

Moleküler Biyolojinin Klinik Nöroonkolojiye Katkısı

The Impact of Molecular Biology on Clinical Neurooncology

Nezih OKTAR

İzmir, Türkiye

ÖZ

Beyin tümörlerinde hastalık biyolojisinin moleküler biyolojik yöntemlerle irdelenmesi hastalıklar konusunda çok daha fazla bilgi edinmemizi sağlamıştır. Bu sayede morfolojik kriterlere göre aynı görünümde olan ve aynı tanıyı alan tümörlerin farklı biyolojik davranışlarda olabilecekleri görülmüş ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) patoloji sınıflaması da bu bilgiler ışığında revize edilmiştir. Yazıda gliomlar ve meningiomlar konusundaki gelişmelerin detayları verilecek, WHO sınıflamasındaki belirgin değişiklikler özetlenecek ve hastaya özel tedavi konusundaki denemelere değinilecektir. Santral sinir sistemi tümörlerinin 2016 WHO patolojik sınıflamasında gliomların sınıflaması da değiştirilmiştir. Meningiomlar konusunda sınıflamada büyük bir değişiklik olmazken hastalığın biyolojisi konusunda bilimiz belirgin şekilde artmıştır. Hastalık biyolojisinin moleküler yöntemlerle daha iyi anlaşılması sonrasında WHO sınıflamasında belirgin değişiklikler olmuştur. Bu gelişmeler hastaya özel tedavi yaklaşımlarını mümkün kılmaktadır. Moleküler biyoloji ve genetik konusundaki gelişmeler beyin tümörleri konusundaki anlayışımızı değiştirmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Gliom, Meningiom, Beyin tümörü, Moleküler biyoloji

ABSTRACT

Molecular biological studies on the disease biology of brain tumor have improved our understanding significantly. They have shown us that two tumors with identical morphological findings may exhibit different biological behavior and this has led to a revision of the World Health Organization (WHO) pathological brain tumor classification. This text will detail current changes in the classification of gliomas and meningiomas. Marked changes in the WHO classification as well as personalized medicine will also be covered.

In the 2016 WHO classification of central nervous system tumors, the classification of gliomas has changed significantly. The classification of meningiomas has not changed dramatically, but our understanding of the tumor biology has improved significantly. Similar advances in our understanding on the molecular biology of gliomas have led to other modifications in the WHO classification. These changes have enabled personalized medicine approaches. Advances in molecular biology and genetics are changing our understanding of brain tumors.

KEYWORDS: Glioma, Meningioma, Brain tumor, Molecular biology

■ GİRİŞ

Bir nöroşirürjiyen tümörü ameliyatla çıkartır ve nöropatoloğa gönderir. Nöropatolog tümörün adını koyar. Ancak aynı histopatolojik tanı olmasına karşın hastaların yaşam süreleri bazen çok farklı olur. Bu durum özellikle gliomlarda daha da çarpıcı olarak yaşanır. Bu gerçeğe ilk kez bilimsel bir yaklaşım gösteren ve kendilerine çalışmalarından dolayı ödül

de getiren Cairncross ve ark. olmuştur (4). Aynı histopatolojik klasik görüntülerle "oligodendrogliom" tanısı alan hastalarının bir kısmında; 1p ve 19q kromozomal kayıpları saptamışlar ve bu hastaların bu kayıpları olmayanlara göre daha uzun yaşadıklarını göstermişlerdir. Bu çığır açan ve pratiğe yansımış veri moleküler biyolojinin nöroonkolojide kullanılmasını tetiklemiştir (14). Girişte bahsettiğim bu duruma bir örnek olarak iki



Yazışma adresi: Nezih OKTAR

E-posta: nezihoktar@superonline.com

hastamı vereceğim. İkisi de başlangıçta oligodendrogliom tanısı alan hastalardır. Aynı tedaviyi almışlardır. Tek farkları birinin 1p ve 19q kayıplarının olmasıdır. Bu kayıpları olmayan hasta 6 yıl sonra nüks ile anaplastik forma derece yükseltmiş ve tedaviye rağmen toplam yaşam süresi 13 yıl olmuştur (Şekil 1). Kromozom kayıpları (1p-/19q-) olan hasta ise aynı tedavileri almış, ancak rekürrens halen göstermemiş ve 14 yıldır da hâlâ yaşamaktadır (Karnofsky Performans Skoru>%90) (Şekil 2).

■ GLİOMLARDA YENİ GELİŞMELER

Glioblastomda (GBM) olduğu gibi daha düşük dereceli gliomlarda da son yıllarda alt-tipler tanımlandı. Bu alt gruplar “nöroblastik”, “erken progenitör-benzeri” ve “pre-GBM” olarak belirlendi. Nöroblastik ve erken progenitör-benzeri gliomlar IDH1 ve TP53 mutasyonları ve PDGFRA fazlalıklarıyla öne çıktılar. Öte yandan pre-GBM tipi ise mutant olmayan (vahşi) tip IDH ve GBM’e benzer bir gen formasyonu ile örneğin PTEN mutasyonları, PI3K/Akt yolağı ve EGFR artışı özelliği ile ön plana çıktı (8). Daha sonraları erken progenitör-benzeri alt tipini Nöroblastik alt-tipten ayıran ATRX mutasyonu tanımlandı (11).

Derece II ve ve III astrositomlarda ortak olan ana mutasyonlar IDH1, TP53 ve ATRX olarak belirlendi. Sonuçta düşük dereceli gliomlar:

Tip 1-IDH Mutant Oligodendrogliom

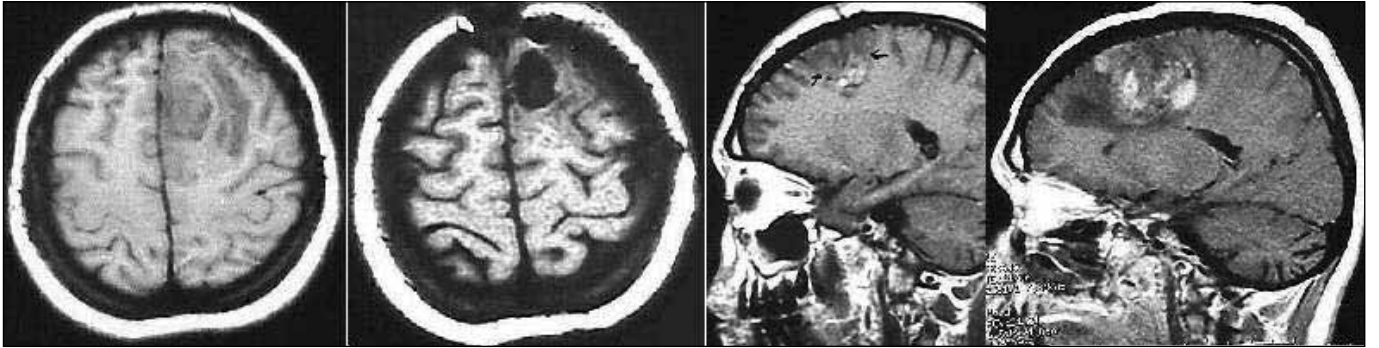
Tip 2-IDH Mutant Astrositom

Tip 3-IDH Mutasyonu göstermeyen düşük dereceli gliomlar olarak üç alt tipe ayrıldılar.

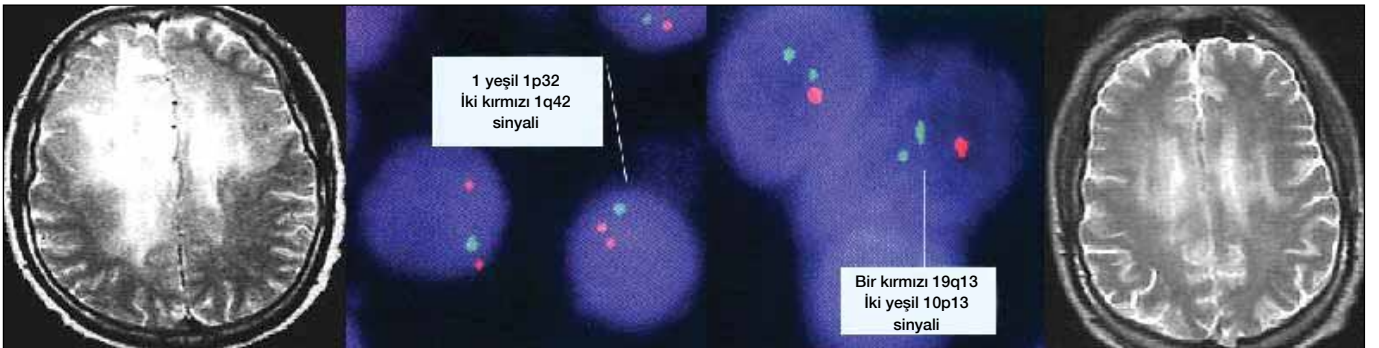
IDH mutasyon durumu, prognostik değeri nedeniyle yeni sınıflamada yüksek dereceli gliomlarda ve GBM’de hayli önem kazandı (Şekil 3A, B) (10). Glioblastomda da saptanan transkriptomal alt-tipler klinik seyir ve tedaviye verdikleri yanıtlarla farklılık gösterdiler. Önce Philips ve ark. ardından da Verhaak ve ark. pronöral alt-tipin daha iyi prognoz gösterdiğini ortaya koydular ve pronöral, proliferatif (klasik ve nöral) ve mezankimal alt grupları belirlediler (17,21) (Şekil 4).

Diffüz gliomlar da üç moleküler grupta toplandılar: IDH mutasyonu ve 1p/19q delesyonu gösterenler (iyi prognoz); IDH mutasyonu gösterenler ancak 1p/19q delesyonu göstermeyenler (orta prognoz); ve IDH mutasyonu göstermeyenler (kötü prognoz) (Şekil 5) (5).

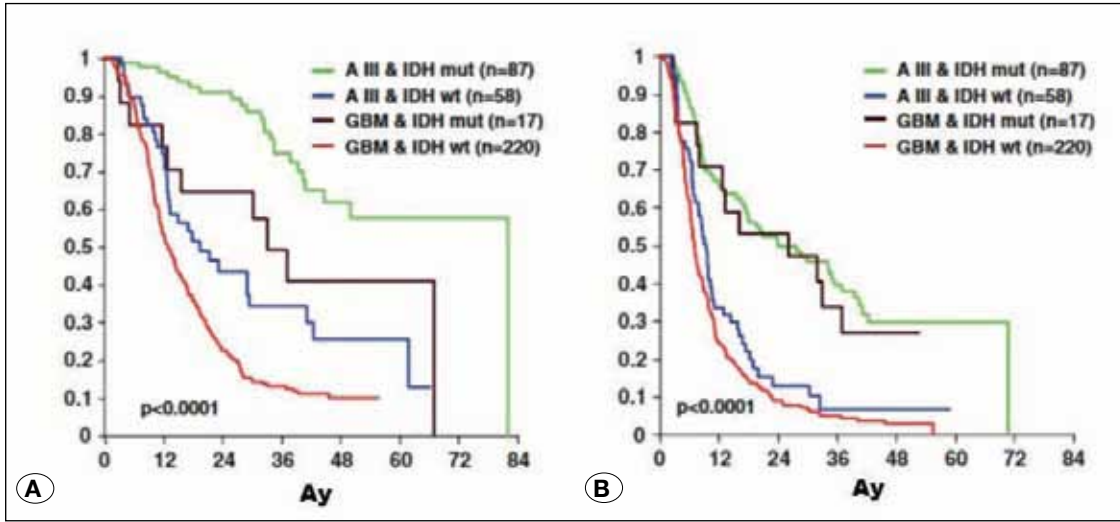
Tartışmalar “Oligoastrositom” terimi üzerinde yoğunlaştı ve bir Alman araştırmacı grup 43 olguluk mikst gliom olgu serisinde oligodendroglial komponentte IDH1 mutasyonu ile 1p/19 kaybını %70 olguda gösterdiler. Astrositik komponent ise IDH1, TP53, ATRX ve 1p/19q kodelesyonunu göstermedi. Böylece bu olguların pür oligodendrogliom olduğu savını ortaya



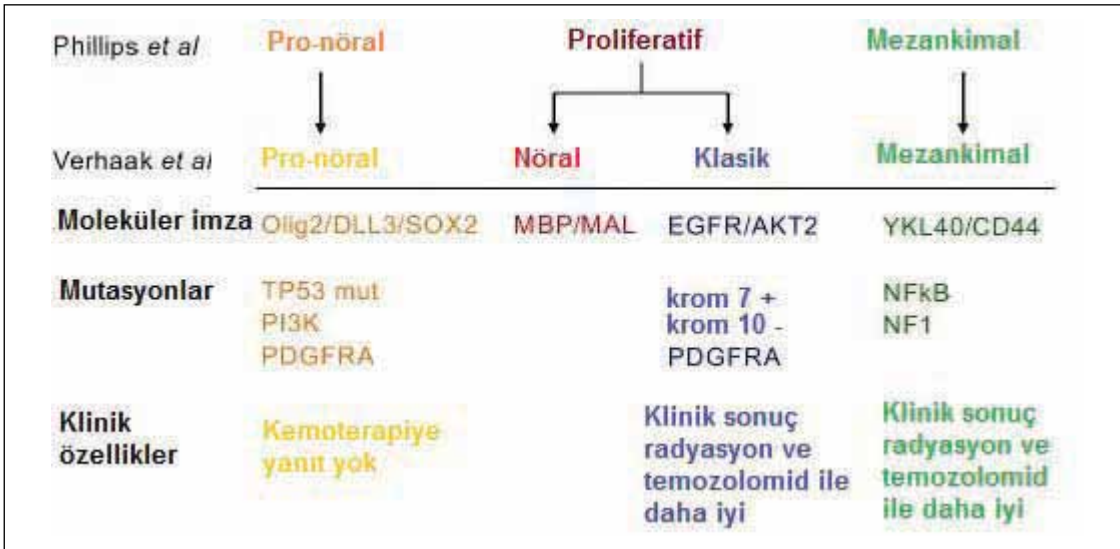
Şekil 1: Oligodendrogliom WHO Grade 2 olgusu (28 yaş, kadın hasta). Sol frontalde düzgün sınırlı kontrast tutmayan kitle total eksizyonla çıkartıldı ve ardından radyoterapi (RT)+kemoterapi (KT) ile 5 yıl nüks olmadan yaşam sürdü. Olguda 1p19q delesyonu saptanmadı. Hasta 6. yılında anaplastik oligodendrogliom olarak rekürrens gösterdi ve re-operasyon+RT+KT gördü, ancak 13. yılında hastalığından dolayı kaybedildi. Toplam yaşam süresi tanıdan sonra 13 yıl oldu.



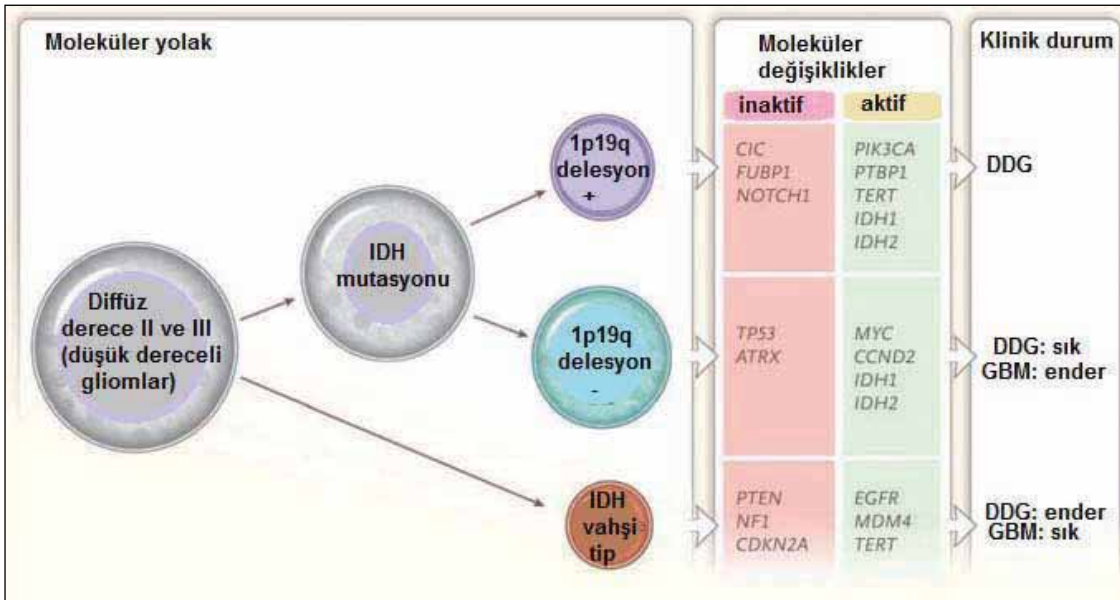
Şekil 2: Oligodendrogliom WHO Grade 2 olgusu (49 yaş, erkek hasta). Frontal diffüz kontrast tutmayan lezyon için Stereotaktik biyopsi+RT+KT gördü. FISH yöntemi ile 1p- ile 19q birlikte kayıp saptandı. Olgu 14 yıldır rekürrens göstermeden izlendi ve KPS>%90 ile halen yaşamaktadır.



Şekil 3: Morfolojik sınıflandırmayı etkileyen moleküler genetik. Tüm yaşam (A) ve progresyonsuz yaşam (B) eğrileri (10).



Şekil 4: Glioblastomda moleküler alt tipler ve klinik yansımaları (17,21).



Şekil 5: Kanser genom atlası araştırma grubunun düşük dereceli gliomlarda moleküler değişikliklerle klinik durumu açığa çıkartan çalışma sonuçlarının özeti (5).

koydular. Astrositik komponent olarak belirlenen tümörün reaktif astrogliazis olduğunu ileri sürdüler. Gerçek astrositom ve oligodendrogliom komponenti birlikteliğinin ancak %1 olarak görüleceği savını ileri sürdüler (19).

Medülloblastomda hem histolojik (klasik; desmoplastik/nodüler; aşırı nodüler; büyük hücreli/anaplastik) hem de moleküler (WNT; SHH; grup 3; grup 4) alt grupların terapötik ve prognostik önemleri gösterildi. Moleküler biyoloji bilgilerinin daha verimli kullanılabilmesi, yani laboratuvarında çalışan bilim insanı ile klinisyenin birlikte projeler üreterek, 2035 yılının medülloblastom tedavisinde “hepsi için şifa” (*cure for all*) yılı olarak hedeflenmesine yol açtı (7).

Tedavi uygulamalarında sınırlı seviyede olsa da, son zamanlarda beyin tümör araştırmalarında daha fazla ilerleme gözlenmektedir. Birçok sayıda kromozomal, genetik ve epigenetik sapmalar/anormallikler gliomlarda rastgele sıklıkta meydana gelmektedir. Bununla birlikte, diagnostik, prognostik veya prediktif belirteçler olarak anlamlıkları yönünden en yaygın gliom-ilişkili moleküler bozuklukların klinik verileri belirsizdir (22).

Morfolojik olarak ayırt edilemeyen tümörler moleküler alt-tyiplerine farklılaştırılabilir, böylelikle sonuç olarak potansiyel tedavi hedeflerini tanımlamak ve prognozunu belirlemek için kullanılabilir.

Aynı histolojik görüntülü düşük dereceli astrositomlar çoğunlukla değişik klinik davranışlar sergilemektedir. Son zamanlarda, farklı prognozlu ve tedavi yanıtı moleküler alt-tyipler tanımlanmıştır. Bu gerekçe, güvenilir prognostik belirteçlerin ve terapötik hedeflerin araştırılmasında moleküler genetik temeli daha derin araştırmaya zorunlu olduğumuzun nedenidir (2). Beyin tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması, tedavi geliştirmenin yolunu ortaya çıkarmak ve beyin tümörlü hastaların yerli yaşam kalitesini devam ettirmesi için gereklidir.

■ MENİNGİOM CEPHESİ

Meningiomlar araknoid tabakanın kep hücrelerinden köken alır (1). Bu özel meningotelyal hücreler araknoid villuslar içinde yaygın halde buldukları gibi kraniospinal araknoidin tüm aralıklarında da yer alırlar. Meningiom oluşumunun erken evresindeki tüm olaylar bu hücre içinde gelişir. Son yıllarda laboratuvar çalışmaları bu kep hücresi içerisindeki hatalı uyarı yolları ile kötü huya yönelme üzerinde yoğunlaşmıştır (Şekil 3A, B) (18). Meningiomlarda rol alan atipik sinyalleme yolları Tablo I’de özetlenmektedir.

Hatalı sinyalleme yolları arasında meningiomlarda tümör oluşmasında en çok kanıtla sahip olunan bilgi kromozom 22q kaybı ile NF2 gen inaktivasyonudur. NF2 geni merlin proteinini kodlar. Bu protein 4.1 protein ailesinin bir parçası olarak tümör süpresör görevindedir. Tabloda belirtilen atipik sinyalleme yollarına yönelik inhibisyon deneysel tedavi yöntemleri laboratuvar ortamında olumlu fenomen yansımaları göstermelerine karşılık insan meningiomlarında tedaviye yönelik geçerli, yaygın klinik kanıt bugüne değin elde edilememiştir (15).

Erkeklerde ve çocukluk yaşında görülen tipleri genellikle anaplastik karakterde hemanjioperisitik ve papiller tipte olmakta ve kistik komponent oranı daha yüksek olarak bulunmaktadır.

Meningiomların 21 yaşın altında nörofibromatozis ile (%25 oranlarına varan) yakın ilişkisi söz konusudur. Meningiomlar NF2 hastalarının hemen hemen yarısında başlıca eşlik eden tümörlerdir ve sıklıkla da çoğuldu.

Meningioanjioimatozis çok ender görülen plak-benzeri serebral hemisferleri kaplayan bir durumdur ve NF2 ile birlikte olabilir. NF2’de görülen meningiomlar kafa tabanından ender olarak köken alırlar. NF2’de görülen meningiomların patolojileri (agresif tipler olmak üzere) daha farklıdır.

Meningiomların NF1 ve schwannomatozisli hastalarda birlikte görülmesi çok enderdir.

Tablo II tüm NF tiplerini ve meningiom ile olan ilişkilerini özetlemektedir (9,16).

NF2 dışında meningiomların birlikte görüldüğü herediter tümör sendromları arasında Gorlin sendromu, Cowden sendromu, Li-Fraumeni sendromu ve multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) sayılabilir (9).

Son yıllarda özellikle NF2 olgularında (bilateral vestibüler schwannom) düşük doz bevacizumab tedavisinin radyolojik regresyon ve işitme korunmasında yararlı olduğu gösterilmiştir (3,12).

1. Yeni 2016 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) beyin tümörü sınıflandırmasında moleküler biyoloji bilgilerinin önemi

- Moleküler biyolojideki muazzam bilgi birikimi, 2016 yılında gündeme gelen yeni WHO beyin tümörleri sınıflandırmasında tanıların; histolojik sınıflandırma, derece ve moleküler bilgi ile “basamaklı” olmasını ve “bütünleşmiş tanı” olarak bildirilmesini sağlamıştır. Dördüncü basamakta moleküler bilgi; üçüncü basamakta WHO derecesi; ikinci basamakta histolojik sınıflandırma ve birinci basamakta ise “bütünleşmiş tanı” bulunmaktadır (13).
- Bazı pediatrik olgular artık erişkinlerden ayrı olarak değerlendirilecektir. Buna örnek olarak diffüz ortahat gliomu H3 K27M verilebilir.
- Ana değişiklikler diffüz gliomlar, medülloblastomlar ve daha önce PNET grubunda anılan embriyonal tümörlerdedir. PNET tanımı 2016 WHO sınıflandırmasında yoktur.
- Protoplazmik ve fibriller astrositom varyantları artık kullanılmayacaklardır. Gliomatosis serebri de artık ayrı bir histopatolojik tanı olarak değil herhangi bir diffüz gliomun büyüme paterni olarak değerlendirilecektir.
- Glioblastom IDH mutant olmayan-vahşi tip (%90-primer GBM); IDH mutant (%10-sekonder GBM) ve IDH bakılmayanlar olarak üç tipte toplanacaklardır.
- Astrositomlar diffüz ve lokalize olarak ayrılacak. Diffüz gliomlar da pediatrik ve erişkin olarak ayrı ayrı değerlendirilecektir.
- Diffüz olanlar IDH mutasyonu olanlar ve olmayanlar olarak ayrılacak. Prognoz tayini 1p-19q- kodelesyonu, ATRX mutasyonlarının durumuna göre yapılacaktır.
- Oligoastrositom tanısından mümkün olduğunca kaçınılacaktır.

- Genetik tanımlı bir endimom varyantı olacaktır.
- Diffüz leptomeningeal glionöronal tümör ve epitelioid glioblastom gibi yeni tanımlanan tipler olacaktır.
- Beyin invazyonu atipik meningiomlar için de bir kriter olarak eklenecektir.
- Soliter fibröz tümör/hemanjioperisitom yeniden yapılandırılacak ve SSS dışı yumuşak doku tipi sınıflama sistemine katılacaktır (13).
- Yani moleküler biyoloji bilgileri yeni sınıflandırmada daha etkin hale gelmiştir.

2. Hastaya özel moleküler düzeyde tedaviler

Tıp dünyası son dönemde artık kişiye özel tedavilerle kansere karşı ciddi bir savaşın içine girdi. Hastanın genetiğine uygun ilaçlar ile tümör artık doğrudan hedef alınıyor ve her hastaya aynı kemoterapi tedavisi uygulanmasından vazgeçilmeye çalışılıyor. Şu anda kanser tedavisinde doğrudan hücre bölünmesini hedefleyen kemoterapi ilaçları kullanılırken, artık bazı genetik testler yapılarak hangi hastaya hangi ilacın daha faydalı olabileceği tespit ediliyor. Hastaya gereksiz yere kemoterapi verilmesinin önüne geçilmesiyle hem sağlam dokuların hasar görmesinin hem de gereksiz maliyetin önüne

Tablo I: Meningiomlarda Atipik Sinyalleme Yolakları

Yolak	Not	İşlev/çalışmalar
Membrana bağlı 4.1 aile proteinleri		Sitoiskeletsel proteinler
Merlin	Kromozom 22q	Kontakt inhibisyon?
Protein 4,1B (DAL-1)	Kromozom 18p	Sitoiskeletsel protein
Anormal angiogenik yolaklar		
VEGF	Peritümöral ödem ile birliktelik	Anjiogenik
Endotelinler	Kapillerde lokalize proteinler	Anjiogenik
Anormal sinyal dönüştürücü yolakları		
“Hedgehog”	Embriyogenez ve erişkin homeostatik işlevler	Hedgehog transmembran reseptöründe mutasyon PTCH hastaları meningiom yönünde etkiler
MAPK	Hücre dışı uyarı (örneğin mitogenler) ile aktive olan hücre içi serin/threonine-özgü protein kinazlar	MAPK'nin fosforilasyonu, yüksek dereceli meningiomlarda ve rekürrenslerde azalır.
PI3K/Akt	Hücre içi sinyal dönüştürücüler ailesindedir	PI3K aktivasyonu hastalığın başında kliniği kötü olanlar ve beyin invazyonu ile birliktedir
“Notch”	Notch yolağı meningiomun tümörögenезisine katkı sağlar	Meningiomda “notch” reseptörlerinin aktivasyonu kromozomal bütünlükte bozulmaya yol açar
Büyüme faktörleri ve sitokinler		
PDGF-β	Her iki PI3K ve MAPK yolakları ile in vitro meningioma gelişiminde güçlü mitogendir.	PDGF'nin in vitro meningiom hücre büyümesine suramin ve trapidil bloğu
TGF-β	Apopitotik işlevi SMAD sinyal yolağı ile olur	Meningiom proliferasyonunda inhibe edici etkisi vardır
SDF-1	Tümör nekroz faktörü ve interlökin-1 gibi yangısal uyarı ile lökositleri aktive eder	
BMP	BMP-4 ve BMPR meningiom büyüme ve farklılaşmasında rol alırlar	
Büyüme faktörleri ve atipik kalsiyum sinyalleme		
Fosfolipaz C (PLC)	Hücre içi depo kalsiyumun boşalmasını sağlayarak	Kalsiyum kanal antagonistleri meningiom büyümesini bloke eder

Tablo II: Nörofibromatozis Tipleri

NF tipi	Özellik ve meningiom ilişkisi
NF Tip I	Von Recklinghausen olarak bilinen “periferik tip”. 17q yitimi ve meningiomun eşlik etmemesi özelliğidir.
NF Tip II	Bilateral vestibuler schwannom ile karakterize “santral tip”. 22q delesyonu ile ve meningiomun eşlik ettiği ve NF1’den daha ender görülen tip.
NF Tip III	NF-1 ve NF-2’nin birlikte olduğu “mikst” karışık tipidir.
NF Tip IV	Klinik bulgular ve biyolojik davranışta değişkenlik söz konusudur.
NF Tip V	Segmental şeklidir. Vücudun belirli bir bölgesinde sınırlı klinik bulgu vardır.
NF Tip VI	Cafe-au-lait (sütlü kahve) tipidir. Sadece bu lekelerin varlığı ile karakterizedir.
NF Tip VII	Nörofibromlar genellikle 30 yaşından sonra görülür ve bu nedenle “geç başlangıçlı tip” olarak anılır. Lisch nodülleri ve cafe-au-lait görülmez.
NF Tip VIII	Nörofibromlar G1S’i tutar. “Gastrointestinal tip” olarak bilinir.
NF Tip IX	Nörofibromatozis ve Noonan sendromu ile birlikte görülür.
Schwannomatozis	Vestibuler schwannom olmaksızın çoğul olarak spinal, periferik ve kranial sinir schwannomlarının bulunmasıdır. Familial olanların bir bölümünde SMARCB1 gen (22q) mutasyonu vardır. NF2den ayrılması bazen sorun olabilir. Meningiomlar eşlik edebilir.

geçilmesi hedefleniyor. Ancak bu özel tedavilerin masrafları da çok gelişmiş laboratuvarlara gereksinim duyulduğundan ve yeni geliştirilecek ilaçların maliyetlerinin klasik tedavinin üzerine çıktığından ve tümörün bu yeni tedaviye önce beklenen iyi yanıt verdiğini ancak daha sonra fenotipini değiştirerek daha da agresifleştirdiğini de katarsak daha çok yol almamız gerektiği gerçeği ile karşılaşırız.

Gliom kanser kök hücreleri, perivasküler nişler (mikroçevreler), hipoksi karşısında kanser hücre metabolizması, miRNAlar, tümör-yüklü mikroveziküller, hücreler arası bağlantılar, ilik kökenli pro-angiogenik hücreler, postnatal vaskülogenez, anti-angiogenез tedavileri konusunda yeni hedef alanlar ortaya konmuş olmasına karşın bir o kadar pratikte çözülmesi gereken ciddi sorunları beraberinde getirmişlerdir (20).

■ SONUÇ

Herşeye karşın gideceğimiz yol, girişte de belirttiğim oligodendrogliom örneğinde olduğu gibi, moleküler yoldur. Bu yoldaki zorlukların, moleküler düzeydeki bilgileri laboratuvarında çalışan bilim insanları ile beyin tümörünü tedavide direkt hasta ile temasta olanların birlikte üreteceği projelerle üstesinden gelinecektir.

■ KAYNAKLAR

1. Al-Rodhan R, Laws E: The history of intracranial meningiomas. In: Al-Mefty O (ed). Meningiomas. New York: Raven Press, 1991:1–6
2. Bai H, Harmanlı AS, Erson-Omay EZ, Li J, Coşkun S, Simon M, Krischek B, Özdoğan K, Omay SB, Sorensen EA, Turcan Ş, Bakırcıoğlu M, Carrión-Grant G, Murray PB, Clark VE, Ercan-Sencicek AG, Knight J, Sencar L, Altınok S, Kaulen LD, Gülez 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, Günel M: Integrated genomic characterization of IDH1-mutant glioma malignant progression. *Nat Genet* 48(1):59-66, 2016

3. Blakeley JO, Ye X, Duda DG, Halpin CF, Bergner AL, Muzikansky A, Merker VL, Gerstner ER, Fayad LM, Ahlawat S, Jacobs MA, Jain RK, Zalewski C, Dombi E, Widemann BC, Plotkin SR: Efficacy and biomarker study of bevacizumab for hearing loss resulting from neurofibromatosis type 2-associated vestibular schwannomas. *J Clin Oncol* 34(14):1669-1675, 2016
4. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90:1473-1479, 1998
5. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, Rheinbay E, Miller CR, Vitucci M, Morozova O, Robertson AG, Nounshmehr 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, Baylın 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, Siphahimalani P, Soloway MG, Song X, Sun H, Tabak B, Tam A, Tan D, Tang J, Thiessen N, Triche T Jr, Van Den Berg DJ, Veluvolu U, Waring S, Weisenberger DJ, Wilkerson MD, Wong T, Wu J, Xi L, Xu AW, Yang L, Zack TI, Zhang J, Aksoy BA, Arachchi H, Benz C, Bernard B, Carlin D, Cho J, DiCara D, Frazer S, Fuller GN, Gao J, Gehlenborg N, Haussler D, Heiman DI, Iype L, Jacobsen A, Ju Z, Katzman S, Kim H, Knijnenburg T, Kreisberg RB, Lawrence MS, Lee W, Leinonen K, Lin P, Ling S, Liu W, Liu Y, Liu Y, Lu Y, Mills G, Ng S, Noble MS, Paull E, Rao A, Reynolds S, Saksena G, Sanborn Z, Sander C, Schultz N, Senbabaoglu Y, Shen R, Shmulevich I, Sinha R, Stuart J, Sumer SO, Sun Y, Tasman N, Taylor BS, Voet D, Weinhold N, Weinstein JN, Yang D, Yoshihara K, Zheng S, Zhang W, Zou L, Abel T, Sadeghi S, Cohen ML, Eschbacher J, Hattab EM, Raghunathan A, Schniederjan MJ, Aziz D, Barnett G, Barrett W, Bigner DD, Boice L, Brewer C, Calatuzzolo C, Campos B, Carlotti CG Jr, Chan TA, Cuppini L, Curley E, Cuzubbo S, Devine K, DiMeco F, Duell R, Elder JB, Fehrenbach A, Finocchiaro G, Friedman W, Fulop J, Gardner J, Hermes B, Herold-Mende C, Jungk C, Kendler A, Lehman NL, Lipp E, Liu O, Mandt R, McGraw M, Mclendon R, McPherson C, Neder L, Nguyen P, Noss A, Nunziata R, Ostrom QT, Palmer C, Perin A, Pollo B, Potapov A, Potapova O, Rathmell WK, Rotin D, 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. *N Engl J Med* 372(26):2481-2498, 2015
6. Garcia MA, Solomon DA, Haas-Kogan DA: Exploiting molecular biology for diagnosis and targeted management of pediatric low-grade gliomas. *Future Oncol* 12(12):1493-1506, 2016
 7. Gilbertson RJ, Gajjar A: Childhood brain tumors; Molecular biology of medulloblastoma: Will it ever make a difference to clinical management? *J Neurooncol* 75: 273-278, 2005
 8. Gorovets D, Kannan K, Shen R, Kastenhuber ER, Islamdoust N, Campos C, Pentsova E, Heguy A, Jhanwar SC, Mellinghoff IK, Chan TA, Huse JT: IDH mutation and neuroglial developmental features define clinically distinct subclasses of lower grade diffuse astrocytic glioma. *Clin Cancer Res* 18(9):2490-2501, 2012
 9. Goutagny S, Kalamarides M: Meningiomas and neurofibromatosis. *J Neurooncol* 99: 341-347, 2010
 10. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, Westphal M, Schackert G, Meyermann R, Pietsch T, Reifenberger G, Weller M, Loeffler M, von Deimling A: Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: Implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 120(6):707-718, 2010
 11. Kannan K, Inagaki A, Silber J, Gorovets D, Zhang J, Kastenhuber ER, Heguy A, Petriani JH, Chan TA, Huse JT: Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget* 3(10):1194-1203, 2012
 12. Liu P, Yao Q, Li NA, Liu Y, Wang Y, Li M, Li Z, Li J, Li G: Low-dose bevacizumab induces radiographic regression of vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2: A case report and literature review. *Oncol Lett* 11(5):2981-2986, 2016
 13. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol* 131(6):803-820, 2016
 14. Oktar N, Biray Ç: Moleküler tedavide hedefteki ilk tümör: Oligodendrogliomlar. *Türk Nöroşir Derg* 15(2): 130-135, 2005
 15. Oktar N: Meningiomların biyolojisi. *Türk Nöroşir Derg* 21(2): 79-83, 2011
 16. Oktar N: Nörinomlar ve nörofibromlar. *Nöronkoloji-1. Kuramsal Yaklaşım*. İstanbul: Acilim Yayıncılık, 1998:85-93
 17. Phillips HS, Kharbada S, Chen R, Forrester 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
 18. Ragel BT, Jensen RL: Aberrant signaling pathways in meningiomas. *J Neurooncol* 99:315-324, 2010
 19. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, Jones DT, Pfister SM, Herold-Mende C, Wick W, Mueller W, Hartmann C, Paulus W, von Deimling A: Farewell to oligoastrocytoma: In situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 128(4):551-559, 2014
 20. Susluer SY, Avcı BA, Dodurga Y, Ozlem Dogan Sigva Z, Oktar N, Gunduz C: Downregulation of miR-195 via cyclosporin A in human glioblastoma cells. *J BUON* 20(5):1337-1340, 2015
 21. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, Miller CR, Ding L, Golub T, Mesirov JP, Alexe G, Lawrence M, O'Kelly M, Tamayo P, Weir BA, Gabriel S, Winckler W, Gupta S, Jakkula L, Feiler HS, Hodgson JG, James CD, Sarkaria JN, Brennan C, Kahn A, Spellman PT, Wilson RK, Speed TP, Gray JW, Meyerson M, Getz G, Perou CM, Hayes DN; Cancer Genome Atlas Research Network: Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 17:98-110, 2010
 22. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Tonn JC, Heese O, Krex D, Ninkhah G, Pietsch T, Wiestler O, Reifenberger G, von Deimling A, Loeffler M: Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: A prospective translational study of the German glioma network. *J Clin Oncol* 27, 5743-5750, 2009