

Derleme

Düşük Gradeli Gliomların Moleküler Biyolojisi

Molecular Biology of Low Grade Gliomas

Koray ÖZDUMAN, M. Necmettin PAMİR

Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirüri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Düşük gradeli gliom (DGG) kavramı gliomların patolojik sınıflamasının evrilmesi sonucunda oluşmuş klinik bir tanımlamadır. Bu kavramla tanımlanan tümörler benzer patolojik görünümüne rağmen, anatomik yerleşim, klinik davranış ve tedaviye cevap açısından belirgin farklılıklar gösterirler. Bu derlemenin amacı, DGG tanımlamasının tarihçesi gözden geçirmek ve moleküler biyolojik bulguların ışığında bu sınıflamanın eksikliklerini ortaya koymak ve tümör biyolojisi merkezli tümör grup tanımlamaları yapmaktır. 1863 yılındaki ilk tanımlamadan beri gliomların benign ve malign davranışlı türleri olduğu bilinmektedir. Yıllar içinde farklı tümör antiteleri bu sınıflamanın içinde özgün patolojik-klinik antiteler olarak özelleşmiştir. Güncel moleküler gelişmeler de yeni tümör antiteleri belirlemede ve DGG tanımlamasını gereksiz kılmaktadır. DGG bugünkü anlayışta IDH-mutant gliomlar olan diffüz astrositom ve oligodendrogliomlardan ve patolojik olarak bu tümörlerle karışan glioblastom ve diğer minör tümör gruplarından oluşturulur. Moleküler belirteçler sayesinde gliom tümör biyolojisinin çok daha net bir şekilde ortaya konulması mümkün olmuştur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Düşük gradeli gliom, Astrositom, Oligodendrogliom, 1p/19q kodelesyonu, IDH mutasyonu

ABSTRACT

Low grade glioma (LGG) is a clinical definition that has originated from clinical modification of a pathological diagnosis. Tumors defined by this term vary according to anatomical location, clinical behavior and response to treatment. This review aims to define the historical evolution and the shortcomings of the LGG term, define clinically relevant molecular subsets and propose an alternate classification. Benign and malignant forms of brain tumors were known since 1863. Through the years several unique tumor biologies were defined and excluded from this classification. Novel molecular entities have defined further clinically relevant subsets and have made LGG definition obsolete. The LGG term harbors astrocytomas, oligodendrogliomas and other tumors that mimic these two entities (glioblastomas, expansile gliomas etc). Molecular markers have enabled a clinically much more relevant definition of gliomas.

KEYWORDS: Low grade glioma, Astrocytoma, Oligodendroglioma, 1p/19q co-deletion, IDH mutation

■ GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin klinik tedavisinin etkin ve emin bir şekilde yapılabilmesi için bu tümörlerin biyolojik davranışının bilinmesi şarttır. Beyin ve çevre dokudan kaynaklanan tümörlerin hepsi standart bir davranış göstermezler. Tümörlerin birbirinden ayrılabilmesi ve davranışlarının öngörülebilmesi için sınıflamaları şarttır. Günümüzde

bu sınıflandırma hâlâ değişmekte ve geliştirilmektedir. Sınıflandırmanın kolay bir şekilde anlaşılması için tarihçe iyi bir yol göstericidir. Gliom sınıflandırmasının tarihçesi üç dönemde incelenebilir. 1860-1994 arasındaki morfoloji yüzyılında sınıflandırma morfolojik temeller üzerine kurulmuştur. 1994 sonrasında gelen moleküler destekli dönemde bilimsel araştırmalar sonucunda bulunan moleküler göstergeler sınıflandırmayı daha güvenilir hale getirmiştir. 2008 sonrasında moleküler



Yazışma adresi: Koray ÖZDUMAN

E-posta: koray.ozduman@superonline.com

tekniklerdeki belirgin gelişme ile tümörlerin sınıflandırılmasında genetik ve epigenetik bulgular morfolojiden daha ön plana çıkmıştır. Moleküler belirteçler gliom biyolojisini her zamankinden daha detaylı ve emin bir şekilde tanımlayabilmekte ve klinik davranışı her zamankinden daha doğru bir şekilde tahmin edebilmektedir.

■ MORFOLOJİ YÜZYILI (1863-1994): BEYİN TÜMÖRLERİNİN SINIFLAMASI

Beyin tümörlerinin sistematik olarak sınıflaması, histoloji ve patolojinin kurucularından Rudolf Virchow'un çalışmaları ile başlamıştır. 1846 yılında ilk kez glial hücreleri tanımlamış olan Virchow 1863 yılında mikroskopik görünümü esas alan bir sınıflama ile beyin tümörlerini gliomlar ve sarkomlar olarak sınıflamıştır (73). Bu ilk sınıflama klinik davranışı dikkate almamıştır. Virchow 1890 yılında bugün meningiom olarak bildiğimiz tümörleri "psammoma" olarak isimlendirmiş ve yaptığı ilk sınıflamadan ayırmıştır. Virchow'un ardından Cajal, Rio Hortega, Bielshowsky ve Bodian gibi araştırmacıların SSS'nin morfolojik-mikroskopik yapısı üzerine yaptıkları çalışmalar bu tümörlerin daha iyi anlaşılabilmesi için önemli bir birikim sağlamıştır. Sistematik bir sınıflama konusunda ilk büyük deneme Bailey ve Cushing'in 1926 tarihli kitabıdır (5). Bu sınıflamada nöral-ontogenez, yani hücre kökeni, ön planda tutularak 14 farklı SSS tümörü tanımlanmıştır. Bailey ve Cushing sınıflandırmasının temelini oluşturan hipotez beyin tümörlerinin embriyolojik gelişim sırasında ortaya çıkan takılmalar sonucunda, SSS prekürsör hücrelerinin kanserleşmesinden kaynaklandığıdır (5). Bu sınıflamanın çok önemli bir özelliği de klinik gidiş ve hasta prognozunu dikkate almasıdır (5). Buna karşılık bu sınıflama statik tümör antitelerini tanımlar ve zaman içinde tümörlerin davranış değiştirmesini dikkate almaz. Örnek olarak, günümüzde çok bariz bir şekilde ortaya konmuş olan "malign dejenerasyon" bu sınıflandırmanın temel kabullenimine taban tabana zıttır. Bu eksiklikler zaman içinde birçok araştırmacı tarafından farkedilmiş ve ortaya konmuştur. İkinci Dünya Savaşı öncesinde, özellikle gliomlar konusunda kayda değer araştırmalar yapan Hans Joachim Scherer ilk olarak primer ve sekonder glioblastom kavramını ortaya atmış ve gliomların morfolojik davranışları konusunda önemli gözlemler yapmış, (perinöral ve perivasküler dizilim, ak madde yolakları boyunca yayılım ve kompartmantal bariyerlerin korunumu) gibi temel gliom özelliklerini tanımlamıştır (63). Yine 1933'de LB Cox gliomlarda infiltrasyon ve malign dejenerasyon konusundaki gözlemlerini yayınlamıştır (20). Sınıflandırma konusundaki bir sonraki atılımın öncüsü Mayo Klinik'den James Kernohan olmuştur. Kernohan daha önce AC Broders'in dudağın skuamöz hücreli kanserlerinde ortaya attığı "anaplazi derecelendirmesini" glial tümörlere uygulamıştır (10). Bu sınıflandırma aslında Hansemann'ın tümörlerin matür hücrelerin de-diferensiyasyonu ile ortaya çıktığı hipotezi üzerine kuruludur ve bu hipotez Rio-Hortega, Cushing ve Bailey'in embriyolojik gelişimde takılma hipotezlerinin tam tersidir. Kernohan'ın 1952'de bir Armed Forces Institute of Pathology fasikülü olarak yayınladığı sınıflandırma 5 farklı tümör grubu ve 4 tümör grade'i tanımlanır (35). De-diferensiyasyon hipotezi tüm dünyada kabul görmüş ve bundan sonraki sınıflama şemalarının da temelini oluşturmuştur. Bunun ardından 1950'de Nils

Ringertz'in önerdiği sınıflama sistemi Kernohan'ın tanımladığı "gradelemeyi" histopatolojik özelliklere endekslemiştir ve gliomlar için 3'lü bir sınıflama şeması ortaya koymuştur (58). 1976 yılında Zülch ve ark.nın başını çektiği grup ilk olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tümörleri 6 gruba bölen WHO sınıflamasını yayınlamıştır (75). 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. Bu noktaya kadarki sınıflama şemalarında ortaya çıkan gözlemciler-arası ve gözlemci-içi sınıflama tutarsızlıkları daha objektif bir sınıflama ve grade'leme yöntemine ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Başını Catherine Daumas-Duport, Berndt Scheithauer ve Patrick Kelly'nin çektiği çalışma grubu bu soruna standardize histomorfolojik özellikleri kullanarak oluşturulan St Anne-Mayo sınıflaması ile çözüm önermiştir (21). Bu sınıflama; (a) nükleer atipi, (b) mitoz, (c) vasküler endotelial proliferasyon ve (d) nekroz kriterlerini kullanarak bir puanlama önerir ve piyesin aldığı puana göre daha objektif bir şekilde grade belirler. Bu yaklaşık Dünya Sağlık Örgütü tarafından da benimsenmiş ve sınıflama içine alınmıştır. WHO klasifikasyonu 1993, 2000, 2007 ve 2016'da artan bilgi birikiminin ışığında yenilenmiştir. 2007 WHO sınıflaması SSS'den köken alan 7 farklı tümör grubu tanımlar (41). Glial tümörler bu grubun içinde "nöroepitelial doku tümörleri" içinde sınıflanırlar. Bu grupta yer alan tümörler arasında erişkin yaş grubunda en sık rastlanan malign bir tümör olan glioblastomlardır. Erişkin yaş grubunda ikinci sıklıkta "diffüz gliomlar" olarak tanımlanan grup görülür. Bu grup astrositom ve oligodendrogliom olarak isimlendirilen iki morfolojik tipi içerir. Diffüz (infiltratif) gliomların haricinde klinikopatolojik olarak çok stereotipik özellikler taşıyan ve WHO grade I olarak sınıflanmış astrositom, gangliogliom, gangliositom). Bu en sık görülen histolojiler haricinde nöroepitelial doku tümörleri arasında sınıflanmış birçok farklı antite daha vardır (41). Özetlemek gerekirse; morfoloji yüzyılının üç büyük katkısı beyin tümör biyolojisinin belirlenebilmesi için tümör grupları, tümör gradeleri ve klinik korelasyonun gerekli olduğunu göstermesi olmuştur.

■ MOLEKÜLER DESTEKLİ MORFOLOJİ DÖNEMİ (1994-2008)

Morfolojik dönemin bu üç önemli katkısının klinik ile bağlantısı ise yeterince kuvvetli değildir. Çünkü farklı tümör antitelerinin ortaya çıkardığı morfolojik bulgularda büyük bir değişkenlik vardır. Ayrıca örnekleme ve değerlendirme sırasındaki metodolojide (kaçınılmaz şekilde) eklenen "insan faktörü" nedeniyle konan histopatolojik tanımlar subjektiftir. Patoloji bilimi bu problemi erkenden farketmiştir. Bu soruna cevap olarak ortaya çıkan St.Anne-Mayo sınıflaması her ne kadar çok değerli bir hamle olsa da problemi tam olarak ortadan kaldırmamıştır. 1960'lardan itibaren klinik kullanımda yaygınlaşan immünohistokimya ve moleküler biyoloji teknikleri morfolojik bulgularını desteklemiş, tanımların daha güvenli bir şekilde konulabilmesini sağlamıştır. Ama bu teknolojiler sadece tanıyı desteklemekte kalmamış, klinikte kullanılabilecek, yüksek güvenilirlikte klinik belirteçler de sağlamıştır: Bunlardan üç tanesi (1994'de tanımlanan 1p/19q ko-delesyonları,

alındığında (WHO grade II, III ve IV tümörler) IDH mutasyonu taşımayan tümörlerin çok büyük bir kısmı glioblastom genetik yapısını taşırlar. Bu genetik yapı grade'den bağımsızdır, yani glioblastom genetik yapısı taşıyan tümörler WHO grade II, III ya da IV morfolojisi ile görünebilirler. Bu klinik davranışla da koreledir. Glioblastom genetik yapısı taşıyan tümörler aynı histomorfolojik grade'de olan IDH-mutant diffüz gliomlardan çok daha agresif bir klinik gidişe sahiptirler. Yani diffüz hemisferik gliomların çok büyük bir kısmı ya IDH-mutant gliom ya da glioblastom genetik yapısı taşırlar (Şekil 1). Bu kurala uymayan küçük bir azınlığın da (IDH mutasyonu taşımayan, glioblastom genetik yapısı içermeyen) pilositik astrositomlar, glionöronal tümörler gibi tümörlerin araya karışması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde gliomatozis serebri olarak tanımlanan tümörler de genetik olarak bu gruplardan birine dahil olurlar. Talamik ve beyin sapı yerleşimli gliomların ve pediatrik yaş grubundaki diffüz infiltratif gliomların genetik olarak daha farklı oldukları gözlenmiştir ve bu tümörlerin genetik sınıflaması konusunda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak; IDH, diffüz 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 yaygın olarak kullanılıyor olsa da son yıllarda üstel şekilde artan moleküler biyolojik verilerin ışığında SSS tümörlerinin sınıflamasında WHO 2016 sınıflaması radikal bir değişikliğe neden olmuştur. Bu yeni moleküler sınıflandırma histopatolojik sınıflandırmadan daha güvenilirdir ve hastalık biyolojisi konusunda daha net tahminler yapabilmemizi ve tedaviyi daha bilinçli şekilde yönlendirmemizi sağlayacaktır.

■ TELOMERAZ AKTİVİTESİ GLİOM BİYOLOJİSİ İÇİN ÖNEMLİ BİR BELİRTEÇTİR

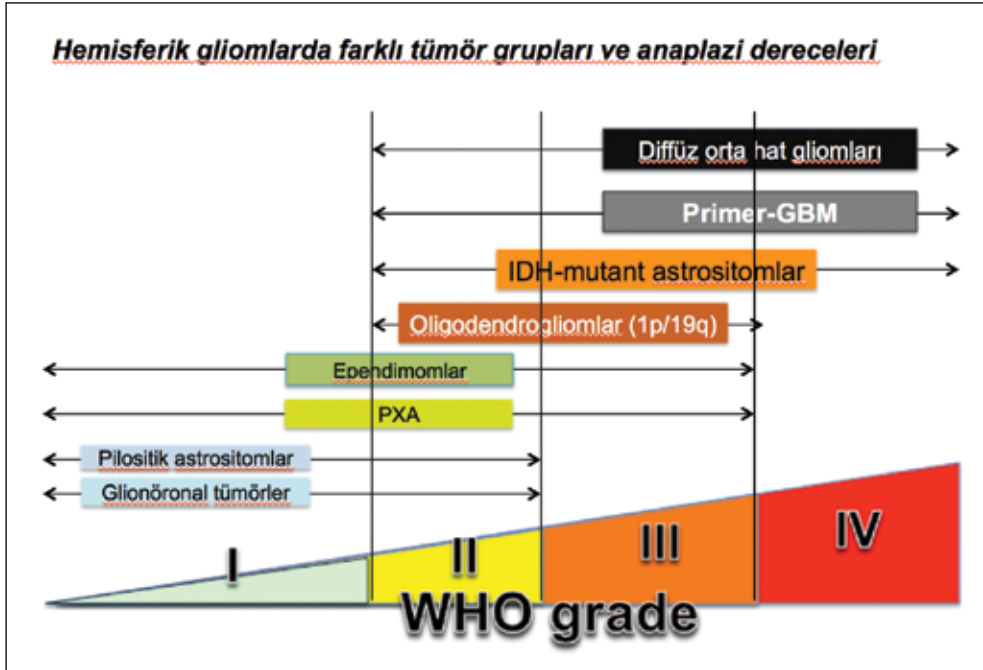
Gliomların gruplanması ve orijinlerinin tahmin edilmesi konusunda en önemli yol göstericilerden biri telomeraz enziminin aktivasyonudur. Telomerler memeli kromozomlarının özelleşmiş uçlarıdır. Protein ve özel DNA dizilerinden oluşurlar. Kromozomlar her hücre bölünmesinde kısalırlar ve belli sayıda bölünme 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 (örn; 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 malign melanomlarda telomeraz (TERT) enziminin düzenleyici bölgesinde ortaya çıkan bir mutasyonun enzimin yapımını artırdığı gösterilmiştir. Bu yayını kısa süre sonra benzer mutasyonların gliomlarda da (özellikle glioblastom ve oligodendrogliomlarda) sık olarak görüldüğü gösteren yayınlar izlemiştir (37). Başka araştırmacılar TERT düzenleyici mutasyonları içermeyen tümörlerde buna alternatif olarak ARTX ve DAXX mutasyonlarının görüldüğünü rapor etmiştir (1). Bugün telomer uzamasının gliomlarda olmazsa

olmaz bir mekanizma olduğu kabul edilmektedir. IDH mutant ve 1p/19q ko-delesyonu olan oligodendrogliomların tümünde ve primer glioblastomların %80 gibi bir kısmında TERT düzenleyici mutasyonları izlenir (16,24,28,36,37). Buna karşılık IDH mutant, 1p/19q ko-delesyonu içermeyen gliomlarda ATRX mutasyonları ya da kopya sayı değişiklikleri görülür (16,24,28). 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. Mutasyonun gösterildiği tümörde IDH mutant ise oligodendrogliom, IDH normal ise primer glioblastom tanılarını destekler (Şekil 2) (36).

■ YENİ-NESEL MOLEKÜLER YÖNTEMLER SONRASI DÖNEM (2008 SONRASI)

Yirmibirinci yüzyılda moleküler biyolojik yöntemler büyük bir ivme kazanmıştır. Yeni nesil teknolojilerin eskilerinden farkı analizlerin çok daha küçük ölçekte, fakat aynı anda çok büyük sayıda yürütülmesinin mümkün hale gelmesi ve bu analiz bulgularının biyoinformatik teknolojileri yardımı ile anlamlandırılmasıdır. Bu teknikler arasında en ön planda gelen 2005'de kullanıma giren "yeni nesil dizileme" teknolojileridir. Bu teknolojilerin getirdiği değişim araştırma yöntemini de değiştirmiştir. Araştırmacının (o güne kadar var olan bilgiyi temel alarak kurduğu) hipotezinin sınanması" şeklindeki klasik araştırma yöntemi yerine eldeki dokuda gözlenen tüm değişikliklerin sistematik olarak kataloglanması ve bu bulguların analizi sonucunda çıkarımlara ulaşılması şeklinde bir yaklaşım ön plana çıkmıştır. Muazzam miktarda bilgiyi sistematik olarak önümüze seren bu teknolojiler genetik kod, RNA transkriptleri, RNA-işlenmesi, proteinler ve proteinlerin ileri modifikasyonları gibi biyolojik bilginin farklı katmanlarına uygulanmıştır. Ayrıca genomik değiştirme (editing) teknolojilerinin ve genetiğiyle oynanmış hayvan modellerinin de gündelik kullanıma girmesi daha önce hiç rastlanmamış bir "bilgi çığı" yaratmıştır. Bu büyük bilgi, yeni geliştirilen biyoinformatik yöntemleri sayesinde büyük bir hızla sınanmış bilgiye dönüşmektedir. Bu yeni bilgi hastalıkların ve özellikle çok karmaşık bir hastalık sistemi olan kanserin anlaşılmasında büyük bir ivme yaratmıştır. Kişide izlenen kanser'e artık üç farklı bozukluğun 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; gliomda IDH mutasyonları) ve 3-Hasta için spesifik mekanizmalar (33). 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 (33,53,62).

Moleküler çalışmaların gliomlar konusunda ortaya çıkardığı ilk sonuçlardan biri glioblastomların gen ekspresyon profilleri açısından gruplanması olmuştur. Bu gruplamayı daha sonra glioblastomların karakteristik moleküler biyolojisinin



Şekil 1: Moleküler belirteçler farklı tümör biyolojileri tanımlar. Bu biyolojik grupların klinik davranışları grup içinde değişken, fakat benzerdir. Bu anaplazi düzeyleri Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasının farklı grade'lerine karşılık gelir. Eski tanımlamaların düşük gradeli gliom olarak isimlendirdiği grup ağırlıklı olarak IDH-mutant gliomlardan (genetik tanımlı astrositom ve genetik tanımlı oligodendrogliomdan) oluşur. Morfolojik olarak IDH mutant gliomları taklit edebilen diğer tümörler azınlıktadır. Bu azınlık içinde en büyük grup primer glioblastom genetiği taşıyan gliomlardır. Bunun haricinde ekspansil gliomlar da IDH mutant gliomlarla morfolojik olarak karşıabilir.

Hemisferik diffüz-gliomlar içinde 4 moleküler alt tip

	TERT-mutant	TERT-wt
IDH-mutant	Oligodendroglioma genetiği	Astrositom genetiği
IDH-wt	Primer glioblastom genetiği	"Diğerleri"

Şekil 2: Hangi gradede olursa olsun, gliomların iki moleküler belirteç (IDH-mutasyonu ve TERTp-mutasyonu) kullanılarak biyolojik davranışlarını net bir şekilde yansıtabilecek şekilde sınıflandırılması mümkündür.

tanımlanması izlemiştir. ABD'de üniversitelerarası bir inisiyatif olarak yürütülen Kanser Genom Atlası (TCGA) projesi ile glioblastomların karakteristik genetik değişiklik, epigenetik özellik, gen ekspresyon profili ve posttranslasyonel değişikliklerin tümü aynı anda incelenmiş ve bu tümör grubunun alt grupları belirlenmiştir (15,28). Eş zamanlı olarak Almanya kökenli araştırmacılar pediatrik beyin sapı gliomlarının moleküler biyolojisini tanımlamış ve bu grubun glioblastomların içinde

farklı bir alt tip olarak tanımlanmasını sağlamıştır (64). Sonrasında düşük gradeli gliom grubunun da detaylı bir şekilde tanımlanması gerçekleştirilmiştir (16,69). Tümör moleküler biyolojisinin detaylı olarak ortaya konması gliomlarla sınırlı kalmamış, meningiomlar (17), medüloblastomlar (45,54,59), ependimomlar (48), kraniofaringeomlar (9,66), soliter fibröz tümör/hemanjioperisitom (65), PNET gibi birçok tümör antitesi bugün detaylı bir şekilde karakterize edilmiştir. Bu yeni bilgilerin ışığında 150 senelik morfolojik gözleme dayanan patolojik sınıflandırma da gözden geçirilmektedir (74). Spesifik tümör tiplerinin genetik, epigenetik ve protein ekspresyonu düzeyinde gösterdikleri farklılıkları esas alan düzeltmeler aynı zamanda bu tümörlerin klinik davranışlarını, tedaviye yanıtlarını ve sağ kalım beklentilerini her zamankinden daha iyi tanımlayabilmekte ve ayırabilmektedir. Bu tanı, ayırıcı tanı, tedavi ve izlem konusunda büyük kolaylıklar yaratmaktadır.

■ GÜNCEL BİLGİMİZLE "DÜŞÜK GRADELİ GLİOMLARA" BAKIŞ

Düşük gradeli gliomların biyolojisinin anlaşılması konusunda IDH, ATRX, TERT, 1p/19q gibi moleküler belirteçler ile yapılan analizler ve bunların ardından gelen yeni-nesil moleküler biyolojik yöntemlerle yapılan analizler bu hastalığın anlaşılması konusunda büyük bir devrim yaratmıştır (2,16,24,40,43). 2000'lerde evrildiği anlamıyla "düşük gradeli gliomlar" (hemisferik yerleşimli, tanısı histopatolojik yöntemlerle konmuş olan hemisferik oligodendrogliom, astrositom ve oligoastrositom WHO grade II tümörler) moleküler-genetik olarak en azından beş farklı antiteye dağılmaktadır: IDH-mutant oligodendrogliomlar, IDH-mutant diffüz astrositomlar, primer glioblastom genetiğindeki tümörler, diffüz orta hat gliomları ve infiltratif gliomlarla karışan ekspansil gliomlar (piloitik astrositom, ependimom, glionöronal tümörler ve diğerleri). Tüm

bu antitelerin az sayıda moleküler belirteç kullanılarak, yüksek güvenilirlikle birbirinden ayrılması mümkündür (2,24,36,40).

Uzun yıllardır “düşük gradeli gliomlara” atfedilen klinik davranış şekli IDH-mutant tümörlerle tam olarak örtüşmektedir. Üstelik moleküler belirteçlerin kullanılması sonrasında farklı tümör antiteleri arasındaki farklar çok daha net bir şekilde ortaya konmuş, farklı tümör antitelerine özgün özellikler netleşmiştir. IDH-mutasyonları WHO grade II gliomların %70-85’inde izlenir. Buna karşılık ve daha önce de belirtildiği şekilde, IDH mutasyonu izlenmeyen tümörlerin primer glioblastomlara ait genetik bozuklukları taşıdıkları gösterilmiştir. Yine 2007 WHO patolojik sınıflamasında yer alan oligoastrocitom ya da mikst tümör olarak isimlendirilen tümörlerin de genetik analizler sonucunda özgün bir moleküler-genetik bozukluk paterni taşımadıkları, fakat astrocitom ya da oligodendrogliom’lar için tipik olan genetik bozuklukları içerdikleri gösterilmiş ve bu nedenle bu tanı patologlar tarafından terk edilmiş ve sınıflandırmalardan dışlanmış (61).

IDH-mutant oligodendrogliomlar sık olarak subkortikal yerleşimli, malign gliomlara göre çoğu zaman daha iyi sınırlı, nadiren peritümöral ödem izlenen, kalsifikasyonların sık görüldüğü diffüz infiltratif gliomlardır. Oligodendrogliomlar IDH-mutasyonları haricinde bu tümör tipi için spesifik ve belirleyici olan 1p/19q ko-delesyonunu ve TERT promotör mutasyonlarını da taşırlar (16,24). Kromozomal ve de genetik düzeyde diğer diffüz gliomlardan daha az bozukluk içerirler ve içerdikleri moleküler bozukluklar açısından daha homojendirler. IDH-mutant astrocitomlardan daha nadirdirler ve bu tümör grubuna oranla kabaca 2/3 sıklıkta rastlanırlar. Çok büyük oranda frontal ve santral daha az olarak da temporal lobda yerleşirler. Oksipital bölgede görülmeleri çok nadirdir. Limbik ve paralimbik yapılarda da IDH-mutant astrocitomlardan daha nadir görülürler. Multifokal görülmezler. Manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde çoğu zaman IDH-mutant astrocitomlardan daha iyi sınırlı tümörlerdir. Makroskopik olarak pembe-gri hemojen olarak izlenirler. Hematoksilin-eozin boyasında klasik olarak “peri-nükleer halo” olarak isimlendirilen bir artefakt izlenen, birbirine benzeyen, yuvarlak ve veziküler nükleuslu hücrelerle karakterize tümörlerdir. Malignite kriterleri göstereseler ve WHO kriterlerine göre anaplastik (WHO grade III) olarak tanı alsalar bile tedaviye yanıtları çoğu zaman iyidir ve diğer WHO grade-III gliomlarla karşılaştırılmayacak kadar iyi bir klinik gidiş sergilerler. Moleküler genetik çalışmalar WHO grade-II ve WHO grade-III oligodendrogliomlar arasındaki farkı ya da bu malign dejenerasyonu haber veren bir genetik bozukluğu gösterememiştir. IDH mutant, 1p/19q ko-delesyonlu oligodendrogliomlar diffüz (infiltratif) gliomlar arasında en iyi klinik seyre sahip olanlardır. Cerrahi rezektabiliteleri yüksektir. WHO grade’inden bağımsız olarak adjuvan radyokemoterapiye çok iyi yanıt verirler. Zaman içinde malign dejenerasyon gösterebilirler de bu tümörlerin glioblastoma dönüşmeleri izlenmez. Rekürrenslerin büyük bir kısmı lokaldir ve çoğu zaman ikinci bir cerrahi tedavi mümkün olur. Hastalar, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonlarına ya da bu tedavilere tek tek iyi yanıt verirler (18,19). Bu yanıtılık durumu çoğu zaman rekürrenslerde de korunur. Radyoterapi ve kemoterapi yöntemlerinin tekrarlanmasında da çoğu zaman klinik yanıt iyidir.

IDH-mutant diffüz astrocitomlar en sık olarak subkortikal yerleşimlidir. Moleküler olarak IDH mutasyonları, ATRX mutasyonları (ya da kopya sayısı kayıpları) ve sık TP53 değişiklikleri ile karakterizedir (16,24). Klasik tipte, sentromerden itibaren kromozomal bacak kaybı ile karakterize, oligodendrogliomların spesifik özelliği olan 1p/19q ko-delesyonları bu grupta izlenmez. TERTp-mutasyonları da çok nadirdir; görülseler de ancak ATRX değişikliklerine ek olarak görülürler ve ATRX mutasyonu olmadan gözlenmezler. TP53 ve ATRX onkogenik değişiklikleri immünohistokimyasal yöntemlerle çok pratik bir şekilde ortaya konabilir. IDH-mutant diffüz astrocitomlar frontal lob, insula ve temporal lobda sık olarak görülürler ve multifokal de olabilirler. Paralimbik ve limbik yapılarda sık görülürler. Oksipital bölgede görülmeleri çok nadirdir. Mikroskop altında, uniform görünüm, artmış selülarite ve minimal nükleer polimorfizm, ekstraselüler ödem, mikrokistler ile karakterizedirler. Gri ve ak madde arasında selülarite açısından fark azalmış ya da ortadan kalkmıştır. Bu tümör grubu oligodendrogliomlardan daha kötü olmasına rağmen rölatif olarak iyi bir klinik seyre sahiptir. IDH-mutant astrocitomlar zamana bağlı olarak sabit bir oranda malign dejenerasyon gösterir. Bu tümörlerin malign transformasyonunun yeterince uzun süre bekledikçe neredeyse olguların tümünde görülüyor olması bu tümörlerin kendi başlarına bir hastalık değil de malign bir hastalık sürecinin bir safhası olduğu savını desteklemektedir. Bu temele dayanarak da gliomların ilk tanı konulduğunda, hastada kalıcı sekel bırakmadan, mümkün olan en agresif şekilde tedavi edilmesi gerektiği konusunda dünyada bir fikir birliği vardır. Malign dejenerasyonun altında yatan en belirgin moleküler mekanizma olarak MYC onkogeninin aktivasyonu gösterilmiştir (3). Malign dejenerasyon durumunda bu tümörler çok daha yaygın infiltratif bir paternde büyürler ve bu grubun tedavi yanıtı oligodendrogliomlar kadar iyi değildir (18).

■ DÜŞÜK GRADELİ GLİOM KAVRAMININ SONU MU GELİYOR?

Yukarıdaki bölümde de anlatıldığı gibi “düşük gradeli glial tümör” tanımı zaman içinde dramatik değişiklik göstermiştir. Bunun nedeni bu tümörler konusundaki bilgimizin zaman içinde artması ve bu tümörlerin biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıdır. “Düşük gradeli gliom” kavramı tüm yavaş bir klinik seyir gösteren tüm intraaksiyal tümörleri tanımlamak için kullanılmıştır. Zaman içinde pilositik astrocitom, glionöronal tümörler gibi grupların patolojik ve klinik olarak özellik gösteren hastalıklar oldukları anlaşılmış ve bu sayede pilositik astrocitomlar, glionöronal tümörler (gangliogliom, gangliositom, desmoplastik nöroepitelial tümör-DNET), subependimom, mikropapiller ependimom, santral nörositom, anjiosentrik gliom gibi ekspansil büyüyen ve invazyonun çok daha geri planda olduğu WHO grade I tümörler, düşük gradeli glial tümör sınıflamasından çıkarılmıştır. WHO grade II tümörler arasından da pleomorfik ksantoastrocitom-PXA, ependimom gibi tümörler ayrılmıştır. Ayrıca derin (talamus ve beyin sapı) yerleşimli diffüz infiltratif düşük gradeli gliomların ve gliomatosis serebri olgularının da klinik davranışlarının farklı olması nedeniyle ayrı hastalıklar oldukları düşünülmüş ve “düşük gradeli gliom” tanısından ayrılmıştır. Bu gelişmeler sonucunda 2000’li yıllara gelindiğinde düşük gradeli gliom tanısı hemisferik yerleşimli, WHO grade II,

oligodendrogliom, astrositom ve oligoastroitom (mikst tümör) içerecek şekilde daralmıştır. 2008 yılında IDH mutasyonlarının gösterilmesi ile düşük gradeli glial tümör tanısı bir kez daha sorgulanmıştır. Çünkü IDH mutasyonu içeren gliomlar eskiden düşük gradeli gliom olarak isimlendirdiğimiz tümörlerin prototipik davranışına sahiptir. Buna karşılık IDH mutasyonunu içermeyen infiltratif gliomların büyük bir kısmının ise araya karışan pilositik astrositomlar, ependimomlar gibi tümörler oldukları anlaşılmıştır. Bu genetik bulguların klinik üzerinde ne kadar büyük bir etkisi olduğunun farkına varan Dünya Sağlık Örgütü de 2016 yılında 4.sınıflamasını revize etmiş, IDH mutasyonu ve 1p/19q ko-delesyonu gibi moleküler belirteçlere tanıda yer vermiştir (43). WHO sınıflamasında bu moleküler belirteçlerin Batı tıbbında kullanılmamasının artık kabul edilemez olduğu da belirtilmiştir.

Buna ek olarak IDH-mutasyonu içeren gliomlar da birbirinden belirgin şekilde farklı biyolojiler içeren en azından iki biyolojik antite içerir: IDH-mutant oligodendrogliomlar ve IDH-mutant diffüz astrositomlar. Yukarıda detaylandırıldığı şekilde IDH-mutant, 1p/19q ko-delesyonu taşıyan oligodendrogliomlar benign klinik davranış gösteren, adjuvan tedavi yöntemlerine çok duyarlı, çoğu zaman lokal rekürrens gösteren, malign dejenerasyon potansiyeli düşük infiltratif gliomlardır. Buna karşılık IDH-mutant astrositomlar daha infiltratif bir büyüme davranışı gösteren, multifokalite gösterebilen ve zaman içinde malign dejenerasyon potansiyeli daha yüksek olan özellikle erken safhalarında tedaviye iyi yanıt veren infiltratif gliomlardır. IDH-mutant gliomlar içindeki bu iki tümör antitesinin bile birbirinden bu kadar net şekilde ayrılabilen, farklı biyolojilere sahip olmaları ve bu ayrımın son derece basit moleküler biyolojik testlerle yapılabilir olması bu iki tümör antitesinin de yakında farklı hastalıklar olarak incelenecek olacağına sinyallerini vermektedir. Bu durumda bu tümörler, bugün “pilositik astrositomlar” örneğinde olduğu gibi kendi ismi ile anılan tümöral antiteler olacaktır. Yani “düşük gradeli gliom” tanısının yakın gelecekte toptan ortadan kalkması olasılığı yüksektir.

■ PEDIATRİK DÜŞÜK GRADELI GLIOMLAR GENETİK OLARAK ERİŞKİNLERDEKİNDEN FARKLIDIR

Pediyatrik yaş grubundaki düşük gradeli gliomlar da erişkinlerdekinden belirgin şekilde farklıdır. Pediyatrik düşük gradeli gliomlarda IDH mutasyonları nadirdir. Pediyatrik hastalarda gözlenen oligodendrogliom histolojisindeki tümörlerde 1p/19q ko-delesyonu çok nadir olarak görülür. Bu heterojen tümör grubunda en sık izlenen genetik bulgular şöyledir: Pediyatrik diffüz astrositomlarda en sık rastlanan değişiklik %36 oranında görülen BRAF^{V600E} mutasyonları, %28 oranında görülen MYBL1 transkripsiyon faktörünün trunkasyon ve %22 oranında izlenen kromozom kopya sayısı değişiklikleridir (kromozom 7, kromozom 8, 5q amplifikasyonları ve 1p delesyonları) (6,29,52,55). Anjiosentrik gliomlarda da MYB mutasyonları izlenir. Gangliogliomların %75’inde BRAF^{V600E} mutasyonları ve %22’inde BRAF duplikasyonları izlenir (6,29,52,55). Bütün bu bulgular pediyatrik yaş grubundaki

düşük gradeli gliomların erişkinlerdeki karşılıklarından farklı oldukları tezini desteklemektedir (6,27,29,38,52,55).

■ MOLEKÜLER BİYOLOJİK BİLGİNİN NÖROONKOLOJİ PRATIĞİNE ETKİSİ

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 diffüz gliomların tedavisinde patolojik incelemeyi tamamlayan, optimal tedavinin belirlenmesine yol gösteren, rekürrens ve sağ kalım öngörülerini yapabilmemizi sağlayan olmazsa olmaz klinik araçlardır. Standart belirteçler olan IDH1/2 mutasyonları, TERT promoter mutasyonları, 1p/19q ko-delesyonu 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. Glial tümörlerde tanının net bir şekilde koyulabiliyor olması ve ek tedavi yöntemlerinin gelişmesi emniyetli maksimal cerrahi eksizyonun değerini her zamankinden daha da çok artırmıştır. Tüm dünyada kabul gören düşünce cerrahi eksizyonun gliom tedavisinde çok etkin bir silah olduğudur. Eksizyonun oranının artırılması da hasta sağ kalımı üzerinde pozitif etki gösterir (22,23,46,47,49,50). Moleküler gruplamanın yapılabilmesi ilk cerrahi sonrası tedavi planlamasını da belirgin şekilde değiştirebilmektedir (67). Oligodendrogliom WHO grade II tanısı alan ve bu moleküler testlerle de doğrulanan hastalarda cerrahi sonrası rezidüel tümöre yönelik olarak sadece kemoterapi verilmesi ve radyoterapinin mümkün olduğu kadar geciktirilmesi gündelik pratiğe girmiştir. Buna karşılık tüm dünyada birçok merkezde astrositom ya da glioblastom genetik yapısı taşıyan tümörlerde grade’den bağımsız olarak kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Rekürren tümörlerde yeni nesil sekanslama teknolojileri yeni tedavi hedefleri göstermekte ve hastaları efektif bir şekilde klinik çalışmalara yönlendirmemize, tedavilerini optimize etmemize imkan tanımaktadır.

Aynı zamanda moleküler genetik testler patolojik sınıflamayı da etkilemektedir. WHO sınıflamasında glial tümörler konusunda da, aynen lenfomaların sınıflamasında olduğu gibi, moleküler destekli bir sınıflama şemasının kullanıma gireceği konusunda ön konsensüs raporları yayınlanmıştır (42). Bu konuda öncelikli gelişmeler şu şekildedir. Diffüz gliomların tanısı konusunda bazı özellik gösteren alt gruplar belirlenmiştir. Oligodendrogliomların tanısı konusunda kriterler daha katılaştırılmış, sadece oligodendrogliom morfolojisinde olan ve 1p/19q ko-delesyonu taşıyan tümörler bu gruba dahil edilmiştir (60). Aynı şekilde astrositomlar da IDH mutasyonu olan ve nükleer ATRX protein ekspresyonunun kaybolduğu tümörler olarak sınıflanmıştır (60). Benzer moleküler biyolojik belirteçleri taşıyan ve oligoastroitom tanısı alan tümörler oligodendrogliom ya da astrositom olarak isimlendirilmiş ve WHO 2007 sınıflamasındaki oligoastroitom tanısı tamamen elimine edilmiştir (42,61). Bu spesifik gruplar haricinde kalan infiltratif

gliomlar ana başlıklardan biri olarak sınıflanmaya çalışılmamış, fakat morfolojik ve moleküler biyolojik özellikleri betimlenerek bırakılmıştır. Malign dejenerasyon gliomlarda zaman içinde sık rastlanan bir durumdur, alta yatan mekanizma konusunda bilginiz belirgin şekilde artmış olsa da bugün için malign dejenerasyonun pratik bir belirteci yoktur. Özellikle IDH negatif diffüz gliomlar grubu içinde morfolojik benzerlik nedeniyle farklı isimlendirilmiş olan tümörler yer almaktadır: Örneğin WHO grade-II diffüz gliomlar arasında pilositik astrositomlar, DNET, PXA gibi tümörler olabildiği gibi, hem grade-II hem de grade-III diffüz gliomlar içinde glioblastomlara ait moleküler özellikleri taşıyan (kromozom 7 kopya sayısı artışı, kromozom 10 kopya sayısı artışı, CDKN2A kaybı, EGFR amplifikasyonu, PDGFRA amplifikasyonu gibi) ve glioblastoma benzer bir klinik gidişi olan tümörler de bulunabilmektedir. Glioblastomların da farklı davranışlar gösterebilen alt tiplerinin olduğu genel kabul görmektedir (68). İlk olarak Scherer tarafından tanımlanmış olan sekonder glioblastomların artık IDH mutasyonları taşıyan, spesifik bir DNA metilasyon paterni olan (G-CIMP), diğer glioblastomlardan daha iyi seyirli bir grup olduğu netleşmiştir. Aynı şekilde ilk olarak pediatrik beyin sapsı gliomlarında gösterilmiş olan histon H3.3 mutasyonlarını taşıyan p53 mutant bir grup özellikle pediatrik glioblastomlar arasında önemli bir yer tutar (>%30), fakat erişkinlerde de glioblastomların %5'ine yakın bir bölümünde saptanabildiğine dair çelişkili bilgi mevcuttur (68).

■ SONUÇ

Gliomların bugünkü tanı ve tedavisinde 150 yılı aşkın bir birikime sahip olan histopatolojik sınıflandırmaya ek olarak moleküler biyolojik belirteçler kullanıma girmiştir. Bu belirteçler gliom tanısını her zamankinden daha emin ve klinikle uyumlu hale getirmiştir. Gliomlar konusundaki sınıflandırma sistemleri kanser biyolojisi konusundaki bilginizin artmasına paralel bir şekilde evrilmeye devam etmekte ve giderek iyileşmektedir.

■ KAYNAKLAR

1. 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
2. Akyerli C, Yüksel Ş, Can Ö, Omay ZE, Oktay Y, Coşgun E, Ülgen E, Erdemgil Y, Sav MA, G. M. von Deimling A, Yakıcıer MC, Pamir MN, Özdoğan K: Telomerase promoter (TERTp) mutations mark specific molecular-subsets with reciprocal clinical-behavior in IDH-mutant and IDH-wild type diffuse gliomas. *J Neurosurg* accepted on Nov 21st, 2016: 2017
3. Bai H, Harmancı AS, Erson-Omay EZ, Li J, Coşgun S, Simon M, Kirschek B, Özdoğan K, Omay SB, Sorensen EA, Turcan S, 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: 59-66, 2016
4. Bailey P, Bucy PC: Oligodendrogliomas of the brain. *J Pathol Bacteriol* 32: 735-751, 1929
5. Bailey P, Cushing WH: A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia: Lippincott, 1926
6. Bandopadhyay P, Bergthold G, London WB, Goumnerova LC, Morales La Madrid A, Marcus KJ, Guo D, Ullrich NJ, Robison NJ, Chi SN, Beroukhim R, Kieran MW, Manley PE: Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: An analysis of the surveillance epidemiology and end results (SEER) database. *Pediatr Blood Cancer* 61: 1173-1179, 2014
7. Bello MJ, Vaquero J, de Campos JM, Kusak ME, Sarasa JL, Saez-Castresana J, Pestana A, Rey JA: Molecular analysis of chromosome 1 abnormalities in human gliomas reveals frequent loss of 1p in oligodendroglial tumors. *Int J Cancer* 57: 172-175, 1994
8. Bettegowda C, Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Wood LD, Hruban RH, Rodriguez FJ, Cahill DP, McLendon R, Riggins G, Velculescu VE, Oba-Shinjo SM, Marie SK, Vogelstein B, Bigner D, Yan H, Papadopoulos N, Kinzler KW: Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science* 333: 1453-1455, 2011
9. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, Lawrence MS, Rodriguez FJ, Bernardo LA, Schubert L, Sunkavalli A, Shillingford N, Calicchio ML, Lidov HG, Taha H, Martinez-Lage M, Santi M, Storm PB, Lee JY, Palmer JN, Adappa ND, Scott RM, Dunn IF, Laws ER Jr, Stewart C, Ligon KL, Hoang MP, Van Hummelen P, Hahn WC, Louis DN, Resnick AC, Kieran MW, Getz G, Santagata S: Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet* 46: 161-165, 2014
10. Broders AC: Squamous cell epithelioma of the lip: A study of five hundred and thirty seven cases. *JAMA* 74: 656-664, 1920
11. Cairncross G, Jenkins R: Gliomas with 1p/19q codeletion: a.k.a. oligodendroglioma. *Cancer J* 14: 352-357, 2008
12. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M: Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31: 337-343, 2013
13. Cairncross JG, Macdonald DR: Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendroglioma. *Ann Neurol* 23: 360-364, 1988
14. 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
15. Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 455: 1061-1068, 2008
16. 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, Nushmehr 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, Beroukhi R, Bootwalla MS, Bowlby R, Bristow CA, Brooks D, Butterfield Y, Carlsen R, Carter S, Chin L, Chu A, Chuah E, Cibulskis K, Clarke A, Coetzee SG, Dhalla N, Fennell T, Fisher S, Gabriel S, Getz G, Gibbs R, Guin R, Hadjipanayis A, Hayes DN, Hinoue T, Hoadley K, Holt RA, Hoyle AP, Jefferys SR, Jones S, Jones CD, Kucherlapati R, Lai PH, Lander E, Lee S, Lichtenstein L, Ma Y, Maglinte DT, Mahadeshwar HS, Marra MA, Mayo M, Meng S, Meyerson ML, Mieczkowski PA, Moore RA, Mose LE, Mungall AJ, Pantazi A, Parfenov M, Park PJ, Parker JS, Perou CM, Protopopov A, Ren X, Roach J, Sabedot TS, Schein J, Schumacher SE, Seidman JG, Seth S, Shen H, Simons JV, Sipahimalani P, Soloway MG, Song X, Sun H, Tabak B, Tam A, Tan D, Tang J, Thiessen N, Triche T Jr, Van Den Berg DJ, Veluvolu U, Waring S, Weisenberger DJ, Wilkerson MD, Wong T, Wu J, Xi L, Xu AW, Yang L, Zack TI, Zhang J, Aksoy BA, Arachchi H, Benz C, Bernard B, Carlin D, Cho J, DiCara D, Frazer S, Fuller GN, Gao J, Gehlenborg N, Haussler D, Heiman DI, Iype L, Jacobsen A, Ju Z, Katzman S, Kim H, Knijnenburg T, Kreisberg RB, Lawrence MS, Lee W, Leinonen K, Lin P, Ling S, Liu W, Liu Y, Liu Y, Lu Y, Mills G, Ng S, Noble MS, Paull E, Rao A, Reynolds S, Saksena G, Sanborn Z, Sander C, Schultz N, Senbabaoglu Y, Shen R, Shmulevich I, Sinha R, Stuart J, Sumer SO, Sun Y, Tasman N, Taylor BS, Voet D, Weinhold N, Weinstein JN, Yang D, Yoshihara K, Zheng S, Zhang W, Zou L, Abel T, Sadeghi S, Cohen ML, Eschbacher J, Hattab EM, Raghunathan A, Schniederjan MJ, Aziz D, Barnett G, Barrett W, Bigner DD, Boice L, Brewer C, Calatuzzolo C, Campos B, Carlotti CG Jr, Chan TA, Cuppini L, Curley E, Cuzzubbo S, Devine K, DiMeco F, Duell R, Elder JB, Fehrenbach A, Finocchiaro G, Friedman W, Fulop J, Gardner J, Hermes B, Herold-Mende C, Jungk C, Kendler A, Lehman NL, Lipp E, Liu O, Mandt R, McGraw M, McLendon R, McPherson C, Neder L, Nguyen P, Noss A, Nunziata R, Ostrom QT, Palmer C, Perin A, Pollo B, Potapov A, Potapova O, Rathmell WK, Rotin D, Scarpaccia L, Schilero C, Senecal K, Shimmel K, Shurkhay V, Sifri S, Singh R, Sloan AE, Smolenski K, Staugaitis SM, Steele R, Thorne L, Tirapelli DP, Unterberg A, Vallurupalli M, Wang Y, Warnick R, Williams F, Wolinsky Y, Bell S, Rosenberg M, Stewart C, Huang F, Grimsby JL, Radenbaugh AJ, Zhang J: Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 372: 2481-2498, 2015

17. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, Avşar T, Li J, Murray PB, Henegariu O, Yılmaz S, Günel JM, Carrión-Grant G, Yılmaz B, Grady C, Tanrikulu B, Bakircioğlu M, Kaymakçalan H, Caglayan AO, Sencar L, Ceyhun E, Atik AF, Bayri Y, Bai H, Kolb LE, Hebert RM, Omay SB, Mishra-Gorur K, Choi M, Overton JD, Holland EC, Mane S, State MW, Bilgüvar K, Baehring JM, Gutin PH, Piepmeier JM, Vortmeyer A, Brennan CW, Pamir MN, Kiliç T, Lifton RP, Noonan JP, Yasuno K, Günel M: Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science* 339: 1077-1080, 2013
18. 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. *Neurosurg Focus* 38: E6, 2015
19. Cordier D, Goze C, Schadelin S, Rigau V, Mariani L, Duffau H: A better surgical resectability of WHO grade II gliomas is independent of favorable molecular markers. *J Neurooncol* 121(1):185-193, 2015
20. Cox LB: The cytology of the glioma group; with special reference to the inclusion of cells derived from the invaded tissue. *Am J Pathol* 9: 839-898-9, 1933
21. Dumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P: Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 62: 2152-2165, 1988
22. Duffau H: Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: A consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochir (Wien)* 158: 51-58, 2016
23. Duffau H, Taillandier L: New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol* 17: 332-342, 2015
24. 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. *N Engl J Med* 372: 2499-2508, 2015
25. Erdem-Eraslan L, Gravendeel LA, de Rooi J, Eilers PH, Idbaih A, Spliet WG, den Dunnen WF, Teepeen JL, Wesseling P, Sillevius Smitt PA, Kros JM, Gorlia T, van den Bent MJ, French PJ: Intrinsic molecular subtypes of glioma are prognostic and predict benefit from adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in combination with other prognostic factors in anaplastic oligodendroglial brain tumors: A report from EORTC study 26951. *J Clin Oncol* 31: 328-336, 2013
26. Flavahan WA, Drier Y, Liau BB, Gillespie SM, Venteicher AS, Stemmer-Rachamimov AO, Suvà ML, Bernstein BE: Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. *Nature* 529: 110-114, 2016

27. 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 Neuropathol* 125: 659-669, 2013
28. Frattini V, Trifonov V, Chan JM, Castano A, Lia M, Abate F, Keir ST, Ji AX, Zoppoli P, Niola F, Danussi C, Dolgalev I, Porrati P, Pellegatta S, Heguy A, Gupta G, Pisapia DJ, Canoll P, Bruce JN, McLendon RE, Yan H, Aldape K, Finocchiaro G, Mikkelsen T, Privé GG, Bigner DD, Lasorella A, Rabadan R, Iavarone A: The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma. *Nat Genet* 45: 1141-1149, 2013
29. Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, Leary S, Witt H, Gottardo NG: Pediatric brain tumors: Innovative genomic information is transforming the diagnostic and clinical landscape. *J Clin Oncol* 33: 2986-2998, 2015
30. Idbaih A, Dalmasso C, Kouwenhoven M, Jeuken J, Carpentier C, Gorlia T, Kros JM, French P, Teepen J, Broët P, Delattre O, Mokhtari K, Sanson M, Delattre JY, van den Bent M, Hoang-Xuan K: Genomic aberrations associated with outcome in anaplastic oligodendroglial tumors treated within the EORTC phase III trial 26951. *J Neurooncol* 103: 221-230, 2011
31. Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402, Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Mehta M, Curran W: Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24: 2707-2714, 2006
32. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, Flynn H, Passe S, Felten S, Brown PD, Shaw EG, Buckner JC: A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 66: 9852-9861, 2006
33. Jones S, Anagnostou V, Lytle K, Parpart-Li S, Nesselbush M, Riley DR, Shukla M, Chesnick B, Kadan M, Papp E, Galens KG, Murphy D, Zhang T, Kann L, Sausen M, Angiuoli SV, Diaz LA Jr, Velculescu VE: Personalized genomic analyses for cancer mutation discovery and interpretation. *Sci Transl Med* 7: 283ra53, 2015
34. Kelly JJ, Blough MD, Stechishin OD, Chan JA, Beauchamp D, Perizzolo M, Demetrick DJ, Steele L, Auer RN, Hader WJ, Westgate M, Parney IF, Jenkins R, Cairncross JG, Weiss S: Oligodendroglioma cell lines containing t(1;19)(q10;p10). *Neuro Oncol* 12: 745-755, 2010
35. Kernohan JW, Sayre GP: Tumors of the central nervous system. Armed Forces Institute of Pathology, 1952
36. 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
37. 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 IeM, 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. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 6021-6026, 2013
38. Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, Bender S, Sturm D, Capper D, Meyer J, Schrimpf D, Kool M, Northcott PA, Zheludkova O, Milde T, Witt O, Kulozik AE, Reifenberger G, Jabado N, Perry A, Lichter P, von Deimling A, Pfister SM, Jones DT: Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol* 129: 669-678, 2015
39. Kraus JA, Koopmann J, Kaskel P, Maintz D, Brandner S, Schramm J, Louis DN, Wiestler OD, von Deimling A: Shared allelic losses on chromosomes 1p and 19q suggest a common origin of oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 54: 91-95, 1995
40. 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
41. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114: 97-109, 2007
42. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giangaspero F, Giannini C, Hawkins C, Kleihues P, Korshunov A, Kros JM, Beatriz Lopes M, Ng HK, Ohgaki H, Paulus W, Pietsch T, Rosenblum M, Rushing E, Soylemezoglu F, Wiestler O, Wesseling P: International Society Of Neuropathology-Haarlem: International Society of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 24(5):429-435, 2014
43. 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: 803-820, 2016
44. 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

45. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, Garzia L, Morrissy AS, Zichner T, Stütz AM, Korshunov A, Reimand J, Schumacher SE, Beroukhir R, Ellison DW, Marshall CR, Lionel AC, Mack S, Dubuc A, Yao Y, Ramaswamy V, Luu B, Rolider A, Cavalli FM, Wang X, Remke M, Wu X, Chiu RY, Chu A, Chuah E, Corbett RD, Hoad GR, Jackman SD, Li Y, Lo A, Mungall KL, Nip KM, Qian JQ, Raymond AG, Thiessen NT, Varhol RJ, Birol I, Moore RA, Mungall AJ, Holt R, Kawachi D, Roussel MF, Kool M, Jones DT, Witt H, Fernandez-L A, Kenney AM, Wechsler-Reya RJ, Dirks P, Aviv T, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Haberler CC, Delattre O, Reynaud SS, Doz FF, Pernet-Fattet SS, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Scheurle W, Eberhart CG, Fèvre-Montange M, Jouvét A, Pollack IF, Fan X, Muraszko KM, Gillespie GY, Di Rocco C, Massimi L, Michiels EM, Kloosterhof NK, French PJ, Kros JM, Olson JM, Ellenbogen RG, Zitterbart K, Kren L, Thompson RC, Cooper MK, Lach B, McLendon RE, Bigner DD, Fontebasso A, Albrecht S, Jabado N, Lindsey JC, Bailey S, Gupta N, Weiss WA, Bognár L, Klekner A, Van Meter TE, Kumabe T, Tominaga T, Elbabaa SK, Leonard JR, Rubin JB, Liau LM, Van Meir EG, Fouladi M, Nakamura H, Cinalli G, Garami M, Hauser P, Saad AG, Iolascon A, Jung S, Carlotti CG, Vibhakar R, Ra YS, Robinson S, Zollo M, Faria CC, Chan JA, Levy ML, Sorensen PH, Meyerson M, Pomeroy SL, Cho YJ, Bader GD, Tabori U, Hawkins CE, Bouffet E, Scherer SW, Rutka JT, Malkin D, Clifford SC, Jones SJ, Korbel JO, Pfister SM, Marra MA, Taylor MD: Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 488: 49-56, 2012
46. Oppenlander ME, Wolf AB, Snyder LA, Bina R, Wilson JR, Coons SW, Ashby LS, Brachman D, Nakaji P, Porter RW, Smith KA, Spetzler RF, Sanai N: An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. *J Neurosurg* 120: 846-853, 2014
47. 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
48. Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, Wani K, Tatevossian R, Punchihewa C, Johann P, Reimand J, Warnatz HJ, Ryzhova M, Mack S, Ramaswamy V, Capper D, Schweizer L, Sieber L, Wittmann A, Huang Z, van Sluis P, Volckmann R, Koster J, Versteeg R, Fults D, Toledano H, Avigad S, Hoffman LM, Donson AM, Foreman N, Hewer E, Zitterbart K, Gilbert M, Armstrong TS, Gupta N, Allen JC, Karajannis MA, Zagzag D, Hasselblatt M, Kulozik AE, Witt O, Collins VP, von Hoff K, Rutkowski S, Pietsch T, Bader G, Yaspo ML, von Deimling A, Lichter P, Taylor MD, Gilbertson R, Ellison DW, Aldape K, Korshunov A, Kool M, Pfister SM: Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell* 27: 728-743, 2015
49. Pamir MN, Ozduman K: 3-T ultrahigh-field intraoperative MRI for low-grade glioma resection. *Expert Rev Anticancer Ther* 9: 1537-1539, 2009
50. 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
51. 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
52. Paugh BS, Broniscer A, Qu C, Miller CP, Zhang J, Tatevossian RG, Olson JM, Geyer JR, Chi SN, da Silva NS, Onar-Thomas A, Baker JN, Gajjar A, Ellison DW, Baker SJ: Genome-wide analyses identify recurrent amplifications of receptor tyrosine kinases and cell-cycle regulatory genes in diffuse intrinsic pontine glioma. *J Clin Oncol* 29: 3999-4006, 2011
53. 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
54. Pugh TJ, Weeraratne SD, Archer TC, Pomeranz Krummel DA, Auclair D, Bochicchio J, Carneiro MO, Carter SL, Cibulskis K, Erlich RL, Greulich H, Lawrence MS, Lennon NJ, McKenna A, Meldrim J, Ramos AH, Ross MG, Russ C, Shefler E, Sivachenko A, Sogoloff B, Stojanov P, Tamayo P, Mesirov JP, Amani V, Teider N, Sengupta S, Francois JP, Northcott PA, Taylor MD, Yu F, Crabtree GR, Kautzman AG, Gabriel SB, Getz G, Jäger N, Jones DT, Lichter P, Pfister SM, Roberts TM, Meyerson M, Pomeroy SL, Cho YJ: Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype-specific somatic mutations. *Nature* 488: 106-110, 2012
55. Ramkissoon LA, Horowitz PM, Craig JM, Ramkissoon SH, Rich BE, Schumacher SE, McKenna A, Lawrence MS, Berghold G, Brastianos PK, Tabak B, Ducar MD, Van Hummelen P, MacConaill LE, Pouissant-Young T, Cho YJ, Taha H, Mahmoud M, Bowers DC, Margraf L, Tabori U, Hawkins C, Packer RJ, Hill DA, Pomeroy SL, Eberhart CG, Dunn IF, Goumnerova L, Getz G, Chan JA, Santagata S, Hahn WC, Stiles CD, Ligon AH, Kieran MW, Beroukhir R, Ligon KL: Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 8188-8193, 2013
56. Ransom DT, Ritland SR, Moertel CA, Dahl RJ, O'Fallon JR, Scheithauer BW, Kimmel DW, Kelly PJ, Olopade OI, Diaz MO, et al: Correlation of cytogenetic analysis and loss of heterozygosity studies in human diffuse astrocytomas and mixed oligo-astrocytomas. *Genes Chromosomes Cancer* 5: 357-374, 1992
57. 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. *Am J Pathol* 145: 1175-1190, 1994
58. Ringertz N: Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand* 27: 51-64, 1950

59. Robinson G, Parker M, Kranenburg TA, Lu C, Chen X, Ding L, Phoenix TN, Hedlund E, Wei L, Zhu X, Chalhoub N, Baker SJ, Huether R, Kriwacki R, Curley N, Thiruvengadam R, Wang J, Wu G, Rusch M, Hong X, Beckfort J, Gupta P, Ma J, Easton J, Vadodaria B, Onar-Thomas A, Lin T, Li S, Pounds S, Paugh S, Zhao D, Kawachi D, Roussel MF, Finkelstein D, Ellison DW, Lau CC, Bouffet E, Hassall T, Gururangan S, Cohn R, Fulton RS, Fulton LL, Dooling DJ, Ochoa K, Gajjar A, Mardis ER, Wilson RK, Downing JR, Zhang J, Gilbertson RJ: Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma. *Nature* 488: 43-48, 2012
60. Sabha N, Knobbe CB, Maganti M, Al Omar S, Bernstein M, Cairns R, Çako B, von Deimling A, Capper D, Mak TW, Kiehl TR, Carvalho P, Garrett E, Perry A, Zadeh G, Guha A, Sidney C: Analysis of IDH mutation, 1p/19q deletion, and PTEN loss delineates prognosis in clinical low-grade diffuse gliomas. *Neuro Oncol* 16: 914-923, 2014
61. 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: 551-559, 2014
62. Sahm F, Schrimpf D, Jones DT, Meyer J, Kratz A, Reuss D, Capper D, Koelsche C, Korshunov A, Wiestler B, Buchhalter I, Milde T, Selt F, Sturm D, Kool M, Hummel M, Bewerunge-Hudler M, Mawrin C, Schüller U, Jungk C, Wick A, Witt O, Platten M, Herold-Mende C, Unterberg A, Pfister SM, Wick W, von Deimling A: Next-generation sequencing in routine brain tumor diagnostics enables an integrated diagnosis and identifies actionable targets. *Acta Neuropathol* 131(6): 903-910, 2016
63. Scherer HJA: Critical review: The pathology of cerebral gliomas. *J Neurol Psychiatry* 3: 147-177, 1940
64. Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, Jones DT, Pfaff E, Jacob K, Sturm D, Fontebasso AM, Quang DA, Tönjes M, Hovestadt V, Albrecht S, Kool M, Nantel A, Konermann C, Lindroth A, Jäger N, Rausch T, Ryzhova M, Korbelt JO, Hielscher T, Hauser P, Garami M, Klekner A, Bogner L, Ebinger M, Schuhmann MU, Scheurlen W, Pekrun A, Frühwald MC, Roggendorf W, Kramm C, Dürken 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
65. Schweizer L, Koelsche C, Sahm F, Piro RM, Capper D, Reuss DE, Pusch S, Habel A, Meyer J, Göck T, Jones DT, Mawrin C, Schittenhelm J, Becker A, Heim S, Simon M, Herold-Mende C, Mechttersheimer G, Paulus W, König R, Wiestler OD, Pfister SM, von Deimling A: Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol* 125: 651-658, 2013
66. Sekine S, Shibata T, Kokubu A, Morishita Y, Noguchi M, Nakanishi Y, Sakamoto M, Hirohashi S: Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor beta-catenin gene mutations. *Am J Pathol* 161: 1997-2001, 2002
67. 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
68. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang DA, Jones DT, Konermann C, Pfaff E, Tönjes 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, Frühwald MC, Hauch H, Pekrun A, Radlwimmer B, Niehues T, von Komorowski G, Dürken M, Kulozik AE, Madden J, Donson A, Foreman NK, Drissi R, Fouladi M, Scheurlen W, von Deimling A, Monoranu C, Roggendorf 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, Reifenberger 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
69. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S: Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet* 47: 458-468, 2015
70. Thomas L, Di Stefano AL, Ducray F: Predictive biomarkers in adult gliomas: The present and the future. *Curr Opin Oncol* 25: 689-694, 2013
71. 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
72. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 31: 344-350, 2013
73. Virchow R: Die krankhaften Geschwülste. Vorlesungen über Pathologie, Wintersemester 1862—1863, Universität zu Berlin. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1865
74. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G, Stupp R: Molecular neuro-oncology in clinical practice: A new horizon. *Lancet Oncol* 14: e370-379, 2013
75. Zülch KJ: Historical development of the classification of brain tumours and the new proposal of the World Health Organization (WHO). *Neurosurg Rev* 4: 123-127, 1981