 tümörlerde histom proteinleri haricinde başka genlerde de moleküler genetik değişiklikler izlenir. Oligodendrosit progenitör hücelereinden (OPC) köken aldığı düşünülen diffüz orta hat gliomlarında OPC hücre sinyalizasyonunda önemli rol oynayan *PDGFRA* amplifikasyonu ve *FGFR1* mutasyonları sık olarak gösterilmiştir (103). Ayrıca, H3.3-K27M tümörlerde *TP53* mutasyonları ve H3.1-K27M tümörlerde ek olarak *ACVR1* mutasyonları da görülür (103).

### Histon3.3-G34 mutant supratentorial gliomlar

Histon mutasyonları sadece diffüz orta hat gliomlarında görülmez. K27M mutasyonlarının düşük oranda çocukların ve genç erişkinlerin supratentorial GBM'lerinde de görülebildiği ortaya konulmuştur. Bu tümörler hemisferik diffüz gliomlar arasında da en kötü gidişli ve en kısa sağkalımı olanlarıdır (123). Aynı histon proteinindeki farklı bir mutasyon olan G34R ya da G34V mutasyonlarının (Histon H3.3'ün 34. Aminoasitindeki glisin arginin ya da valine dönüşmesi) ise yine çocuklar ve genç erişkinlerde en sık görülen fakat ileri yaşlarda da gözlenebilen, supratentorial, gliomatosis paterninde ve çok kötü klinik gidişli diffüz glial tümörlerde görüldüğü bildirilmiştir (149). Erişkinlerde görülen bu tümörlerin genel özelliği radyoterapiye yanıt vermeleri ama zaman içinde rekürens göstermeleri, rekürens paternlerinin GBM'lerindeki farklı olarak leptomeningeal karsinomatoz gibi nadir görülen şekillerde olması ve sağkalımlarının kötü olmasıdır (123,161).

### PXA benzeri BRAFv600e mutant pediyatrik gliomlar

Pediyatrik beyin sapı GBM'leri arasında özellik gösteren bir grup da genetik olarak PXA'ye benzeyen ve BRAF<sup>V600E</sup> ve 9p21 (CDKN2A) homozigot delesyonu içeren tümörlerdir (103). Bu tümörlerin PXA benzerlik histopatolojik değil, fakat metilasyon profillerindedir (103). Bu grup pediyatrik beyin sapı GBM'lerinin %20'ini oluşturur ve selim bir klinik gidişle karakterizedir (148).

### Pediyatrik supratentorial yüksek gradeli gliomlar

Pediyatrik yüksek gradeli gliomların içinde gözlenebilen diğer geniş bir grup da pediyatrik supratentorial GBM'lerdir. Bu grubun da erişkinlerde görülen GBM'lerden orijin ve onkogenез açısından farklı olduğu düşünülmektedir. Erişkin hemisferik GBM'lerinin en belirgin moleküler özellikleri TERT mutasyonları, EGFR amplifikasyonu, PTEN delesyonları, kromozom 10 kopya kayıpları ve kromozom 7 amplifikasyonlarıdır. Bu özelliklerin hiçbirine pediyatrik GBM'lerde sık rastlanmaz. En dikkat çekici farklılıklardan biri kromozom 7 kopya sayısı artışı ya da amplifikasyonunun nadir görülmesidir (103). Erişkin GBM'lerin %70-80 kadarında görülen bu bozukluk, pediyatrik GBM'lerin sadece %15-20 kadarında görülür (103). Benzer bir durum yine erişkin GBM'lerinin olmazsa olmaz özelliklerinden olan kromozom 10 kayıpları için de geçerlidir: erişkin GBM'lerin %80-85 kadarında görülen kromozom 10 kaybı, pHGG'lerin %16-38'inde görülür (103). 13q ve 14q kayıpları ise hem



yetişkin hem pediatrik GBM'lerde benzer sıklıkla (%20-30) görülür. Pediatrik GBM'lerde daha sık görülen tek kromozomal değişiklik ise 1q kopya sayısı artışıdır (%19-29'a karşı %9) (103). Ayrıca erişkinlerde daha sık olarak grade II ve grade III diffüz gliom olarak prezente olan ama GBM histopatolojisi de gösterebilen IDH mutant gliomlar pediatrik yaş grubunda çok nadirdir ve görülen olgular büyük ölçüde adölesanlarda rastlanır (103). Fontebasso ve ark.'nın pediatrik supratentorial yüksek gradeli gliomlar konusunda yaptıkları çalışmada 35 tümörün %26'sı SETD2, %20'si IDH-mutant, %17'si H3.3-G34mutant, %9'u BRAFv600e mutant, %3'ü H3.3-K27M mutant olarak saptanmıştır. Olguların 1/3'ünde tümörde rekürren bir özellik görülmemiştir (67).

## ■ CERRAHİ TEDAVİ

### GBM Cerrahisinin Tarihçesi

GBM cerrahisine güncel bakışımız 125 seneden uzun bir birikimin teknolojiye gelişmelerle yoğrulması sonrasında şekillenmiştir. Kavramlar sabit kalmaz, zaman içinde değişir, teknolojiye gelişmelere göre yeniden sorgulanır ve yeniden tanımlanır. Bu yüzden bugünkü ve gelecekteki glioma cerrahisine hakim olabilmek için glioma cerrahisinin tarihçesini bilmek çok önemlidir. GBMa yönelik ilk cerrahi tedavi Bennet ve Godlee'nin 1884 tarihli olgu sunumunda rapor edilmiştir (13). Bu olgunun ardından Ferrier, Horsley, Jackson ve Maceven eğer mümkünse beyin tümörlerinin cerrahi tedavisinin yapılması gerektiğini söyleyerek gliom cerrahisini başlatmışlardır (150). 1892'de Keen intraserebral tümörlerin parmak ya da uygun bir aletle içinin boşaltılmasını önermiştir. (150) 1893'de Horsley ise malin tümörlerin bile cerrahi ile çıkarılabileceğini savunmuş fakat tümörün ak madde liflerine kadar temizlenmesini öğütlemiştir (79). Horsley ve Maceven opere edilemeyecek tümörlerde de tümörün üzerindeki kemiğin çıkarılmasının baş ağrısı, kusma gibi bulguları düzeltebileceği ve görme yetisini koruyabileceğini bildirmişlerdir (79). Fakat bu girişim azımsanmayacak bir oranda da hastalarda belirgin şekil bozukluklarına, yara açılmaları ve enfeksiyonlara yol açmakta ve yaşam beklentisi zaten kısa olan hastanın çile ve ıstırabını artırmaktaydı. Bu dönemde cerrahi mortalite %60 düzeyindeydi ve hayatta kalanların arasından çok nadir hastalarda hastalığın yıkıcı gidişi durdurulabilmekteydi. Bu sonuçları gözden geçiren Bruns cerrahinin sadece semptom paliyasyonu amaçlı yapılmasının savunmuştur (23). Buna karşılık Cushing serebral cerrahide sistematik girişimler, acele edilmeden, özenli cerrahi teknik ve özenli hemostazla cerrahinin hasta sağkalımına katkısı olacağını savunmuştur. Fakat Cushing'in bu dönemdeki en önemli katkılarından biri 1905'de tanımladığı subtemporal dekompresyondur (44). Yüzyılın ilk yarısındaki en büyük problem tümörün lokalize edilmesi idi ve tanıdaki gecikmeler nedeniyle cerrahi sonuçlar da kötüleşmekteydi. Dandy'nin 1918'de ventrikülografiyi ve 1919'da pnömoensefalografiyi tariflemesi ve 1927'de Moniz'in anjiyografiyi tariflemesi hem tümörün lokalize edilmesini ve hatta tümörün doğası konusunda bilgi elde edilebilmesini sağlamıştır (47). Cushing'in hemoklipleri tasarlayıp kullanması ve ardından Bowie ile birlikte 1926'da elektrokoteri geliştirmesi de ameliyat sırasındaki kan kaybını ve buna bağlı ortaya çıkan

mortaliteyi 1927'de %53'den 1938'de %12'ye indirmiştir (46). Bu dönemde cerrahi teknik, anestezi yöntemleri ve kan transfüzyonunda olan gelişmeler de cerrahi sonuçların iyileşmesini sağlamasına rağmen GBM'lerin cerrahisi hâlâ yüz güldürücü değildir. Dandy'nin hemisferektomi yapıldığında bile hastalığın kontrol altına alınmadığını göstermesi tüm dünyayı bu hastalığın tedavi edilemeyeceğine ikna etmiştir (49).

Basit cerrahi teknik değişiklikleri ile GBM hastalığının çözülemeyeceğine ikna olan cerrahlar hastalığı daha iyi anlamak konusundaki girişimlerini artırmışlardır. 1926'da Bailey ve Cushing'in beyin tümörü sınıflaması tüm gliomların aynı olmadıklarını gösterdi ve glioma cerrahisinde sonucu belirleyen en önemli faktörün tümörün tanısı olduğu fikri kabul görmeye başladı (9). Cushing kendi sınıflandırmasına dayanarak infiltratif beyin tümörleri benign ve malin olarak ayırma eğilimindeydi ve cerrahi stratejisini bu tümör patolojilerine göre düzenlemekte ve ameliyat sırasında aldığı patoloji örnekleri ile cerrahiye yönlendirmekteydi (45). Buna karşılık Dandy tümör sınırlarını ve rezeksiyon kararını ameliyat sırasındaki makroskopik gözlemi üzerinden değerlendirmekteydi (48). Scherer 1940'da gliomlar konusundaki gözlemlerini yayınladığında bu iki büyük cerrahın da doğru oldukları noktalar olduğunu göstermiştir (147). Üzerinde durduğu nokta tümörlerin malinite ve infiltrasyon potansiyellerinin paralel olmadığıydı ki bu önemli gözlem bugünkü tümör sınıflamasının bile en önemli eksikliklerinden biridir. Scherer malin ve benign tümör tanımlarının keskin sınırlarla birbirinden ayrılmasının mümkün olmadığını söylemekteydi. Ona göre infiltratif gliomların tümü malin davranırlardı fakat bu davranışın zamanlamasında farklılıklar vardı. Scherer bu konuda meme kanserlerini örnek gösteriyordu: meme cerrahisi geçiren bazı hastalarda hastalık uzun yıllar boyunca tekrarlamaması bu hastalığı kanser olarak isimlendirmemize engel olmuyordu. Scherer otopsi örneklerinde GBM'lerin %20'sinin lokalize olduklarını, radikal cerrahi ekzyona uygun olduklarını; buna karşılık gliomların %60'nın yaygın olduğunu göstermiş ve sadece histopatolojinin tümör biyolojisini anlatmak için yeterli olmadığını savunmuştur (147). Tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması o zamanki bakışla düşük gradeli ve yüksek gradeli gliomların tedavisinde farklı stratejilerin oluşmasına ortam hazırlamıştır: Düşük gradeli gliomlarda cerrahinin etkisi daha belirgin olacağından ve hastanın olası cerrahi komplikasyonlarının rehabilitasyonu mümkün olacağından daha agresif bir cerrahi yaklaşım genel kabul görmüştür. Buna karşılık yüksek gradeli gliomlarda daha konservatif bir yaklaşım kabul görmüştür. Günümüzde bile gliom rezeksiyonlarında cerrahi hedef olarak tanımladığımız alan, bu düşünceye göre belirlenir: GBM'da hedef MR tetkikinde kontrastlanan alandır, tümörün dağıldığı alan daha geri planda düşünülür ama buna karşılık düşük gradeli gliomlarda tümör sınırı T2 hiperintens alan olarak kabul edilir. Yüksek ve düşük gradeli gliomlardaki strateji farklılığı cerrahi amaçlarını da belirlemiştir. 1936'da McKenzie "internal dekompresyon" konseptini ortaya atmıştır (104). Amaç tümörün kitle etkisini azaltmak ve tümör içinde kalınacağından ve çevre fonksiyonel beyin dokusuna müdahale edilmeyeceğinden komplikasyon riskini minimuma indirmektir. Mikrocerrahinin yaygınlaşması; ardından görüntüleme yöntemlerindeki muazzam gelişme tümörün daha iyi lokalize edilmesini ve

ameliyat sırasında takip edilebilmesini mümkün kılmış ve bu da “tümörektomi” konseptinin oluşmasına aracı olmuştur. Ek olarak radyoterapinin GBM tedavisinde rutin olarak kullanıma girmesi ve alkilleyici ajanların tedavi etkinliklerinin olduğunun görülmesi GBM konusundaki umutları yeniden artırmıştır.

Klasik öğretilerde GBM cerrahisinin 4 amacı vardır: 1- Histolojik tanı konulması, 2- Kafa içi basınç artışı ve bası bulgularının ortadan kaldırılması, 3-Hayat kalitesinin artırılması ve 4-Sağkalımın uzatılmasıdır. Histolojik tanı cerrahi eksizyon, stereotaktik biyopsi ya da açık biyopsi ile konulabilir. Fakat cerrahi kararı alınırken çok dikkatli davranılması gereklidir. Cerrahin öncelikli amacı öncelikle kontrastlanan tümör hacminin tam olarak cerrahi rezeksiyonudur. Fakat glioblastomlar fonksiyonel dokuyu infiltre etme eğiliminde olduklarından geniş cerrahi rezeksiyonlar öncesinde çevre dokunun fonksiyonel durumunun mutlaka detaylı olarak değerlendirilmesi gerekir. Bazı olgularda kitle etkisinin ortadan kaldırılması amaçlı subtotal rezeksiyonlar da planlı şekilde yapılabilir. Fakat, analizler subtotal rezeksiyon sonrasında geride kalan tümörde ödem ve sistemik koagülopatinin sık olduğunu ortaya koymuş ve bu durum “yaralı gliom sendromu” olarak tanımlanmıştır (39). Subtotal rezeksiyonun komplikasyonlar, geride kalan tümör hacminin sağkalıma negatif yönde etkisinin olması ve cerrahi tekniğin ve teknolojinin ilerlemesi günümüzdeki GBM cerrahisinin amaçlarını yeniden değiştirmiştir. Günümüzdeki bilgi birikimi birinci düzey kanıt sağlayamasa da gros-total rezeksiyonun sağkalıma pozitif yönde katkısı olduğunu gösteren büyük miktarda bilgi vardır ve bu çalışmalar aşağıdaki bölümde detaylı olarak incelenecektir. Hatta, rölatif olarak “sessiz” olabilecek nondominant temporal ya da frontal loblarda lobektomi yapılmasının sağkalımı daha da artırabileceği konusunda kanıt birikmektedir (142). Günümüzde GBM cerrahisi için dünyadaki ortak tutum mümkün olan tüm teknolojik yöntemlerin desteğinde maksimum güvenli rezeksiyondur (22,109).

### Cerrahi Rezeksiyonun Sağkalıma Etkisi

EnbaşındanberiGBMtedavisinin temelini cerrahi oluşturmuştur. Cerrahi bugün de değerini ve önemini korumaktadır. Ama yine ilk günlerden beri cerrahlar tümörün oldukça kısa bir süre sonra geri dönmesi karşısında hayal kırıklığına uğramışlardır. Cerrahi tedavinin hastaya sağlayacağı yarar o tümörün büyüme hızı ile ters orantılıdır. Genel onkolojik bakışla tümörlerin çevre dokuya infiltre olma potansiyelleri nedeniyle bir cerrahi sınır ile çıkarılmaları gerekir. Oysa fonksiyonel beyin dokusuna infiltre olan bir tümörün hastada yeni bir nörolojik bulgu oluşturmadan çıkarılması mümkün değildir. İnfiltratif glial tümörlerde görününen tümör kitlesinin bile tam olarak çıkarılması çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Anatomik yerleşim ve cerrahi ulaşım konusundaki zorluklar, cerrahin rezeksiyon oranı konusundaki fikrinin subjektif olması, postoperatif erken dönemde MR değerlendirmesinin yaygın olmaması, intraoperatif görüntüleme teknolojilerinin yaygın olmaması ve teknolojik yetersizlikleri gibi birçok nedenden dolayı görünen tümörün bile çıkarılması çoğu zaman mümkün olmaz. Tabi ki cerrahlar her zaman ilk hatayı kendilerinde arar, nöroşirürjinin temellerini atan ustalar da daha radikal cerrahi yöntemler kullanarak hasta sağkalımını artırmaya çalışmış

fakat bu denemelerin hemen hepsi yine hayal kırıklığı ile sonuçlanmıştır. Dandy GBM’da tekrarlama önleyebilmek için ameliyat öncesinde hemiplejisi olan hastalarda hemisferektomi kadar radikal bir teknik denemiş olmasına rağmen hastalığın tekrarlamasını önleyememiştir (49). Bu çözümsüzlük cerrahlar arasında bile cerrahi tedaviye inançsızlığın yayılmasına neden olmuştur. Ama hastaya yarar sağlayabilmek için eldeki bilgi birikiminden doğru çıkarımları yapabilmek, bilginin eksik olduğu noktaları da tamamlamak gereklidir. GBM’da cerrahinin yararı ve cerrahi rezeksiyon oranının sağkalıma etkisi konusunda anlamlı ve güvenilir sonuçlar çıkarabilecek çalışmalar sınırlıdır. GBM cerrahisinin sağkalıma etkisi konusunda “birinci düzey” kanıt yoktur. Edilebilen en kaliteli kanıt “ikinci düzeydir”. Eldeki bilgiyi en güvenilir şekilde ele alan araştırmalardan biri Brown ve ark.nın 25 çalışma datası üzerinden yapılan meta analizidir. Bu çalışmada 20769 hastaya ait veriler birlikte analiz edilmiştir (22). Çalışma sonuçları gros total rezeksiyon (GTR) sağlanan hastaların hayatta kalma ihtimalinin subtotal rezeksiyon (STR) sağlanan hastalara göre birinci senede %61 daha fazla olduğunu (Rölatif risk:0,62; %95 güven aralığı, 0,56-0,69; p<0,001) ve ikinci senede %19 daha fazla olduğunu (Rölatif risk 0,84; %95 güven aralığı: 0,79-0,89; p<0,001) (22). Aynı analizde GTR sağlanan hastaların STR sağlananlara göre birinci senede rekürensiz olma ihtimalinin %51 daha fazla olduğu gösterilmiştir. (Rölatif risk: 0,66; %95 güven aralığı, 0,43-0,99; p<0,001) (22).

### Reküren GBM’de Cerrahi

Glioblastomda rekürensini radyoterapi ve kemoterapiye dirençli, genetik bozukluk havuzları çok daha geniş, daha hızlı ve daha invaziv büyüme kinetikleri olan tümör hücre klonlarının gelişmesiyle olduğu düşünülmektedir. Hastalar bu noktada çoğu zaman radyoterapi ve uzun süreli kemoterapi almış durumdadırlar. Bu nedenlerden dolayı rekürensini tedavisi her zaman primer hastalığın tedavisinden daha zordur. Bütün bu zorluklara rağmen cerrahi rekürens durumunda etkin bir tedavi yöntemidir. Lu ve ark.nın glioblastomda re-operasyon konusunda 9 çalışmayı topladıkları 1507 hastalık meta-analizlerinde rekürran cerrahinin sağkalıma istatistiksel anlamlı şekilde katkısı olduğunu göstermiştir (100). En büyük etki gros total rezeksiyon sayesinde olur ve rekürran hastalığıdaki sağkalım etkisi ilk cerrahideki rezeksiyon oranından bağımsızdır (100).

### GBM Cerrahisinde İntraoperatif Yardımcı Teknolojilerin Yeri

Cerrahi rezeksiyon miktarının ve geride kalan tümör hacminin hasta sağkalımı üzerine olan etkisinin netleşmesi ile birlikte GBM cerrahisinde intraoperatif yardımcı teknolojilerin önemi de artmıştır. Çünkü gliomlar konusunda yapılan postoperatif MR görüntüleme çalışmaları cerrahin görsel değerlendirmesinin geride kalan tümör miktarının belirlemede çok yetersiz kaldığını göstermiştir. Bu amaçla glioblastom cerrahisinde kullanılan teknolojiler ultrasonografi, intraoperatif bilgisayarlı tomografi, nöronavigasyon, intraoperatif MR, bu teknolojilerin ortak integrasyonları ve floresan mikroskopidir. Rezidüel tümör hacminin belirlenmesi konusunda ilk olarak kullanıma giren teknoloji intraoperatif ultrasonografi olmuştur. Ultrasonografi kortikal tümörlerin sınırlarının belirlenmesi, subkortikal tümörlerin lokalize edilebilmesi ve bunlara en optimal girişim

rotalarının saptanması, cerrahi rezeksiyon sonunda kalan tümör artıklarının ya da diğer tümör odaklarının belirlenmesi konusunda son derece efektif bir teknolojidir. Ameliyat sırasında zaman kaybına yol açmadan çok değerli bilgiyi gerçek zamanlı ve ucuz bir şekilde sağlar. Fakat görüntü kalitesinin özellikle rezeksiyon sınırında bozulması önemli bir kısıtlamasıdır. Bu nedenle ultrasonografi, MR ve nöronavigasyonu birleştiren teknolojiler kullanıma girmiştir. Gliom cerrahisinde ultrasonografi sonrasında kullanıma giren teknoloji bilgisayarlı tomografi olmuş ve bunu nöronavigasyon teknolojileri izlemiştir. Gliom cerrahisinde rezeksiyon oranının değerlendirilmesi konusunda temel yöntem ilk 48 saat içinde yapılacak kontrastlı MR'dır (59). Ameliyat sonrası gözden kaçmış, rezidüel tümör ameliyatın başarısına ve hastanın sağkalımına negatif etkisi olur. Postoperatif dönemde rezidüel tümör hacmine yönelik yapılacak değerlendirmenin ameliyat sırasında yapılabilmesi cerrahi başarıyı artırır. Dolayısıyla nöroonkolojide preoperatif, postoperatif ve izlem görüntülemesinde standart yöntem olan MR'ın intraoperatif kullanımının da genel kabul görmesi şaşırtıcı değildir. Teknolojinin önündeki tek engel intraoperatif teknolojilerin pahalı olmasıdır, fakat bu engelin de üstesinden gelecek stratejiler geliştirilmiştir. MR'ın gündelik kullanım ve ameliyathane arasında paylaşılması yani "ortak kullanım (shared use)" ameliyathaneye yapılan yatırımın kısıtlı tutulmasını sağlamakta ve ameliyathane için yüksek Tesla'lı MR cihazlarının alınmasına imkan sağlamaktadır (126). Bu şekilde gündelik tanışıl MR görüntülemesinde kullanılan tüm modaliteler intraoperatif ortamda da kullanılabilir. Kliniğimizin çalışmalarında T1, T2, kontrastlı T1, MR-spektroskopi, Difüzyon ağırlıklı incelemeler ve DTI-traktografi yöntemlerinin gliom cerrahisinde pratik olarak kullanılabildiği gösterilmiştir (124-127). Ayrıca ortak kullanım tasarımı ameliyat sırasında kullanılan aletlerden, anestezi cihazı haricinde hiçbirinin MR uyumlu olmasını gerektirmez (126). Tüm bu teknolojilerin kullanım sonrasında çok sayıda çalışma intraoperatif MR'ın tümör rezeksiyon oranlarını artırdığını göstermiştir (40,42,60,77,78,89,124,125,127,146). Bunlara ek olarak intraoperatif MR teknolojisinin düşük gradeli gliomların cerrahisinde kullanımının rekürens ve ölüm oranlarını azalttığını gösteren çalışmalar bu teknolojinin daha da yaygın olarak kabul görmesini sağlamıştır (40). Bu çalışmaları ardından intraoperatif MR kullanımının GBM'lerde sağkalımı iyileştirdiği prospektif randomize çalışmalarda da gösterilmiştir (159). MR teknolojisi kadar ön plana çıkan bir diğer yöntem floresan mikroskopidir. Glioblastom cerrahisinde kullanılan iki floresan mikroskopi yöntemi 5-ALA ve sodyum-floresein mikroskopileridir. 5-ALA kullanımının cerrahi rezeksiyon oranını arttırdığı ve hasta sağkalımını iyileştirdiği gösterilmiştir (159). Fakat bu teknoloji sarf malzemesi nedeniyle ucuz değildir. 5-ALA tümör metabolizmasının normalden farklılığı üzerine kurulmuştur. Buna karşılık sodyum-floresein çok ucuz bir ajandır ve kan beyin bariyerinin yıkık olduğu yerleri işaretleyerek cerrahi rezeksiyona destek olur (73).

## ■ ADJUVAN TEDAVİLER

### Radyoterapi

Radyoterapi kullanıma girdiği 1950'li yıllardan beri gliom tedavisinde belirgin bir sağkalım iyileşmesi sağlamıştır. Birçok

teknoloji ve yöntem kullanılmış olsa da günümüzde eksternal beam ışınlama ile tedavi standart olarak kullanılır (173). Glioblastomda radyoterapi hastaların büyük bir kısmında 6 haftaya bölünmüş şekilde toplam 60Gy olarak uygulanır. Yaşlı hastalarda daha kısa süreli (20 güne yayılmış 40Gy) şemalar da kullanılmaktadır. Radyoterapi rekürens durumunda da önemli bir tedavi yöntemidir. Rekürensle farklı yöntemler ve yaklaşımlar olmasına rağmen en sık olarak kullanılan ikinci seri fraksiyone radyoterapi ve radyocerrahidir (158). Fraksiyone radyoterapinin bu durumda sonuçlarının daha iyi olduğuna dair yayınlar vardır (65).

### Kemoterapi ve Hedefli İlaçlar

GBMda kemoterapinin bel kemiğini alkilleyici ajanlar (temozolomid, prokarbazin, karmustin, lomustin, fotemustin, nimustin) oluşturur (70). Temozolomid ve prokarbazin DNA bazlarına metil grupları bağlayarak etki gösterir. Buna karşılık daha toksik olan lomustin ve karmustin gibi ajanlar buna ek olarak DNA sarmalları arasında çapraz bağlar da oluştururlar. Bindokuzyüzyetmişlerde ilk kullanıma giren alkilleyici ajan grubu daha toksik olan lomustin ve karmustin gibi ajanlar olmuştur (Lomustinin yüksek gradeli gliom tedavisinde kullanımı konusunda yayınlanan ilk klinik çalışmanın yazarlarından biri ünlü beyin Cerrahi Albert Rohoton Jr'dır.) (137). Bu ajanların etkinliklerine rağmen belirgin kemik iliği baskılanması yan etkileri genel kullanıma girmelerini kısıtlamıştır. 2005 yılında Stupp ve ark.nın önerdikleri Temozolomidli radyokemoterapi şemasının sağkalımı anlamlı şekilde uzatılabileceği konusundaki kanıt bu şemanın standartlaşmasını sağlamıştır (160). Günümüzde hastaların büyük kısmında bu şema kullanılmakta ancak 65 yaş sonrasında, pediatrik glioblastomlarda ya da özel durumlarda farklı şemalar söz konusu olabilmektedir. Stupp ve ark.nın çalışması temozolomid idame tedavisinin 6 kür yapılmasını test etmiştir, 624 hasta üzerinde yapılan bir meta-analizde temozolomidin 6 kürden daha uzun süre devam edilmesinin progresyonsuz sağkalımını minimal artırdığı fakat toplam sağkalıma pozitif bir katkısı olmadığı gösterilmiştir (15). Glioblastomların primer tedavisinde bugüne kadar alkilleyici ajanlardan başka klinik çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış başka bir kemoterapötik, hedefli ilaç, biyolojik ajan (immünoterapötik, gen tedavisi, onkolitik virüs) ya da kombinasyon olmamıştır (167).

### Alkilleyici Ajan Yanıtının Belirlenmesinde MGMT Metilasyonu

MGMT metilasyonu GBM tedavisi konusunda tedaviyi yönlendirebilen nadir moleküler belirteçlerden biri olmasına ve bu konuda çok çalışma yapılmış olmasına rağmen bu moleküler belirtecin biyolojisi konusundaki anlayışımız kısıtlıdır. MGMT-metilasyonunun alkilleyici ajanlara olan yanıtı öngörmesi konusundaki ilk çalışmalar bu etkinin direkt olarak MGMT'nin DNA-hasar tamiri etkisine bağlı olduğu hipotez edilmiştir. Alkilleyici ajanlar etkilerini DNA'da çift sarmal kırıkları ve sarmallar arası çapraz bağlanma yaratarak oluştururlar (70). Alkilleyici yarattığı hasar büyük ölçüde O(6)-Methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) tarafından onarılır. MGMT direkt DNA hasar tamiri yapan bir enzimdir. Bu enzimin miktarı epigenetik olarak düzenlenir ve gösterilmiş en etkin mekanizma MGMT enziminin promotör bölgesinin metillenmesi ile olur. MGMT konusundaki çalışmalar GBM tedavisinde alkilleyici

ajanların popüler olduğu 1990'lı yıllarda başlamıştır. İlk çalışmalar o zamanlar GBM tedavisinde daha popüler olan karmustin'in etkisinin MGMT geninin (promoter metilasyonu yolu ile) susturulması durumunda daha belirgin olduğunu ve hastaların daha uzun yaşadıklarını göstermiştir (64). Bu bulgu daha sonradan rutin kullanıma giren temozolomid ile de gösterilmiştir (75). 2005'deki bu çalışmadan beri birçok klinik araştırma MGMT-metilasyonu taşıyanların daha uzun yaşadıklarını göstermiş, hatta temozolomidden ancak MGMT metile hastaların yarar gördüklerini gözlemiştir (75). Bugün de temozolomid kullanımının riski olabileceği hasta gruplarında (örneğin yaşlı hastalar) tedavi seçimi konusundaki önemli yol göstericilerdendir. Yaşlı hastalarda yaşam beklentisi gençlere göre daha düşüktür. Aynı zamanda tedavi toksisitesi yüksek olabilir. Bu nedenle 75 yaş üstü hasta grubunda radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu yerine MGMT metile olmayan hastalarda yalnız başına radyoterapi, MGMT-metile hastalarda ise radyoterapi/kemoterapi kombinasyonu ya da yalnız başına kemoterapi kullanılması önerilmektedir (173).

MGMT moleküler belirteci konusundaki en önemli klinik problem bu belirteç konusundaki her konunun göreceli olmasıdır. MGMT aktivitesi insanlar arasında büyük değişkenlik gösterir (38). MGMT geninin promoter bölgesi metilasyonun olabileceği 120'den fazla CG noktası içerir ve bu bölge CpG adacı olarak isimlendirilir. Normal dokulardaki ve tümörlerdeki metilasyon profilleri çok büyük varyasyon gösterir. 120'den fazla CG noktasındaki metilasyonlardan hiçbiri mRNA yapımı ya da protein ekspresyonu ile tam korele değildir (38). Ne mRNA düzeylerinin ne de protein ekspresyonunun sağkalım ile korelasyonu gösterilememiştir (38). Ayrıca metilasyon durumunu klinikte test etmek için kullanılan teknolojilerin hepsi (metilasyon spesifik PCR, pyrosequencing, metilasyon çipleme) farklı CG adacıklarını tarar ve farklı sonuçlar verir. Bu nedenle, MGMT'yi klinik amaçla kullanmak isteyen bir kliniğin ya da referans laboratuvarının kendi hasta kohortunda sonuçları doğruluğunu kanıtlaması en uygun stratejidir. Laboratuvarlar arası varyasyonun yüksek olması nedeniyle çok merkezli klinik çalışmalarda testler tek laboratuvarda yürütülmüştür. Tüm bu bilgi birikiminin ışığında söylenebilecek olan GBMda MGMT-metilasyonu'nun alkileyici ajanlara bağlı sağkalım artışını öngörebildiği fakat bu etkinin mekanizmasının bilinmediğidir. MGMT metilasyonu GBM hastalarında uzun sağkalımı gösteren bir belirteç de olabilir, ya da tedaviye iyi yanıt verecek olan bir tümör cinsinde rastlanan bir özellik de olabilir. Bunun güzel bir göstergesi IDH-mutant GBM'lerdir. IDH-mutant gliomlarda tüm genomda belirgin bir hipermetilasyon vardır ve dolayısıyla IDH-mutant hastalarda MGMT-promoter bölgesi de hipermetiledir (85). Yani IDH-mutant GBM, anaplastik astrositom ve IDH-mutant diffüz astrositomlarda MGMT-metilasyonu bir biyobelirteç değil, tümörün doğal bir özelliğidir (41). IDH-mutasyonunun olmadığı GBM'lerin (IDH-wt GBM) %42'sinde MGMT metilasyonu gösterilmiştir. Geniş hasta gruplarında yapılan analizlerde metile ve metile olmayan olgular arasında moleküler özellikler açısından kesin bir fark izlenmemiştir (85). Sağkalım açısından yapılan analizlerde ise MGMT-metilasyonunun (Metilasyon çipleme ile) ancak TERT-mutant GBM'lerde bir sağkalım avantajı olduğu gösterilmiştir (85).

## Dekzametazonun GBM Tedavisindeki Yeri

Dekzametazon beyin ödemi azaltması ve hasta semptomlarını hızlı bir şekilde geriletmesi nedeniyle GBM tedavisindeki en önemli araçlardan biridir. Buna karşılık hasta sağkalımına bir etkisi olmadığı uzun zamandır bilinmektedir. Güncel literatür buna ek olarak dekzametazonun GBM tedavisine çok farklı şekillerde negatif etkisinin olduğunu göstermektedir (57,101,132,165,175,176). Dekzametazonun miyopati, hiperglisemi, enfeksiyona eğilim, gastrointestinal yan etkiler, iritabilite, anksiyete, uykusuzluk gibi çok sayıda ve hepsi belirgin yan etkileri vardır (92). Hiperglisemi dekzametazonun belirgin yan etkilerindedir. İmmünosupresyon ve immün mekanizmaların tümör büyümesine yatkın şekilde kurgulanması, tümördeki onkojenik mekanizmaların tümör lehine desteklenmesi gibi çok sayıda mekanizma dekzametazonun GBM tedavisinde uzun dönem kullanımda kötü bir etkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca klinik analizler ve hayvan çalışmaları dekzametazonun radyokemoterapiye bağlı tümörde ortaya çıkan genetik hasara karşı koruma sağladığı ve tedaviyi negatif yönde etkilediği gösterilmiştir. (151,152). Buna karşılık ödem azaltılması amaçlı kullanılan VEGFA blokerlerinin (Klinikte Bevacuzimab) radyoterapi ile kombine edildiğinde tümör ölümünü artırdığı fakat toplam sağkalımı değiştirmediği hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (37,72,151). Buna karşılık, subtotal rezeksiyon sonrasında ve özellikle düşük Karnofsky seviyesi olan hasta alt grubunda radyokemoterapiye bevacuzimab eklenmesinin klinik kötüleşmeyi geciktirdiği ve sağkalımı uzattığı 69 hastalık bir örnekte gösterilmiştir (74).

## Hiperglisemi ve Diyabetin Klinik Seyre Etkisi

Kan şekerinin yüksek olması GBMde bağımsız bir kötü prognoz göstergesidir (165). Kan şekerinin diğer tüm demografik ve tedaviye ait özelliklerden bağımsız şekilde sağkalıma etkisi olduğu gösterilmiştir (165). Diyabetik hastalarda GBM sağkalımı daha kötüdür ve bu kan şekeri kontrolü bağımlıdır (10). 1731 hastalık bir çalışma tedaviye başlama anında metformin kullanan hastalarda toplam sağkalımın daha uzun olduğu fakat tedavi sırasında metformin başlanmasının sağkalıma bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (151).

## ■ SAĞKALIM

Glioblastom tedavisindeki gelişmeler batı dünyasında sağkalımın ancak ılımlı şekilde uzamasını sağlamıştır (55,61). Hastalık biyolojisi konusunda yapılan tüm çalışmalara, cerrahi ve radyoterapideki tüm gelişmelere, tüm ilaç geliştirme ve denemelerine rağmen GBM, santral sinir sisteminin tümörleri arasında en kötü sağkalıma sahip olan gruplardan biridir. Ortalama sağkalımın düşük seyretmesinin en önemli nedeni glioblastomun yaşlı hastalardaki kötü seyridir (55). Amerikan istatistiklerine göre GBM tanısı alan hastaların %5'i 5. yılda hayatta kalır. Sağkalım yaşlı hastalarda daha kötüdür. 65 yaş sonrası hastalarda 5. yılda sağkalım %2'nin altındadır. Cantrell ve ark.nın ABD kökenli 48652 hastalık analizlerinde 5 yıldan uzun yaşayanların oranı %4,6 olarak saptanmış ve uzun sağkalımla ilişkilendirilen faktörler genç yaş, kadın cinsiyet, ko-morbiditelerin azlığı, beyaz ırktan olmamak, yüksek gelir düzeyinden gelmek, sol taraflı tümörü olmak,

beyin sapı invazyonu olmaması ve radyoterapi alabilmiş olmaktadır. (33) IDH mutasyonu içeren olgular analiz dışında bırakıldığında uzun dönem sağ kalan hastaları diğerlerinden ayıran belirgin bir moleküler genetik bulgu saptanmamıştır (24). ABD istatistiklerinden gelen 512,168 olguluk bir analizde kötü prognozla alakalandırılmış olan demografik göstergeler ileri yaş, erkek cinsiyet, dahili ko-morbiditeler, latin kökenli olmamak ve düşük sosyoekonomik çevreden gelme (71).

## ■ SONUÇ

Glioblastom her yönü ile kompleks bir hastalıktır ve hastalık konusunda hâlâ çok bilinmeyen vardır. Son yirmi yılda hastalık biyolojisinin anlaşılması ve tedavi yaklaşımlarındaki büyük gelişmelere rağmen sağkalımda dramatik bir düzelleme sağlanamamıştır. Günümüzde halen cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu en etkin tedavi yöntemidir. Glioblastom tedavisinin iyileştirilmesi gereklidir.

## ■ KAYNAKLAR

- 2015 Türkiye Kanser istatistikleri. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2018
- Abedalthagafi M, Phillips JJ, Kim GE, Mueller S, Haas-Kogen DA, Marshall RE, Croul SE, Santi MR, Cheng J, Zhou S, Sullivan LM, Martinez-Lage M, Judkins AR, Perry A: The alternative lengthening of telomere phenotype is significantly associated with loss of ATRX expression in high-grade pediatric and adult astrocytomas: A multi-institutional study of 214 astrocytomas. *Mod Pathol* 26:1425-1432, 2013
- Akyerli CB, Yuksel S, Can O, Erson-Omay EZ, Oktay Y, Cosgun E, Ulgen E, Erdemgil Y, Sav A, von Deimling A, Gunel M, Yalciner MC, Pamir MN, Ozduman K: Use of telomerase promoter mutations to mark specific molecular subsets with reciprocal clinical behavior in IDH mutant and IDH wild-type diffuse gliomas. *J Neurosurg* 128(4):1102-1114, 2018
- Alcantara Llaguno SR, Parada LF: Cell of origin of glioma: Biological and clinical implications. *Br J Cancer* 115:1445-1450, 2016
- Alcantara Llaguno SR, Wang Z, Sun D, Chen J, Xu J, Kim E, Hatanpaa KJ, Raisanen JM, Burns DK, Johnson JE, Parada LF: Adult lineage-restricted CNS progenitors specify distinct glioblastoma subtypes. *Cancer Cell* 28:429-440, 2015
- Amirian ES, Armstrong GN, Zhou R, Lau CC, Claus EB, Barnholtz-Sloan JS, Il'yasova D, Schildkraut J, Ali-Osman F, Sadetzki S, Johansen C, Houlston RS, Jenkins RB, Lachance D, Olson SH, Bernstein JL, Merrell RT, Wensch MR, Davis FG, Lai R, Shete S, Amos CI, Scheurer ME, Aldape K, Alafuzoff I, Brannstrom T, Broholm H, Collins P, Giannini C, Rosenblum M, Tihan T, Melin BS, Bondy ML: The glioma international case-control study: A report from the genetic epidemiology of glioma international consortium. *Am J Epidemiol* 183:85-91, 2016
- Amirian ES, Zhou R, Wensch MR, Olson SH, Scheurer ME, Il'yasova D, Lachance D, Armstrong GN, McCoy LS, Lau CC, Claus EB, Barnholtz-Sloan JS, Schildkraut J, Ali-Osman F, Sadetzki S, Johansen C, Houlston RS, Jenkins RB, Bernstein JL, Merrell RT, Davis FG, Lai R, Shete S, Amos CI, Melin BS, Bondy ML: Approaching a scientific consensus on the association between allergies and glioma risk: A report from the glioma international case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 25:282-290, 2016
- Bai H, Harmanci AS, Erson-Omay EZ, Li J, Coskun S, Simon M, Krischek B, Ozduman K, Omay SB, Sorensen EA, Turcan S, Bakirciglu M, Carrion-Grant G, Murray PB, Clark VE, Ercan-Sencicek AG, Knight J, Sencar L, Altinok S, Kaulen LD, Gulez B, Timmer M, Schramm J, Mishra-Gorur K, Henegariu O, Moliterno J, Louvi A, Chan TA, Tannheimer SL, Pamir MN, Vortmeyer AO, Bilguvar K, Yasuno K, Gunel M: Integrated genomic characterization of IDH1-mutant glioma malignant progression. *Nature Genetics* 48:59-66, 2016
- Bailey P, Cushing H: A classification of the tumors of the glioma group on a histogenic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia: Lippincott, 1926
- Barami K, Lyon L, Conell C: Type 2 diabetes mellitus and glioblastoma multiforme-assessing risk and survival: Results of a large retrospective study and systematic review of the literature. *World Neurosurgery* 106:300-307, 2017
- Bell RJ, Rube HT, Kreig A, Mancini A, Fouse SD, Nagarajan RP, Choi S, Hong C, He D, Pekmezci M, Wiencke JK, Wensch MR, Chang SM, Walsh KM, Myong S, Song JS, Costello JF: Cancer. The transcription factor GABP selectively binds and activates the mutant TERT promoter in cancer. *Science* 348:1036-1039, 2015
- Benitez JA, Ma J, D'Antonio M, Boyer A, Camargo MF, Zanca C, Kelly S, Khodadadi-Jamayran A, Jameson NM, Andersen M, Miletic H, Saberi S, Frazer KA, Cavenee WK, Furnari FB: PTEN regulates glioblastoma oncogenesis through chromatin-associated complexes of DAXX and histone H3.3. *Nat Commun* 8:15223, 2017
- Bennett A, Godlee R: Excision of a tumor from the brain. *Lancet* 2:1090-1091, 1884
- Bielas JH, Loeb KR, Rubin BP, True LD, Loeb LA: Human cancers express a mutator phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:18238-18242, 2006
- Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, Hegi ME, Zhang P, Golfopoulos V, Perry JR, Hyun Nam D, Erridge SC, Corn BW, Mirmanoff RO, Brown PD, Baumert BG, Mehta MP, van den Bent MJ, Reardon DA, Weller M, Stupp R: Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro Oncol* 19:1119-1126, 2017
- Boveri T: Zur frage der Entstehung maligner Tumoren. G. Fischer Jena, 1914
- 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 Neuropathologica* 136:805-810, 2018
- Brennan C, Momota H, Hambardzumyan D, Ozawa T, Tandon A, Pedraza A, Holland E: Glioblastoma subclasses can be defined by activity among signal transduction pathways and associated genomic alterations. *PLoS One* 4:e7752, 2009

19. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Noushmehr H, Salama SR, Zheng S, Chakravarty D, Sanborn JZ, Berman SH, Beroukhir R, Bernard B, Wu CJ, Genovese G, Shmulevich I, Barnholtz-Sloan J, Zou L, Vegesna R, Shukla SA, Ciriello G, Yung WK, Zhang W, Sougnez C, Mikkelsen T, Aldape K, Bigner DD, Van Meir EG, Prados M, Sloan A, Black KL, Eschbacher J, Finocchiaro G, Friedman W, Andrews DW, Guha A, Iacocca M, O'Neill BP, Foltz G, Myers J, Weisenberger DJ, Penny R, Kucherlapati R, Perou CM, Hayes DN, Gibbs R, Marra M, Mills GB, Lander E, Spellman P, Wilson R, Sander C, Weinstein J, Meyerson M, Gabriel S, Laird PW, Haussler D, Getz G, Chin L, Network TR: The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 155:462-477, 2013
20. Broca P: Traité des tumeurs. P. Asselin, 1866
21. Broders AC: Squamous cell epithelioma of the lip: A study of five hundred and thirty seven cases. *JAMA* 74:656-664, 1920
22. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, Patel AS, Rizk EB, Suki D, Sawaya R, Glantz M: Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2:1460-1469, 2016
23. Bruns L: Die Geschwülste des Nervensystems. S Karger Berlin, 1908
24. Burgenske DM, Yang J, Decker PA, Kollmeyer TM, Kosel ML, Mladek AC, Caron AA, Vaubel RA, Gupta SK, Kitange GJ, Sicotte H, Youland RS, Remonde D, Voss JS, Fritcher EGB, Kolsky KL, Ida CM, Meyer FB, Lachance DH, Parney IJ, Kipp BR, Giannini C, Sulman EP, Jenkins RB, Eckel-Passow JE, Sarkaria JN: Molecular profiling of long-term IDH-wildtype glioblastoma survivors. *Neuro Oncol* 2019 (Epub ahead of print)
25. Bushman DM, Chun J: The genomically mosaic brain: Aneuploidy and more in neural diversity and disease. *Semin Cell Dev Biol* 24:357-369, 2013
26. Cahill D, Turcan S: Origin of gliomas. *Semin Neurol* 38:5-10, 2018
27. Cahill DP, Codd PJ, Batchelor TT, Curry WT, Louis DN: MSH6 inactivation and emergent temozolomide resistance in human glioblastomas. *Clinical Neurosurgery* 55:165-171, 2008
28. Cahill DP, Levine KK, Betensky RA, Codd PJ, Romany CA, Reavie LB, Batchelor TT, Futreal PA, Stratton MR, Curry WT, Iafrate AJ, Louis DN: Loss of the mismatch repair protein MSH6 in human glioblastomas is associated with tumor progression during temozolomide treatment. *Clinical cancer research: An official journal of the American Association for Cancer Research* 13:2038-2045, 2007
29. 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(3):337-343, 2013
30. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, Buckner JC, Fink KL, Souhami L, Laperriere NJ, Huse JT, Mehta MP, Curran WJ Jr: Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 32:783-790, 2014
31. Cancer Genome Atlas Research N: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 455:1061-1068, 2008
32. Cancer Genome Atlas Research N, 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, Beroukhir 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, Calatozzolo 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, Kandler 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, Scarpace 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. *The New England Journal of Medicine* 372:2481-2498, 2015
33. Cantrell JN, Waddle MR, Rotman M, Peterson JL, Ruiz-Garcia H, Heckman MG, Quinones-Hinojosa A, Rosenfeld SS, Brown PD, Trifiletti DM: Progress toward long-term survivors of glioblastoma. *Mayo Clin Proc* 94:1278-1286, 2019
  34. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, Koelsche C, Sahm F, Chavez L, Reuss DE, Kratz A, Wefers AK, Huang K, Pajtler KW, Schweizer L, Stichel D, Olar A, Engel NW, Lindenberg K, Harter PN, Braczynski AK, Plate KH, Dohmen H, Garvalov BK, Coras R, Holsken A, Hewer E, Bewerunge-Hudler M, Schick M, Fischer R, Beschorn R, Schittenhelm J, Staszewski O, Wani K, Varlet P, Pages M, Temming P, Lohmann D, Selt F, Witt H, Milde T, Witt O, Aronica E, Giangaspero F, Rushing E, Scheurlen W, Geisenberger C, Rodriguez FJ, Becker A, Preusser M, Haberler C, Bjerkvig R, Cryan J, Farrell M, Deckert M, Hench J, Frank S, Serrano J, Kannan K, Tzirigos A, Bruck W, Hofer S, Brehmer S, Seiz-Rosenhagen M, Hanggi D, Hans V, Rozsnoki S, Hansford JR, Kohlhof P, Kristensen BW, Lechner M, Lopes B, Mawrin C, Ketter R, Kulozik A, Khatib Z, Heppner F, Koch A, Jouviet A, Keohane C, Muhleisen H, Mueller W, Pohl U, Prinz M, Benner A, Zapatka M, Gottardo NG, Driever PH, Kramm CM, Muller HL, Rutkowski S, von Hoff K, Fruhwald MC, Gnekow A, Fleischhack G, Tippelt S, Calaminus G, Monoranu CM, Perry A, Jones C, Jacques TS, Radlwimmer B, Gessi M, Pietsch T, Schramm J, Schackert G, Westphal M, Reifenberger G, Wesseling P, Weller M, Collins VP, Blumcke I, Bendszus M, Debus J, Huang A, Jabado N, Northcott PA, Paulus W, Gajjar A, Robinson GW, Taylor MD, Jaunmuktane Z, Ryzhova M, Platten M, Unterberg A, Wick W, Karajannis MA, Mittelbronn M, Acker T, Hartmann C, Aldape K, Schuller U, Buslei R, Lichter P, Kool M, Herold-Mende C, Ellison DW, Hasselblatt M, Snuderl M, Brandner S, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM: DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 555:469-474, 2018
  35. Carlberg M, Hardell L: Evaluation of mobile phone and cordless phone use and glioma risk using the Bradford Hill viewpoints from 1965 on association or causation. *Biomed Res Int* 2017:9218486, 2017
  36. 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, Network TR, Nushmehr H, Iavarone A, Verhaak RG: Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. *Cell* 164:550-563, 2016
  37. Chinot OL, de La Motte Rouge T, Moore N, Zeaiter A, Das A, Phillips H, Modrusan Z, Cloughesy T: AVAglio: Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Adv Ther* 28:334-340, 2011
  38. Christmann M, Verbeek B, Roos WP, Kaina B: O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) in normal tissues and tumors: Enzyme activity, promoter methylation and immunohistochemistry. *Biochim Biophys Acta* 1816:179-190, 2011
  39. Ciric I, Ammirati M, Vick N, Mikhael M: Supratentorial gliomas: Surgical considerations and immediate postoperative results. Gross total resection versus partial resection. *Neurosurgery* 21:21-26, 1987
  40. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, Jolesz FA, Black PM: Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 103:1227-1233, 2005
  41. Claus EB, Walsh KM, Wiencke JK, Molinaro AM, Wiemels JL, Schildkraut JM, Bondy ML, Berger M, Jenkins R, Wrensch M: Survival and low-grade glioma: The emergence of genetic information. *Neurosurgical Focus* 38:E6, 2015
  42. Coburger J, Wirtz CR: Fluorescence guided surgery by 5-ALA and intraoperative MRI in high grade glioma: A systematic review. *J Neurooncol* 141:533-546, 2019
  43. Cox L: The cytology of the glioma group; with special reference to the inclusion of cells derived from the invaded tissue. *Am J Pathol* 9:839-898, 1933
  44. Cushing H: The establishment of cerebral hernia as a decompressive measure for inaccessible brain tumors. *Surg Gyn & Obstet* 11905
  45. Cushing H: Surgery of the head. Keen's surgery-its principles and practice. Philadelphia: WB Saunders, 1908
  46. Cushing H, Bovie W: Electrosurgery as an aid to the removal of intracranial tumors. *Surg Gynecol & Obstet* 47:751-784, 1928
  47. Dandy W: Treatment of brain tumors. *JAMA* 77:1853-1859, 1921
  48. Dandy W: Treatment of non-encapsulated brain tumors. *Bull Johns Hopkins Hosp* 33:188, 1922
  49. Dandy W: Removal of right cerebral hemisphere for certain tumors with hemiplegia: Preliminary report. *JAMA* 90:823-825, 1928
  50. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, Fantin VR, Jang HG, Jin S, Keenan MC, Marks KM, Prins RM, Ward PS, Yen KE, Liao LM, Rabinowitz JD, Cantley LC, Thompson CB, Vander Heiden MG, Su SM: Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 462:739-744, 2009
  51. Danyeli AE, Akyerli C, Dinçer A, Coşgun E, Abacıoğlu U, Pamir MN, Özduman K: Is the pathological-grade relevant in "IDH-wild type, TERT-mutant" diffuse-gliomas? An analysis in 147 patients. EANO 14h Scientific meeting, Lyon-France, 2019
  52. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P: Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 62:2152-2165, 1988
  53. Davoli T, Xu AW, Mengwasser KE, Sack LM, Yoon JC, Park PJ, Elledge SJ: Cumulative haploinsufficiency and triplosensitivity drive aneuploidy patterns and shape the cancer genome. *Cell* 155:948-962, 2013

54. de Vocht F: Inferring the 1985-2014 impact of mobile phone use on selected brain cancer subtypes using Bayesian structural time series and synthetic controls. *Environ Int* 97:100-107, 2016
55. deSouza RM, Shaweis H, Han C, Sivasubramaniam V, Brazil L, Beaney R, Sadler G, Al-Sarraj S, Hampton T, Logan J, Hurwitz V, Bhangoo R, Gullan R, Ashkan K: Has the survival of patients with glioblastoma changed over the years? *Br J Cancer* 114:146-150, 2016
56. Duan S, Yuan G, Liu X, Ren R, Li J, Zhang W, Wu J, Xu X, Fu L, Li Y, Yang J, Zhang W, Bai R, Yi F, Suzuki K, Gao H, Esteban CR, Zhang C, Izpisua Belmonte JC, Chen Z, Wang X, Jiang T, Qu J, Tang F, Liu GH: PTEN deficiency reprogrammes human neural stem cells towards a glioblastoma stem cell-like phenotype. *Nat Commun* 6:10068, 2015
57. Dubinski D, Won SY, Gessler F, Quick-Weller J, Behmanesh B, Bernatz S, Forster MT, Franz K, Plate KH, Seifert V, Harter PN, Senft C: Dexamethasone-induced leukocytosis is associated with poor survival in newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol* 137:503-510, 2018
58. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, Pekmezci M, Rice T, Kosel ML, Smirnov IV, Sarkar G, Caron AA, Kollmeyer TM, Praska CE, Chada AR, Halder C, Hansen HM, McCoy LS, Bracci PM, Marshall R, Zheng S, Reis GF, Pico AR, O'Neill BP, Buckner JC, Giannini C, Huse JT, Perry A, Tihan T, Berger MS, Chang SM, Prados MD, Wiemels J, Wiencke JK, Wrensch MR, Jenkins RB: Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *New England Journal of Medicine* 372:2499-2508, 2015
59. Ekinci G, Akpınar IN, Baltacıoğlu F, Erzen C, Kilic T, Elmaci I, Pamir N: Early-postoperative magnetic resonance imaging in glial tumors: Prediction of tumor regrowth and recurrence. *European Journal of Radiology* 45:99-107, 2003
60. Eljamel MS, Mahboob SO: The effectiveness and cost-effectiveness of intraoperative imaging in high-grade glioma resection; a comparative review of intraoperative ALA, fluorescein, ultrasound and MRI. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 16:35-43, 2016
61. Eriksson M, Kahari J, Vestman A, Hallmans M, Johansson M, Bergenheim AT, Sandstrom M: Improved treatment of glioblastoma - changes in survival over two decades at a single regional Centre. *Acta Oncol* 58:334-341, 2019
62. Erson-Omay EZ, Caglayan AO, Schultz N, Weinhold N, Omay SB, Ozduman K, Koksali Y, Li J, Serin Harmanca A, Clark V, Carrion-Grant G, Baranoski J, Caglar C, Barak T, Coskun S, Baran B, Kose D, Sun J, Bakircioglu M, Moliterno Gunel J, Pamir MN, Mishra-Gorur K, Bilguvar K, Yasuno K, Vortmeyer A, Huttner AJ, Sander C, Gunel M: Somatic POLE mutations cause an ultramutated giant cell high-grade glioma subtype with better prognosis. *Neuro Oncol* 17:1356-1364, 2015
63. Eskilsson E, Rosland GV, Solecki G, Wang Q, Harter PN, Graziani G, Verhaak RGW, Winkler F, Bjerkvig R, Miletic H: EGFR heterogeneity and implications for therapeutic intervention in glioblastoma. *Neuro Oncol* 20:743-752, 2018
64. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG: Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *New England Journal of Medicine* 343:1350-1354, 2000
65. Fatima N, Meola A, Pollom EL, Soltys SG, Chang SD: Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: A systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Focus* 46:E2, 2019
66. Flavahan WA, Drier Y, Liao BB, Gillespie SM, Venteicher AS, Stemmer-Rachamimov AO, Suva ML, Bernstein BE: Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. *Nature* 529:110-114, 2016
67. Fontebasso AM, Schwartzentruber J, Khuong-Quang DA, Liu XY, Sturm D, Korshunov A, Jones DT, Witt H, Kool M, Albrecht S, Fleming A, Hadjadj D, Busche S, Lepage P, Montpetit A, Staffa A, Gerges N, Zakrzewska M, Zakrzewski K, Liberski PP, Hauser P, Garami M, Klekner A, Bogner L, Zadeh G, Faury D, Pfister SM, Jabado N, Majewski J: Mutations in SETD2 and genes affecting histone H3K36 methylation target hemispheric high-grade gliomas. *Acta Neuropathologica* 125:659-669, 2013
68. Francis JM, Zhang CZ, Maire CL, Jung J, Manzo VE, Adalsteinsson VA, Homer H, Haidar S, Blumenstiel B, Pedamallu CS, Ligon AH, Love JC, Meyerson M, Ligon KL: EGFR variant heterogeneity in glioblastoma resolved through single-nucleus sequencing. *Cancer Discov* 4:956-971, 2014
69. Frattini V, Trifonov V, Chan J, Castano A, Lia M, Abate F, Keir S, Ji A, Zoppoli P, Niola F, Danussi C, Dolgalev I, Porrati P, Pellegatta S, Heguy A, Gupta G, Pisapia D, Canoll P, Bruce J, McLendon R, Yan H, Aldape K, Finocchiaro G, Mikkelsen T, Privé G, Bigner D, Lasorella A, Rabadan R, Iavarone A: The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma. *Nature Genetics* 45:1141-1149, 2013
70. Fu D, Calvo JA, Samson LD: Balancing repair and tolerance of DNA damage caused by alkylating agents. *Nat Rev Cancer* 12:104-120, 2012
71. Garcia CR, Slone SA, Dolecek TA, Huang B, Neltner JH, Villano JL: Primary central nervous system tumor treatment and survival in the United States, 2004-2015. *J Neurooncol* 144:179-191, 2019
72. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, Jeraj R, Brown PD, Jaeckle KA, Schiff D, Stieber VW, Brachman DG, Werner-Wasik M, Tremont-Lukats IW, Sulman EP, Aldape KD, Curran WJ Jr, Mehta MP: A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 370:699-708, 2014
73. Hamamcioglu MK, Akcakaya MO, Goker B, Kasimcan MO, Kiris T: The use of the YELLOW 560 nm surgical microscope filter for sodium fluorescein-guided resection of brain tumors: Our preliminary results in a series of 28 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 143:39-45, 2016
74. Hata N, Yoshimoto K, Hatae R, Kuga D, Akagi Y, Sangatsuda Y, Suzuki SO, Shono T, Mizoguchi M, Iihara K: Add-on bevacizumab can prevent early clinical deterioration and prolong survival in newly diagnosed partially resected glioblastoma patients with a poor performance status. *Onco Targets Ther* 10:429-437, 2017



75. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 352:997-1003, 2005
76. Herrlinger U, Jones DTW, Glas M, Hattingen E, Gramatzki D, Stuplich M, Felsberg J, Bahr O, Gielen GH, Simon M, Wiewrodt D, Schabet M, Hovestadt V, Capper D, Steinbach JP, von Deimling A, Lichter P, Pfister SM, Weller M, Reifenberger G: Gliomatosis cerebri: No evidence for a separate brain tumor entity. *Acta Neuropathologica* 131:309-319, 2016
77. Hesselmann V, Mager AK, Goetz C, Detsch O, Theisgen HK, Friese M, Schwindt W, Gottschalk J, Kremer P: Accuracy of high-field intraoperative MRI in the detectability of residual tumor in glioma grade IV resections. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 189:519-526, 2017
78. Hirschberg H, Samset E, Hol PK, Tillung T, Lote K: Impact of intraoperative MRI on the surgical results for high-grade gliomas. *Minimally Invasive Neurosurgery* 48:77-84, 2005
79. Horsley V: Discussion on the treatment of cerebral tumors. *Brit Med J* 2:1365-1367, 1893
80. Huang KL, Mashl RJ, Wu Y, Ritter DI, Wang J, Oh C, Paczkowska M, Reynolds S, Wyczalkowski MA, Oak N, Scott AD, Krassowski M, Cherniack AD, Houlihan KE, Jayasinghe R, Wang LB, Zhou DC, Liu D, Cao S, Kim YW, Koire A, McMichael JF, Huchtagowder V, Kim TB, Hahn A, Wang C, McLellan MD, Al-Mulla F, Johnson KJ, Cancer Genome Atlas Research N, Lichtarge O, Boutros PC, Raphael B, Lazar AJ, Zhang W, Wendt MC, Govindan R, Jain S, Wheeler D, Kulkarni S, Dipersio JF, Reimand J, Meric-Bernstam F, Chen K, Shmulevich I, Plon SE, Chen F, Ding L: Pathogenic germline variants in 10,389 adult cancers. *Cell* 173:355-370 e314, 2018
81. Ince T, Richardson A, Bell G, Saitoh M, Godar S, Karnoub A, Iglehart J, Weinberg R: Transformation of different human breast epithelial cell types leads to distinct tumor phenotypes. *Cancer Cell* 12:160-170, 2007
82. Inskip PD, Sigurdson AJ, Veiga L, Bhatti P, Ronckers C, Rajaraman P, Boukheris H, Stovall M, Smith S, Hammond S, Henderson TO, Watt TC, Mertens AC, Leisenring W, Stratton K, Whitton J, Donaldson SS, Armstrong GT, Robison LL, Neglia JP: Radiation-related new primary solid cancers in the childhood cancer survivor study: Comparative radiation dose response and modification of treatment effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94:800-807, 2016
83. Jonsson P, Lin AL, Young RJ, DiStefano NM, Hyman DM, Li BT, Berger MF, Zehir A, Ladanyi M, Solit DB, Arnold AG, Stadler ZK, Mandelker D, Goldberg ME, Chmielecki J, Pourmaleki M, Ogilvie SQ, Chavan SS, McKeown AT, Manne M, Hyde A, Beal K, Yang TJ, Nolan C, Pentsova E, Omuro AMP, Gavrilovic IT, Kaley TJ, Diamond EL, Stone JB, Grommes C, Boire A, Daras M, Piotrowski AF, Miller AM, Gutin P, Chan TA, Tabar V, Brennan CW, Rosenblum MK, DeAngelis LM, Mellinghoff IK, Taylor BS: Genomic correlates of disease progression and treatment response in prospectively characterized gliomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2019
84. Kernohan JW, Sayre GP: Tumors of the central nervous system. In: *Atlas of Tumor Pathology, Section X—Fascicles 35 and 37*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1952:59-66
85. Kessler T, Sahm F, Sadik A, Stichel D, Hertenstein A, Reifenberger G, Zacher A, Sabel M, Tabatabai G, Steinbach J, Sure U, Krex D, Grosu AL, Bewerunge-Hudler M, Jones D, Pfister SM, Weller M, Opitz C, Bendszus M, von Deimling A, Platten M, Wick W: Molecular differences in IDH wildtype glioblastoma according to MGMT promoter methylation. *Neuro Oncol* 20:367-379, 2018
86. Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, Reitman ZJ, Lipp E, Rasheed BA, Yang R, DiPas BH, Wang Z, Greer PK, Zhu H, Wang CY, Carpenter AB, Friedman H, Friedman AH, Keir ST, He J, He Y, McLendon RE, Herndon JE, 2nd, Yan H, Bigner DD: Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. *Oncotarget* 5:1515-1525, 2014
87. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettegowda C, Agrawal N, Diaz LA Jr, Friedman AH, Friedman H, Gallia GL, Giovannella BC, Grollman AP, He TC, He Y, Hruban RH, Jallo GI, Mandahl N, Meeker AK, Mertens F, Netto GJ, Rasheed BA, Riggins GJ, Rosenquist TA, Schiffman M, Shih Ie M, Theodorescu D, Torbenson MS, Velculescu VE, Wang TL, Wentzensen N, Wood LD, Zhang M, McLendon RE, Bigner DD, Kinzler KW, Vogelstein B, Papadopoulos N, Yan H: TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110:6021-6026, 2013
88. Kinnerley B, Kamatani Y, Labussiere M, Wang Y, Galan P, Mokhtari K, Delattre JY, Gousias K, Schramm J, Schoemaker MJ, Swerdlow A, Fleming SJ, Herms S, Heilmann S, Nothen MM, Simon M, Sanson M, Lathrop M, Houlston RS: Search for new loci and low-frequency variants influencing glioma risk by exome-array analysis. *Eur J Hum Genet* 24:717-724, 2016
89. Kiris T, Arica O: Impact of a low-field intraoperative MRI on the surgical results for high-grade gliomas. *Acta Neurochir Suppl* 109:55-59, 2011
90. Kline CN, Joseph NM, Grenert JP, van Ziffle J, Talevich E, Onodera C, Aboian M, Cha S, Raleigh DR, Braunstein S, Torkildson J, Samuel D, Bloomer M, Campomanes AGA, Banerjee A, Butowski N, Raffel C, Tihan T, Bollen AW, Phillips JJ, Korn WM, Yeh I, Bastian BC, Gupta N, Mueller S, Perry A, Nicolaides T, Solomon DA: Targeted next-generation sequencing of pediatric neuro-oncology patients improves diagnosis, identifies pathogenic germline mutations, and directs targeted therapy. *Neuro Oncol* 19:699-709, 2017
91. Korshunov A, Casalini B, Chavez L, Hielscher T, Sill M, Ryzhova M, Sharma T, Schrimpf D, Stichel D, Capper D, Reuss DE, Sturm D, Absalyamova O, Golanov A, Lambo S, Bewerunge-Hudler M, Lichter P, Herold-Mende C, Wick W, Pfister SM, Kool M, Jones DTW, von Deimling A, Sahm F: Integrated molecular characterization of IDH-mutant glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 45:108-118, 2019
92. Kostaras X, Cusano F, Kline GA, Roa W, Easaw J: Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: A clinical practice guideline. *Curr Oncol* 21:e493-503, 2014

93. Labussiere M, Boisselier B, Mokhtari K, Di Stefano AL, Rahimian A, Rossetto M, Ciccarino P, Saulnier O, Paterra R, Marie Y, Finocchiaro G, Sanson M: Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes. *Neurology* 83:1200-1206, 2014
94. Lapointe S, Perry A, Butowski NA: Primary brain tumours in adults. *Lancet* 392:432-446, 2018
95. Lee JK, Wang J, Sa JK, Ladewig E, Lee HO, Lee IH, Kang HJ, Rosenbloom DS, Camara PG, Liu Z, van Nieuwenhuizen P, Jung SW, Choi SW, Kim J, Chen A, Kim KT, Shin S, Seo YJ, Oh JM, Shin YJ, Park CK, Kong DS, Seol HJ, Blumberg A, Lee JI, Iavarone A, Park WY, Rabadan R, Nam DH: Spatiotemporal genomic architecture informs precision oncology in glioblastoma. *Nature Genetics* 49:594-599, 2017
96. 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 neuropathologica* 135:639-642, 2018
97. 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 Neuropathologica* 114:97-109, 2007
98. 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 Neuropathologica* 131:803-820, 2016
99. Lu C, Ward PS, Kapoor GS, Rohle D, Turcan S, Abdel-Wahab O, Edwards CR, Khanin R, Figueroa ME, Melnick A, Wellen KE, O'Rourke DM, Berger SL, Chan TA, Levine RL, Mellinghoff IK, Thompson CB: IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature* 483:474-478, 2012
100. Lu VM, Goyal A, Graffeo CS, Perry A, Burns TC, Parney IF, Quinones-Hinojosa A, Chaichana KL: Survival benefit of maximal resection for glioblastoma reoperation in the temozolomide Era: A meta-analysis. *World Neurosurgery* 127:31-37, 2019
101. Luedi MM, Singh SK, Mosley JC, Hatami M, Gumin J, Sulman EP, Lang FF, Stueber F, Zinn PO, Colen RR: A dexamethasone-regulated gene signature is prognostic for poor survival in glioblastoma patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 29:46-58, 2017
102. Ma L, Teruya-Feldstein J, Behrendt N, Chen Z, Noda T, Hino O, Cordon-Cardo C, Pandolfi PP: Genetic analysis of Pten and Tsc2 functional interactions in the mouse reveals asymmetrical haploinsufficiency in tumor suppression. *Genes Dev* 19:1779-1786, 2005
103. Mackay A, Burford A, Carvalho D, Izquierdo E, Fazal-Salom J, Taylor KR, Bjerke L, Clarke M, Vinci M, Nandhabalan M, Temelso S, Popov S, Molinari V, Raman P, Waanders AJ, Han HJ, Gupta S, Marshall L, Zacharoulis S, Vaidya S, Mandeville HC, Bridges LR, Martin AJ, Al-Sarraj S, Chandler C, Ng HK, Li X, Mu K, Trabelsi S, Brahim DH, Kisljakov AN, Kononov DM, Moore AS, Carcaboso AM, Sunol M, de Torres C, Cruz O, Mora J, Shats LI, Stavale JN, Bidinotto LT, Reis RM, Entz-Werle N, Farrell M, Cryan J, Crimmins D, Caird J, Pears J, Monje M, Debily MA, Castel D, Grill J, Hawkins C, Nikbakht H, Jabado N, Baker SJ, Pfister SM, Jones DTW, Fouladi M, von Bueren AO, Baudis M, Resnick A, Jones C: Integrated molecular meta-analysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer Cell* 32:520-537 e525, 2017
104. McKenzie K: Glioblastoma. *Arch Neurol Psych* 36:542-546, 1936
105. Melin B: Genetic causes of glioma: New leads in the labyrinth. *Curr Opin Oncol* 23:643-647, 2011
106. Melin BS, Barnholtz-Sloan JS, Wrensch MR, Johansen C, Il'yasova D, Kinnersley B, Ostrom QT, Labreche K, Chen Y, Armstrong G, Liu Y, Eckel-Passow JE, Decker PA, Labussiere M, Idbaih A, Hoang-Xuan K, Di Stefano AL, Mokhtari K, Delattre JY, Broderick P, Galan P, Gousias K, Schramm J, Schoemaker MJ, Fleming SJ, Herms S, Heilmann S, Nothen MM, Wichmann HE, Schreiber S, Swerdlow A, Lathrop M, Simon M, Sanson M, Andersson U, Rajaraman P, Chanock S, Linet M, Wang Z, Yeager M, GliomaScan C, Wiencke JK, Hansen H, McCoy L, Rice T, Kosel ML, Sicotte H, Amos CI, Bernstein JL, Davis F, Lachance D, Lau C, Merrell RT, Schildkraut J, Ali-Osman F, Sadetzki S, Scheurer M, Shete S, Lai RK, Claus EB, Olson SH, Jenkins RB, Houlston RS, Bondy ML: Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nature Genetics* 49:789-794, 2017
107. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M: Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: Update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 90:800-804, 2005
108. Nagaraja S, Vitanza NA, Woo PJ, Taylor KR, Liu F, Zhang L, Li M, Meng W, Ponnuswami A, Sun W, Ma J, Hulleman E, Swigut T, Wysocka J, Tang Y, Monje M: Transcriptional dependencies in diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer Cell* 31:635-652 e636, 2017
109. Nam J, de Groot J: Treatment of glioblastoma. *J Oncol Pract* 13:629-638, 2017
110. Nardella C, Chen Z, Salmena L, Carracedo A, Alimonti A, Egia A, Carver B, Gerald W, Cordon-Cardo C, Pandolfi PP: Aberrant Rheb-mediated mTORC1 activation and Pten haploinsufficiency are cooperative oncogenic events. *Genes Dev* 22:2172-2177, 2008
111. Nathanson DA, Gini B, Mottahedeh J, Visnyei K, Koga T, Gomez G, Eskin A, Hwang K, Wang J, Masui K, Paucar A, Yang H, Ohashi M, Zhu S, Wykosky J, Reed R, Nelson SF, Cloughesy TF, James CD, Rao PN, Kornblum HI, Heath JR, Cavenee WK, Furnari FB, Mischel PS: Targeted therapy resistance mediated by dynamic regulation of extrachromosomal mutant EGFR DNA. *Science* 343:72-76, 2014
112. Neftel C, Laffy J, Filbin MG, Hara T, Shore ME, Rahme GJ, Richman AR, Silverbush D, Shaw ML, Hebert CM, Dewitt J, Gritsch S, Perez EM, Gonzalez Castro LN, Lan X, Druck N, Rodman C, Dionne D, Kaplan A, Bertalan MS, Small J, Pelton K, Becker S, Bonal D, Nguyen QD, Servis RL, Fung JM, Mylvaganam R, Mayr L, Gojo J, Haberler C, Geyeregger R, Czech T, Slavc I, Nahed BV, Curry WT, Carter

- BS, Wakimoto H, Brastianos PK, Batchelor TT, Stemmer-Rachamimov A, Martinez-Lage M, Frosch MP, Stamenkovic I, Riggi N, Rheinbay E, Monje M, Rozenblatt-Rosen O, Cahill DP, Patel AP, Hunter T, Verma IM, Ligon KL, Louis DN, Regev A, Bernstein BE, Tirosh I, Suva ML: An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma. *Cell* 178:835-849 e21, 2019
113. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, Yasui Y, Kasper CE, Mertens AC, Donaldson SS, Meadows AT, Inskip PD: New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 98:1528-1537, 2006
  114. Nguyen SA, Stechishin OD, Luchman HA, Lun XQ, Senger DL, Robbins SM, Cairncross JG, Weiss S: Novel MSH6 mutations in treatment-naive glioblastoma and anaplastic oligodendroglioma contribute to temozolomide resistance independently of MGMT promoter methylation. *Clinical cancer research: An official Journal of the American Association for Cancer Research* 20:4894-4903, 2014
  115. Nikiforova MN, Wald AI, Melan MA, Roy S, Zhong S, Hamilton RL, Lieberman FS, Drappatz J, Amankulor NM, Pollack IF, Nikiforov YE, Horbinski C: Targeted next-generation sequencing panel (GlioSeq) provides comprehensive genetic profiling of central nervous system tumors. *Neuro Oncol* 18:379-387, 2016
  116. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, Pan F, Pelloski CE, Sulman EP, Bhat KP, Verhaak RG, Hoadley KA, Hayes DN, Perou CM, Schmidt HK, Ding L, Wilson RK, Van Den Berg D, Shen H, Bengtsson H, Neuvial P, Cope LM, Buckley J, Herman JG, Baylín SB, Laird PW, Aldape K, Cancer Genome Atlas Research N: Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell* 17:510-522, 2010
  117. Oktay Y, Ülgen E, Can O, Akyerli CB, Yuksel S, Erdemgil Y, Durasi IM, Henegariu OI, Nanni EP, Selevsek N, Grossmann J, Erson-Omay EZ, Bai H, Gupta M, Lee W, Turcan S, Ozpinar A, Huse JT, Sav MA, Flanagan A, Gunel M, Sezerman OU, Yalcier MC, Pamir MN, Ozduman K: IDH-mutant glioma specific association of rs55705857 located at 8q24.21 involves MYC deregulation. *Scientific Reports* 6:27569, 2016
  118. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, Pekmezci M, Schwartzbaum JA, Turner MC, Walsh KM, Wrensch MR, Barnholtz-Sloan JS: The epidemiology of glioma in adults: A "state of the science" review. *Neuro Oncol* 16:896-913, 2014
  119. Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, Petersen CM, Liao P, Finlay JL, Stearns DS, Wolff JE, Wolinsky Y, Letterio JJ, Barnholtz-Sloan JS: Alex's lemonade stand foundation infant and childhood primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 16 Suppl 10:x1-x36, 2015
  120. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol* 20:iv1-iv86, 2018
  121. Ozawa T, Riester M, Cheng YK, Huse JT, Squatrito M, Helmy K, Charles N, Michor F, Holland EC: Most human non-GCIMP glioblastoma subtypes evolve from a common proneural-like precursor glioma. *Cancer Cell* 26:288-300, 2014
  122. Özduman K, Akyerli C, Yuksel S, Can O, Oktay Y, Nanni P, Selevsek N, Grossmann J, Ozpinar A, Sav A, Yalcier C, Pamir MN: An analysis for the role of telomerase (hTERT) promoter mutations in gliomagenesis. AANS 82nd Annual Scientific Meeting, vol 122. AMER ASSOC NEUROLOGICAL SURGEONS 5550 MEADOWBROOK DRIVE, ROLLING MEADOWS, IL 60008 USA San Fransisco-USA, 2014: A1563-A1564
  123. Ozduman K, Akyerli CB, Yalcier O, Cosgun E, Yalcier C, Yuksel S, Dincer A, Can O, Pamir MN: Surgical outcome of adult hemispheric glioblastoma is determined by the molecular-subset: An analysis of 142 patients. 2017 AANS Annual Scientific Meeting Los Angeles, CA • April 22-26, 2017, vol 126. *Journal of Neurosurgery Los Angeles, CA* • 2017:1029
  124. Ozduman K, Yildiz E, Dincer A, Sav A, Pamir MN: Using intraoperative dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI to identify residual tumor in glioblastoma surgery. *J Neurosurg* 120:60-66, 2014
  125. Pamir MN, Ozduman K: 3-T ultrahigh-field intraoperative MRI for low-grade glioma resection. *Expert Review of Anticancer Therapy* 9:1537-1539, 2009
  126. Pamir MN, Ozduman K, Dincer A, Yildiz E, Peker S, Ozek MM: First intraoperative, shared-resource, ultrahigh-field 3-Tesla magnetic resonance imaging system and its application in low-grade glioma resection. *J Neurosurg* 112:57-69, 2010
  127. Pamir MN, Ozduman K, Yildiz E, Sav A, Dincer A: Intraoperative magnetic resonance spectroscopy for identification of residual tumor during low-grade glioma surgery: clinical article. *J Neurosurg* 118:1191-1198, 2013
  128. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA, Jr., Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW: An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 321:1807-1812, 2008
  129. 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, Suva ML, Regev A, Bernstein BE: Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science* 344:1396-1401, 2014
  130. Persson A, Petritsch C, Swartling F, Itsara M, Sim F, Auvergne R, Goldenberg D, Vandenberg S, Nguyen K, Yakovenko S, Ayers-Ringler J, Nishiyama A, Stallcup W, Berger M, Bergers G, McKnight T, Goldman S, Weiss W: Non-stem cell origin for oligodendroglioma. *Cancer Cell* 18:669-682, 2010
  131. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, Misra A, Nigro JM, Colman H, Soroceanu L, Williams PM, Modrusan Z, Feuerstein BG, Aldape K: Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell* 9:157-173, 2006

132. Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, Hosni-Ahmed A, Pattwell SS, Donnola S, Dai C, Ozawa T, Chang M, Chan TA, Beal K, Bishop AJ, Barker CA, Jones TS, Hentschel B, Gorlia T, Schlegel U, Stupp R, Weller M, Holland EC, Hambarzumyan D: Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain* 139:1458-1471, 2016
133. Porter AB, Lachance DH, Johnson DR: Socioeconomic status and glioblastoma risk: A population-based analysis. *Cancer Causes Control* 26:179-185, 2015
134. Prados MD, Byron SA, Tran NL, Phillips JJ, Molinaro AM, Ligon KL, Wen PY, Kuhn JG, Mellinghoff IK, de Groot JF, Colman H, Cloughesy TF, Chang SM, Ryken TC, Tembe WD, Kiefer JA, Berens ME, Craig DW, Carpten JD, Trent JM: Toward precision medicine in glioblastoma: the promise and the challenges. *Neuro Oncol* 17:1051-1063, 2015
135. Rahman N: Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature* 505:302-308, 2014
136. Ramon YCAS: Pio del Rio-Hortega: A pioneer in the pathology of central nervous system tumors. *Front Neuroanat* 10:13, 2016
137. Reagan TJ, Bisek HF, Childs DS, Jr., Layton DD, Rhoton AL Jr, Taylor WF: Controlled study of CCNU and radiation therapy in malignant astrocytoma. *J Neurosurg* 44:186-190, 1976
138. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP: Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *The American Journal of Pathology* 145:1175-1190, 1994
139. Ribbert H: Über das Spongioblastum und das Gliom. *Virchows Arch* 225:195 1918
140. Rice T, Lachance DH, Molinaro AM, Eckel-Passow JE, Walsh KM, Barnholtz-Sloan J, Ostrom QT, Francis SS, Wiemels J, Jenkins RB, Wiencke JK, Wrensch MR: Understanding inherited genetic risk of adult glioma - a review. *Neurooncol Pract* 3:10-16, 2016
141. Ringertz N: Grading of gliomas. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 27:51-64, 1950
142. Roh TH, Kang SG, Moon JH, Sung KS, Park HH, Kim SH, Kim EH, Hong CK, Suh CO, Chang JH: Survival benefit of lobectomy over gross-total resection without lobectomy in cases of glioblastoma in the noneloquent area: A retrospective study. *J Neurosurg* 2019 (Epub ahead of print)
143. Ron E, Modan B, Boice JD Jr, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, Katz L: Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 319:1033-1039, 1988
144. Sadetzki S, Bruchim R, Oberman B, Armstrong GN, Lau CC, Claus EB, Barnholtz-Sloan JS, Il'yasova D, Schildkraut J, Johansen C, Houlston RS, Shete S, Amos CI, Bernstein JL, Olson SH, Jenkins RB, Lachance D, Vick NA, Merrell R, Wrensch M, Davis FG, McCarthy BJ, Lai R, Melin BS, Bondy ML, Gliogene C: Description of selected characteristics of familial glioma patients - results from the Gliogene Consortium. *Eur J Cancer* 49:1335-1345, 2013
145. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, Stovall M, Modan B, Novikov I: Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res* 163:424-432, 2005
146. Schatlo B, Fandino J, Smoll NR, Wetzel O, Remonda L, Marbacher S, Perrig W, Landolt H, Fathi AR: Outcomes after combined use of intraoperative MRI and 5-aminolevulinic acid in high-grade glioma surgery. *Neuro Oncol* 17:1560-1567, 2015
147. Scherer HJ: A critical review: The pathology of cerebral gliomas. *Journal of Neurology and Psychiatry* 3:147-177, 1940
148. 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 Neuropathologica* 121:397-405, 2011
149. Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, Jones DT, Pfaff E, Jacob K, Sturm D, Fontebasso AM, Quang DA, Tonjes M, Hovestadt V, Albrecht S, Kool M, Nantel A, Konermann C, Lindroth A, Jager N, Rausch T, Ryzhova M, Korbel JO, Hielscher T, Hauser P, Garami M, Klekner A, Bogner L, Ebinger M, Schuhmann MU, Scheurlen W, Pekrun A, Fruhwald MC, Roggendorf W, Kramm C, Durken M, Atkinson J, Lepage P, Montpetit A, Zakrzewska M, Zakrzewski K, Liberski PP, Dong Z, Siegel P, Kulozik AE, Zapatka M, Guha A, Malkin D, Felsberg J, Reifenberger G, von Deimling A, Ichimura K, Collins VP, Witt H, Milde T, Witt O, Zhang C, Castelo-Branco P, Lichter P, Faury D, Tabori U, Plass C, Majewski J, Pfister SM, Jabado N: Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 482:226-231, 2012
150. Selby RJ: The surgical treatment of cerebral glioblastoma multiforme: An historical review. *Neuro-Oncol* 18:175-182, 1994
151. Seliger C, Genbrugge E, Gorlia T, Chinot O, Stupp R, Nabors B, Weller M, Hau P, Group EBT: Use of metformin and outcome of patients with newly diagnosed glioblastoma: Pooled analysis. *Int J Cancer* 2019 (Epub ahead of print)
152. Shields LB, Shelton BJ, Shearer AJ, Chen L, Sun DA, Parsons S, Bourne TD, LaRocca R, Spalding AC: Dexamethasone administration during definitive radiation and temozolomide renders a poor prognosis in a retrospective analysis of newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiat Oncol* 10:222, 2015
153. Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F, Koelsche C, Wefers A, Reinhardt A, Huang K, Sievers P, Shimizu H, Nanjo H, Kobayashi Y, Miyake Y, Suzuki T, Adachi JI, Mishima K, Sasaki A, Nishikawa R, Bewerunge-Hudler M, Ryzhova M, Absalyamova O, Golanov A, Sinn P, Platten M, Jungk C, Winkler F, Wick A, Hanggi D, Unterberg A, Pfister SM, Jones DTW, van den Bent M, Hegi M, French P, Baumert BG, Stupp R, Gorlia T, Weller M, Capper D, Korshunov A, Herold-Mende C, Wick W, Louis DN, von Deimling A: Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathologica* 136:153-166, 2018
154. Singh S, Hawkins C, Clarke I, Squire J, Bayani J, Hide T, Henkelman R, Cusimano M, Dirks P: Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 432:396-401, 2004

155. Snyder LA, Wolf AB, Oppenlander ME, Bina R, Wilson JR, Ashby L, Brachman D, Coons SW, Spetzler RF, Sanai N: The impact of extent of resection on malignant transformation of pure oligodendrogliomas. *J Neurosurg* 120:309-314, 2014
156. Stratton MR: Journeys into the genome of cancer cells. *EMBO Mol Med* 5:169-172, 2013
157. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA: The cancer genome. *Nature* 458:719-724, 2009
158. Straube C, Kessel KA, Zimmer C, Schmidt-Graf F, Schlegel J, Gempt J, Meyer B, Combs SE: A second course of radiotherapy in patients with recurrent malignant gliomas: Clinical data on re-irradiation, prognostic factors, and usefulness of digital biomarkers. *Curr Treat Options Oncol* 20:71, 2019
159. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ: Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: A prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 93:1003-1013, 2000
160. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO, European Organization for R, Treatment of Cancer Brain T, Radiotherapy G, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials G: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine* 352:987-996, 2005
161. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang DA, Jones DT, Konermann C, Pfaff E, Tonjes M, Sill M, Bender S, Kool M, Zapatka M, Becker N, Zucknick M, Hielscher T, Liu XY, Fontebasso AM, Ryzhova M, Albrecht S, Jacob K, Wolter M, Ebinger M, Schuhmann MU, van Meter T, Fruhwald MC, Hauch H, Pekrun A, Radlwimmer B, Niehues T, von Kumorowski G, Durken M, Kulozik AE, Madden J, Donson A, Foreman NK, Drissi R, Fouladi M, Scheurlen W, von Deimling A, Monoranu C, Raggendorf W, Herold-Mende C, Unterberg A, Kramm CM, Felsberg J, Hartmann C, Wiestler B, Wick W, Milde T, Witt O, Lindroth AM, Schwartzentruber J, Faury D, Fleming A, Zakrzewska M, Liberski PP, Zakrzewski K, Hauser P, Garami M, Klekner A, Bogner L, Morrissy S, Cavalli F, Taylor MD, van Sluis P, Koster J, Versteeg R, Volckmann R, Mikkelsen T, Aldape K, Reifemberger G, Collins VP, Majewski J, Korshunov A, Lichter P, Plass C, Jabado N, Pfister SM: Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 22:425-437, 2012
162. Sugiarto S, Persson A, Munoz E, Waldhuber M, Lamagna C, Andor N, Hanecker P, Ayers-Ringler J, Phillips J, Siu J, Lim D, Vandenberg S, Stallcup W, Berger M, Bergers G, Weiss W, Petritsch C: Asymmetry-defective oligodendrocyte progenitors are glioma precursors. *Cancer Cell* 20:328-340, 2011
163. 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. *Nature Genetics* 47:458-468, 2015
164. Thakkar JP, McCarthy BJ, Villano JL: Age-specific cancer incidence rates increase through the oldest age groups. *Am J Med Sci* 348:65-70, 2014
165. Tieu MT, Lovblom LE, McNamara MG, Mason W, Laperriere N, Millar BA, Menard C, Kiehl TR, Perkins BA, Chung C: Impact of glycemia on survival of glioblastoma patients treated with radiation and temozolomide. *J Neurooncol* 124:119-126, 2015
166. Tomasetti C, Vogelstein B: Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 347:78-81, 2015
167. Touat M, Idbah A, Sanson M, Ligon KL: Glioblastoma targeted therapy: Updated approaches from recent biological insights. *Ann Oncol* 28:1457-1472, 2017
168. 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
169. Ulgen E, Can O, Bilguvar K, Oktay Y, Akyerli CB, Danyeli AE, Yakicier MC, Sezerman OU, Pamir MN, Ozduman K: Whole exome sequencing-based analysis to identify DNA damage repair deficiency as a major contributor to gliomagenesis in adult diffuse gliomas. *J Neurosurg* 2019 (Epub ahead of print)
170. van Thuijl HF, Mazor T, Johnson BE, Fouse SD, Aihara K, Hong C, Malmstrom A, Hallbeck M, Heimans JJ, Kloezeman JJ, Stenmark-Askmal M, Lamfers ML, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Soderkvist 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 Neuropathologica* 129:597-607, 2015
171. 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 N: Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 17:98-110, 2010
172. Virchow R: Die krankhaften Geschwülste. Vorlesungen über Pathologie. Verlag von August Hirschwald Berlin, 1865
173. Weller M, Le Rhun E, Preusser M, Tonn JC, Roth P: How we treat glioblastoma. *ESMO Open* 4:e000520, 2019
174. Wiencke JK, Zheng S, Jelluma N, Tihan T, Vandenberg S, Tamguney T, Baumber R, Parsons R, Lamborn KR, Berger MS, Wrensch MR, Haas-Kogan DA, Stokoe D: Methylation of the PTEN promoter defines low-grade gliomas and secondary glioblastoma. *Neuro Oncol* 9:271-279, 2007
175. Wong ET, Lok E, Gautam S, Swanson KD: Dexamethasone exerts profound immunologic interference on treatment efficacy for recurrent glioblastoma. *Br J Cancer* 113:232-241, 2015

176. Wong ET, Swanson KD: Dexamethasone-friend or foe for patients with glioblastoma? *JAMA Neurol* 76(3):247-248, 2019
177. Wrensch M, Jenkins R, Chang J, Yeh R, Xiao Y, Decker P, Ballman K, Berger M, Buckner J, Chang S, Giannini C, Halder C, Kollmeyer T, Kosel M, LaChance D, McCoy L, O'Neill B, Patoka J, Pico A, Prados M, Quesenberry C, Rice T, Rynearson A, Smirnov I, Tihan T, Wiemels J, Yang P, Wiencke J: Variants in the CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma susceptibility. *Nature Genetics* 41:905-908, 2009
178. Wu S, Powers S, Zhu W, Hannun YA: Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature* 529:43-47, 2016
179. Yip S, Miao J, Cahill DP, Iafrate AJ, Aldape K, Nutt CL, Louis DN: MSH6 mutations arise in glioblastomas during temozolomide therapy and mediate temozolomide resistance. *Clin Cancer Res* 15:4622-4629, 2009
180. Zulch KJ: Historical development of the classification of brain tumours and the new proposal of the World Health Organization (WHO). *Neurosurgical Review* 4:123-127, 1981