



**TC.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**GLİOBLASTOME MULTİFORME'Lİ HASTALARDA  
PTENİ HEDEFLEYEN MİKORNA SEVİYELERİNİN  
PATOLOJİK DOKULARDA ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ali Sinan TAŞDOĞAN**

**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Abidin Murat GEYİK**

**MAYIS-2017**

TC.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

GLİOBLASTOME MULTİFORME'Lİ HASTALARDA  
PTENİ HEDEFLEYEN MİKORNA SEVİYELERİNİN  
PATOLOJİK DOKULARDA ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Sinan TAŞDOĞAN

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Abidin Murat GEYİK

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Tarafından  
TF.UT.16.44 proje numarası ile desteklenmiştir.

**TEZ ONAY SAYFASI**

**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BEYİN ve SİNİR CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**GLİOBLASTOME MULTİFORME'Lİ HASTALARDA PTENİ  
HEDEFLEYEN MİKRORNA SEVİYELERİNİN PATOLOJİK  
DOKULARDA ARAŞTIRILMASI**

**DR. ALİ SİNAN TAŞDOĞAN**  
21.04.2017

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

  
Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN  
Tıp Fakültesi Dekan V.

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. İbrahim ERKUTLU  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Abidin Murat GEYİK  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof. Dr. Kasım Zafer YÜKSEL
2. Doç. Dr. İbrahim ERKUTLU
3. Doç. Dr. Aylin AKÇALI
4. Yrd. Doç. Dr. Abidin Murat GEYİK
5. Yrd. Doç. Dr. Hamza KARABAĞ

## I.ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen tecrübeleri hoşgörülerini ile kendime her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. İbrahim ERKUTLU'ya ve Yrd Doç. Dr. Abidin Murat GEYİK'e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmam sırasında bilimsel desteğini esirgemeyen tez danışmanım Yrd Doç. Dr. Abidin Murat GEYİK'e teşekkür ederim. Tez yazımı ve tartışma aşamasındaki sabır,özveri ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. İbrahim ERKUTLU'ya teşekkür ederim.

Ayrıca sıkıntılı ve güzel günleri, nöbetleri paylaştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, rotasyon eğitimlerim sırasında değerli bilgilerinden faydalandığım tüm hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi ve tez aşamasındaki her türlü desteği veren ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Hatice'ye ve beni bugünlere getiren desteklerini hiç esirgemeyen saygıdeğer anne ve babama teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr Ali Sinan Taşdoğan

Mayıs 2017

## II.İÇİNDEKİLER

|                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| I.ÖNSÖZ.....                                                                            | I         |
| II.İÇİNDEKİLER .....                                                                    | III       |
| III.ÖZET .....                                                                          | V         |
| IV.ABSTRACT .....                                                                       | VI        |
| V.KISALTMALAR.....                                                                      | VII       |
| VI.TABLO LİSTESİ .....                                                                  | VIII      |
| VII.ŞEKİL LİSTESİ.....                                                                  | IX        |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ .....                                                                   | 1         |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                                 | 4         |
| <b>2.1 Etiyoloji.....</b>                                                               | <b>4</b>  |
| <b>2.2 2016 WHO'ya göre Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri'nin Sınıflandırılması .....</b> | <b>5</b>  |
| 2.2.1 Diffüz astrositom ve anaplastik astrositom .....                                  | 6         |
| 2.2.2 Glioblastomlar .....                                                              | 6         |
| 2.2.3.Oligodendrogliomlar .....                                                         | 8         |
| 2.2.4.Oligoastrositomalar.....                                                          | 8         |
| 2.2.5.Pediyatrik diffüz gliomalar .....                                                 | 9         |
| 2.2.6.Diğer astrositomlar .....                                                         | 9         |
| 2.2.7.Ependimomalar .....                                                               | 9         |
| 2.2.8.Nöronal ve nöronal-gliyal tümörler .....                                          | 9         |
| 2.2.9.Medullablastomlar .....                                                           | 10        |
| 2.2.10.Diğer embriyonel tümörler .....                                                  | 10        |
| 2.2.11.Sinir kılıfı tümörleri.....                                                      | 10        |
| 2.2.12.Menenjiomalar.....                                                               | 11        |
| 2.2.13.Soliter fibröz Tümör /hemanjioperisitoma .....                                   | 11        |
| 2.2.14.Lenfomalar ve histiyositik tümörler .....                                        | 11        |
| <b>2.3.Sınıflandırma.....</b>                                                           | <b>12</b> |
| <b>2.4.Gradelendirme .....</b>                                                          | <b>15</b> |
| <b>2.5.Glioblastome Multiformede Histopatogenez .....</b>                               | <b>17</b> |
| <b>2.6 GBM'de histopatoloji : .....</b>                                                 | <b>21</b> |
| <b>2.7.Gross patoloji .....</b>                                                         | <b>26</b> |
| <b>2.8.GBM'de beyinde tutulum alanları .....</b>                                        | <b>29</b> |
| <b>2.9.Klinik tablo .....</b>                                                           | <b>29</b> |

|                                                      |           |
|------------------------------------------------------|-----------|
| 3. Tanı .....                                        | 30        |
| <b>3.1.Hikaye –Fizik Muayene .....</b>               | <b>30</b> |
| <b>3.2. Laboratuvar .....</b>                        | <b>31</b> |
| 3.3.2.Mrg .....                                      | 32        |
| 3.3.3. Pozitron emisyon tomografi.....               | 35        |
| 3.3.4. MR-Spetroskopi.....                           | 35        |
| <b>3.4.TEDAVİ.....</b>                               | <b>36</b> |
| 3.4.1.Cerrahi.....                                   | 36        |
| 3.4.2.Glioblastoma Multiformede Radyoterapi .....    | 37        |
| 3.4.3.Kemoterapi.....                                | 38        |
| 3.4.3.1.Temozolomid .....                            | 38        |
| 4.PTEN .....                                         | 39        |
| 5.MİKRORNA.....                                      | 42        |
| <b>5.1.MikroRNA’ların Yapısı .....</b>               | <b>42</b> |
| <b>5.2. MikroRNA’ların Oluşumu .....</b>             | <b>42</b> |
| <b>5.3.MikroRNA’ların Fonksiyonu.....</b>            | <b>42</b> |
| <b>5.4.Mikro RNA ve Kanser .....</b>                 | <b>44</b> |
| <b>5.5.Tümör Süpresör MikroRNA’lar.....</b>          | <b>45</b> |
| <b>5.6. Onkogenik mikroRNA’lar .....</b>             | <b>46</b> |
| 6.GEREÇ VE YÖNTEM .....                              | 47        |
| 6.1.Örnek Eldesi .....                               | 47        |
| 7.GENETİK ÇALIŞMA .....                              | 47        |
| <b>7.1.Taze Dokudan RNA izolasyonu (miRNA) .....</b> | <b>47</b> |
| <b>7.2.miRNA’dan cDNA eldesi.....</b>                | <b>48</b> |
| 8.BULGULAR.....                                      | 51        |
| 9.TARTIŞMA .....                                     | 55        |
| 10.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....                         | 58        |
| 11. KAYNAKLAR .....                                  | 59        |

### III.ÖZET

#### GLİOBLASTOME MULTİFORME'Lİ HASTALARDA PTENİ HEDEFLEYEN MİKRORNA(miRNA) SEVİYELERİNİN PATOLOJİK DOKULARDA ARAŞTIRILMASI

**Dr. Ali Sinan TAŞDOĞAN**  
**Uzmanlık Tezi, Beyin ve Sinir Cerrahi Ana Bilim Dalı**  
**Tez danışmanı:Yrd. Doç.Dr. Abidin Murat GEYİK**  
**Mayıs 2017,70 sayfa**

**Amaç:** Glial tümörler primer SSS tümörlerinin 1/3'ünü oluşturur. GBM glial tümörlerin en sık görülen formu olup ve aynı zamanda en agresif olan primer malign tümördür. Bu çalışmamızda GBM'li tümör dokusunda PTEN'i hedefleyen miRNA düzeylerine bakılıp, tümör dokusunda mikroRNA bulunup bulunmadığının saptanması amacımız oldu.

**Yöntem:** Çalışmaya kliniğimizde ameliyat edilen ve patoloji örneğinin sonucu olarak glioblastome multiforme olarak raporlanan 26 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olmadığı için sadece PTEN ile ilişkili miRNA'ların patolojik dokularda düzeylerine bakılmıştır.

**Bulgular:** Kliniğimizde ameliyat edilen vakaların histopatolojik incelenmesinde 26 GBM tümör saptandı. GBM tümör dokusundaki miR-(106b-5p,17-5p,144-3p,19a-3p)'nin Ct değerleri bulundu.

**Sonuç:** GBM tümör dokusunda PTEN'i hedefleyen mikroRNA'ların (106b-5p,17-5p,144-3p,19a-3p ) mevcut olup olmadığı bulunup seviyesi tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Glioblastom, miRNA, fosfataz ve tensin homolog(PTEN)

#### IV.ABSTRACT

### RESEARCH OF LEVELS OF MicroRNA(miRNA) TARGETING PTEN IN PATHOLOGICAL TISSUES ON PATIENTS WITH GLIBLASTOME MULTIFORME

**Dr. ALİ SİNAN TAŞDOĞAN**

**Residency Thesis, Neurosurgery**

**Thesis Supervisor: Assist. Prof. Abidin Murat GEYİK**

**Mayıs 2017,70 pages**

**Introduction :** Glial tumors constitute 1/3 of primer SSS tumors. GBM is the most endemic form of tumors and the most aggressive primary malignant tumor. In this research we aimed to work on level of mirna which targets PTEN in the tumor tissue with GBM and to determine whether mikorna exists in the tumor tissue or not.

**Method :** 26 patients ,who were operated in our clinic and were reported with glioblastome multiforme, were included in this research. As there were no control group, just the level of mirnas related to PTEN were researched in pathological tissues.

**Results :** In the histopathological examination of cases that have been operated in our clinic, 26GBM tumor has been determined.Ct values of miR-(106b-5p,17-5p,144-3p,19a-3p) in tumor tissue were found.

**Conclusion :** It was found whether microRNAs (106b-5p,17-5p,144-3p,19a-3p) targeting PTEN in GBM tumor tissue exist or not and the level was determined.

**Keywords:** Glioblastome multifome, miRNA, Phosphatase and tensin homolog (PTEN)



## V.KISALTMALAR

|               |                                       |
|---------------|---------------------------------------|
| <b>GBM</b>    | : Glioblastoma multiforme             |
| <b>MiRNA</b>  | : Mikro Ribo Nükleik Asit             |
| <b>PTEN</b>   | : Phosphatase and tensin homolog      |
| <b>IDH</b>    | : Isocitrate Dehydrogenase            |
| <b>EGFR</b>   | : Epidermal Growth Factor Receptor    |
| <b>CcDNA</b>  | : Complementary DNA                   |
| <b>RT</b>     | : Reverse Transkriptase               |
| <b>RT-PCR</b> | : Real time-Polymerase Chain Reaction |
| <b>Ct</b>     | : Threshold Cycle                     |
| <b>BOS</b>    | : Beyin omurilik sıvısı               |
| <b>BT</b>     | : Bilgisayarlı tomografi              |
| <b>CER</b>    | : Cerrahi                             |
| <b>EGFR</b>   | : Epidermal growth faktör reseptör    |
| <b>G</b>      | : Grade                               |
| <b>GSS</b>    | : Genel sağkalım süresi               |
| <b>MRG</b>    | : Magnetik rezonans inceleme          |
| <b>MRS</b>    | : Manyetik rezonans spektroskopi      |
| <b>PET</b>    | : Pozitron emisyon tomografi          |
| <b>RT</b>     | : Radyoterapi                         |
| <b>SSS</b>    | : Santral sinir sistemi               |
| <b>TMZ</b>    | : Temozolomid                         |
| <b>WHO</b>    | : World Health Organization           |

## VI.TABLO LİSTESİ

|                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1 IDH-wildtype ve IDH mutant glioblastomalarının temel özellikleri(27) ..... | 7  |
| Tablo 2 MSS tümörlerinin 2016 WHO'ya göre sınıflandırılması (27).....              | 13 |
| Tablo 3 MSS tümörlerinin 2016 WHO'ya göre sınıflandırılması (devam) (27).....      | 14 |
| Tablo 4 Seçilen MSS tümörlerinin 2016 MSS WHO'ya göre derecelendirilmesi(27).....  | 16 |
| Tablo 5 cDNA için bileşenler ve miktarları.....                                    | 48 |
| Tablo 6 qRT-PCR için kullanılan bileşenlerin oranları .....                        | 49 |
| Tablo 7 qRT-PCR Tepkime Koşulları .....                                            | 50 |
| Tablo 8 Patolojik dokulardaki miR-106-5p'nin Ct değerleri .....                    | 51 |
| Tablo 9 Patolojik dokulardaki miR-17-5p Ct değerleri .....                         | 52 |
| Tablo 10 Patolojik dokulardaki miR-19a-3p'nin Ct değerleri .....                   | 53 |
| Tablo 11 Patolojik dokulardaki miR-144-3p'nin Ct değerleri.....                    | 54 |

## VII.ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1 Difüz gliomaların histolojik ve genetik özelliklere dayalı olarak sınıflandırılması için basitleştirilmiş bir algoritma ..... | 8  |
| Şekil 2 Astrositik tümörlerde moleküler değişim (Riemenschneider ve arkadaşlarından değiştirilerek alınmıştır).....                   | 20 |
| Şekil 3 Epiteloid glioblastomalar (Ep-GBM) .....                                                                                      | 22 |
| Şekil 4 İlkel nöronal bileşenlere sahip glioblastomalar. ....                                                                         | 23 |
| Şekil 5 Selülaritede azalma, yoğun nekrozis, ve vasküler thrombozis ile birlikte nekroze fibrinoid vaskülopati ve ektazi. ....        | 25 |
| Şekil 6 Kelebek gliomu .....                                                                                                          | 27 |
| Şekil 7 Glioblastoma multiforme de hemorajik odakları ve sarı nekrotik alanlar içeren alacalı görünüm. ....                           | 28 |
| Şekil 8 15 yaşında erkekte WHO grade IV glioblastoma, Sagital MRI'da kontrast tutulumu .....                                          | 34 |
| Şekil 9 PTEN fonksiyonu .....                                                                                                         | 41 |
| Şekil 10 MikroRNA'ların oluşumu ve fonksiyonu. ....                                                                                   | 43 |
| Şekil 11 Ct değerinin belirlenmesi .....                                                                                              | 50 |

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Glial tümörler primer santral sinir sistemi tümörlerinin üçte birini oluşturur. Glioblastome multiforme glial tümörlerin en sık görülen formu olup santral sinir sisteminin en sık görülen ve en agresif olan primer malign tümörüdür.(1)

Primer beyin tümörlerinin %22,6-27'sini tüm gliomaların %50-60'ını ,tüm intrakranial tümörlerin %12-15'ini ve astrositik tümörlerin %50-60'ını oluşturmaktadır.(2,3,4) Kansere bağlı ölümlerde dördüncü sıradadır.(5) Çoğalan hücrelere besin ve oksijen desteğinin sağlandığı fizyolojik bir süreç olan anjiyogenez, GBM tümörlerinin gelişiminde, büyümesinde ve metastazında kritik bir rol oynar. Normal dokularda ve tümör dokularında proanjiyojenik faktörler aracılığıyla yeni kan damarı oluşumu, birçok sinyal yolağının aktivasyonunu gerektirir. GBM en yaygın tümör olmasına rağmen Avrupada ve Kuzey Amerikada 100.000 kişide 2 veya 3 kişi bu hastalığa yakalanmaktadır. (5) Her yaşta görülebilmekle beraber olgular sıklıkla 45-75 yaş arasındadır. Çocukluk yaşlarında ise nadir görülmektedir.(6,7) Erkeklerde, kadınlarla karşılaştırıldığında biraz daha fazla gözlenmektedir. Ortalama tanı yaşı 47 ile 61 arasında değişmektedir.(8)

GBM tanılı hastaların tedaviye rağmen ortalama sağkalım süresi 1-2 yıl arasında değişmektedir.(9) Glioblastomalar günümüzde moleküler temelde primer ve sekonder olarak iki altgruba ayrılmaktadır. Biyolojik ve genetik olarak farklı genetik alt yapıya sahiptirler.(10) Aynı zamanda GBM'de birçok genin epigenetik olarak inaktivasyonu saptanmıştır. Bu genler hücre siklusu gibi hücresel fonksiyonlarda, DNA tamiri ve genom bütünlüğünü sağlamada, tümörün invazyonu ve apoptozisde anahtar rolü olan genlerdir. Dünya Sağlık Örgütü ve St. Anne-Mayo sınıflamasına göre derece 4 olarak kabul edilmekte ve histolojik olarak; pleomorfik ve nekroz içermektedir.(6,8) Belirgin mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz esas tanısal işaretlerdir(2) Tedavi modalitelerindeki gelişmelere rağmen GBM tedavi sonuçlarında önemli bir değişiklik

olmamıştır. Bu nedenle malign gliomalarda RT'ye eklendiğinde faydalı olabilecek tedavi stratejileri geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir.(11)

Günümüzde GBM'li olgularda standart tedavi; maximum güvenli cerrahiye ek olarak Radyoterapi(RT) +Kemoterapi (KT)'dir (11) Sağkalım süresini uzatmak için farklı multimodaliter tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Yüksek doz RT, Adjuvan KT , radyoterapide altertanif fraksiyonasyon rejimleri, ağır partikül tedavisi, RT ile birlikte radyoduyarlaştırıcı kullanımı, intertisyel brakiterapi, radyocerrahi, sterotaktik fraksiyone RT, yoğunluk ayarlı RT (IMRT) geliştirilmeye çalışılan bazı tedavi şekillerindendir. (12) GBM' de temozolid kemoteropatik ajan olarak standart tedavide kullanılmaktadır. Bu gelişmelere rağmen KT'nin primer hastalığın adjuvan tedavisinde veya nüksten sonra kullanımı sınırlıdır. (13,14)

PTEN geni kromozom 10q23.3 bölgesinde yerleşmiş tümör baskılayıcı gendir.(89) Farklı kaynaklarda;MMAC1(mutated in multiple advanced cancers) ve TEP 1 (TGF-B regulated and epithelial cell-enriched phosphatase ) gibi farklı şekillerdede adlandırılmıştır. Bu nedenle PTEN/MMAC1 olarak bilinir ve hücrelerin farklılaşma ve sağkalımında etkilidir. (15) PTEN lokunun kaybı glioblastomlarda %80 dolayında bildirmesine rağmen PTEN mutasyonu %20-30 dolayında ve rapor edilmiştir. Ancak PTEN geni mutasyonu primer glioblastomda % 32, sekonder, glioblastomda % 4 dolayında bulunmuştur.(15,16,17,18,19) MikroRNA'lar, genom üzerinde protein kodlayan intron veya ekzon bölgeleri ve protein kodlamayan bölgelerdeki RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanan, fakat proteine translasyonu gerçekleşmeyen, fonksiyonel RNA molekülleridir. (20)

MikroRNA, fonksiyon olarak gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan, yaklaşık olarak 18-24 nükleotit uzunluğunda tek iplikçikli bir RNA molekül çeşididir. Olgun mikroRNA'lar hedef genlerin ekspresyonunu azaltarak protein sentezinin düzenlenmesine katılırlar. MikroRNA'lar kendi nükleotid dizilerine komplementer hedef genleri tanıma özelliğine sahiptir.(20) Hücreler anormal olarak çoğaldıklarında ve apoptoz fonksiyonlarını kaybettiklerinde kanserleşirler.MikroRNA'ların hücre

proliferasyonu ve apoptoz gibi birçok biyolojik süreçte etkili anahtar moleküller oldukları bugün bilinmektedir.(102)

Bu çalışmamızda GBM'li tümör dokusunda PTEN'i hedefleyen miRNA düzeylerine bakılıp, tümör dokusunda mikroRNA bulunup bulunmadığının saptanması amacımız oldu.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Etiyoloji

Santral sinir sistemi dokusu , glial hücreler astrositler oligodendrositler endotelial hücreler) ve mikroglia denilen,hücreleri kapsayan özel bir destek dokusu içine gömülü olan nöronlardan oluşur.(12)

Primer santral Sinir sistemi(SSS) tüm etiyolojisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Travma genetik faktörler çevre ve hormonal faktörler üzerinde önemle durulan faktörlerdir.( 21) Kanserojen madde içeren, özellikle Petro-kimya sanayi atıkları ,organik çözücüler, sentetik sünger yapımı, povinil klorid ile temas edenler manyetik alan içerisinde çalışanlar ve özellikler radyasyon alanlarda beyin tümörü görülme sıklığının arttığını belirten yayınlar mevcuttur.(22,23) Santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin herediter hastalıklarla birlikte (örn: nörofibromatozis tip1 ve 2. Li-fraumeni sendromu,familyal polipozis) görülmesi üzerine sitogenetik açıdan yapılan çalışmalarda elde edilen genetik bozukluklar, beyin tümörlerinin etiyolojisinde genetik faktörlerin rolü ortaya konmuştur.(24) Son yıllarda geniş olgu-kontrol serilerinde gerçekleştirilen tüm genomasosiasyon çalışmaları düşük penetrans gösteren genlerin belirlenmesini sağlamıştır.(25) Li Fraumeni sendromlu ailelerdeki gibi yüksek penetrans gösteren genlerin çoğunlukla P53 geni germ hücreleri mutasyonu olduğu ve sadece beyin tümörleri değil aynı zamanda meme, sarkom, lösemi gibi diğer pek çok kanser tipi gelişiminde de rol oynadığı belirlenmiştir. Lynch sendromunda , pek çok gene ilişkin, germ hücre mutasyonları saptanmıştır ki bu genler;özellikle Turcots sendromu bağlantılı gelişen gliomalarla ilişkilendirilmiş biallelik mutasyonları olan genlerdir. Nörofibromatoz Tip I ve II daha spesifik olarak primer beyin tümörleri ile ilişkilidir. Bu sendromlar aracılığıyla gliomaların germ hücre mutasyonları ile ilişkileri saptanmıştır. Ayrıca son 10 yıldır yapılan olgu serilerinde yapılan çalışmalar gliomalardaki familial birikimi ortaya koymuştur(26)

Genetik alt yapının ortaya konması hem karsinogenez sürecini anlamamıza yardımcı olurken aynı zamanda olguların tümör tiplerinin, prognoz ve tedaviye yönelik hassasiyetlerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.(5)

## **2.2 2016 WHO'ya göre Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri'nin Sınıflandırılması**

2016 öncesinde beyin tümörlerinin sınıflandırılması histogenez kavramına dayanıyordu.2014 yılında Uluslararası Nöropatoloji derneği'nin himayesinde Hollada'nın haarlem kentinde yapılan bir toplantıda, moleküler bulguların beyin tümörü teşhislerine nasıl entegre edileceğine dair klavuzlar oluşturulmuş ve 2007 MSS WHO sınıflamasının yeniden yapılanmasına sahne olmuştur. Güncel olan sınıflandırma (2016 CNS WHO) bu nedenle MSS tümör varlıklarının sınıflandırılmasına moleküler parametreler ekleyerek tamamen mikroskopi üzerine kurulu olan asırlık eski tanı ilkesinin dışına çıkmıştır. İlk kez,MSS tümörlerinin WHO sınıflandırması bir çok tümör varlığını tanımlamak için histolojiye ek olarak moleküler parametreler kullanıldı.(27)

Histoloji ve moleküler özellikler tarafından tanımlanan glioblastoma IDH-wildtype ve glioblastoma IDH mutantı gibi yeni sınıflar ortaya çıkmıştır. CNS tümör sınıflandırılması için “ entegre” fenotipik ve genotipik parametlerin kullanılması sınıflandırmaya objektiflik kazandırmıştır. Objektiflik daha iyi tanısal doğruluğun yanı sıra hasta yönetiminin geliştirilmesine , prognoz ve tedavi yanıtının daha doğru saptanmasına neden olacağı düşünülmektedir. İsimlendirmede CNS tümörü teşhisi, genetik özelliklerin ardından virgül ve sıfat olarak genetik özellikler içeren bir histopatolojik isimden oluşmalıdır. (Diffüzaströmitom, IDH mutant ve WNT ile aktive olan medullablastoma.) Genetik bir mutasyona sahip olmayan bir tümör için, vahşi tipli terim, resmi bir "vahşi tipli" varlık varsa kullanılabilir: Glioblastoma, IDH-wild type..Tanı amaçlı bir mutasyona sahip olmayan bir tümöre NOS ataması olarak belirtilmiştir. Spesifik bir genetik değişikliğin mevcut olduğu veya yok olduğu tümör varlığı için, moleküler karakteristik mevcutsa, "pozitif" terimleri kullanılabilir: Ependimoma, RELA füzyon pozitifliği.(27)



Bu yeni sınıflamada, diffüz gliomlar, WHO grade II ve grade III astrositik tümörler, grade II ve III oligodendrogliomlar, grade IV glioblastomalar ve çocukluk çağı diffüz gliomalarını içerir.(27)

### **2.2.1 Diffüz astrositom ve anaplastik astrositom**

DSÖ grade II diffüz astrositomlar ve WHO grade III anaplastik astrositomlar artık her biri IDH-mutant, IDH-wild type ve NOS kategorilerine ayrılmıştır. Sınıf II ve III tümörler için, IDH testi mevcutsa, büyük çoğunluk, IDH mutant kategorisine girer. IDH testi negatif ise IDH wildtype kategorisine girer. Diffüz astrositom, IDH-yabani tipinin nadir bir tanısı olduğu ve böyle vakaların gangliogliomalar gibi düşük dereceli lezyonların yanlış tanılarından kaçınmak için dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini bilmek önemlidir; Dahası, anaplastik astrositom, IDH-wild tipi, nadirdir ve bu tür tümörlerin çoğunda, IDH-wild type glioblastoma'nın karakteristik genetik bulguları bulunur. WHO sınıflamasından iki diffüz astrositom varyantı olan: protoplazmik astrositom ve fibriler astrositom silinmiştir.(27)

### **2.2.2 Glioblastomlar**

GBM IDH wildtype 55 yaşın üstündeki hastalarda görülür vakaların % 90'ını oluşturur GBM IDH-mutant önceden düşük dereceli diffüz gliom öyküsü olan sekonder glioblastoma denk gelir ve daha genç hastalarda ortaya çıkar vakaların yaklaşık% 10'una karşılık gelir. (27)

Sınıflamaya yeni bir glioblastom varyantı eklenmiştir: Eiteloid glioblastoma. IDH-wild type glioblastoma şemsiyesi altında dev hücreli glioblastoma ve gliosarkoma katılmaktadır. Eiteloid glioblastomalar bol eozinofilik sitoplazma, veziküler kromatin ve belirgin nükleoliler (çoğunlukla melanoma hücrelerine benzeyen) ve değişken rhabdoid hücreleri bulunan büyük eiteloid hücreler içerir. Çocuklar ve genç erişkinler için tipik olarak yüzeysel serebral veya diensefalik kitleler halinde görülen ve çoğu zaman bir BRAF V600E mutasyonu olan (immünohistokimyasal olarak saptanabilen) bir önyargı vardır.(28,29,30) Bir dizide, rhabdoid glioblastomalar INI1 ekspresyonunun

kaybına dayanarak benzer şekilde ortaya çıkan epitelioid karşılıklarıyla ayırt edilirler.(31) IDH-vahşi tip epitelioid glioblastomalar genellikle EGFR amplifikasyonu ve kromozom 10 kayıpları gibi konvensiyonel erişkin IDH-yabani tip glioblastomaların diğer moleküler özelliklerinden yoksundur; Bunun yerine, ODZ3'ün sıklıkla hemizygoz silinmesi söz konusudur. İlkel nöronal bileşeni olan glioblastom, glioblastomda bir model olarak eklendi. Daha önce literatürde PNET benzeri bileşene sahip glioblastom olarak adlandırılan bu model, genellikle nöronal farklılaşmayı gösteren ilkel hücreleri içeren iyi sınırlanmış nodüllere sahip herhangi bir derecedeki diffüz astrositomdan (veya nadir durumlarda oligodendroglioma) oluşur. Homer Wright rozetleri, sinaptofizin pozitifliği ve GFAP ekspresyonu kaybı ve bazen MYC veya MYCN amplifikasyonuna sahiptir.Bu tümörler kraniospinal sıvı yayılımı eğilimindedir (32)

**Tablo 1** IDH-wildtype ve IDH mutant glioblastomalarının temel özellikleri(27)

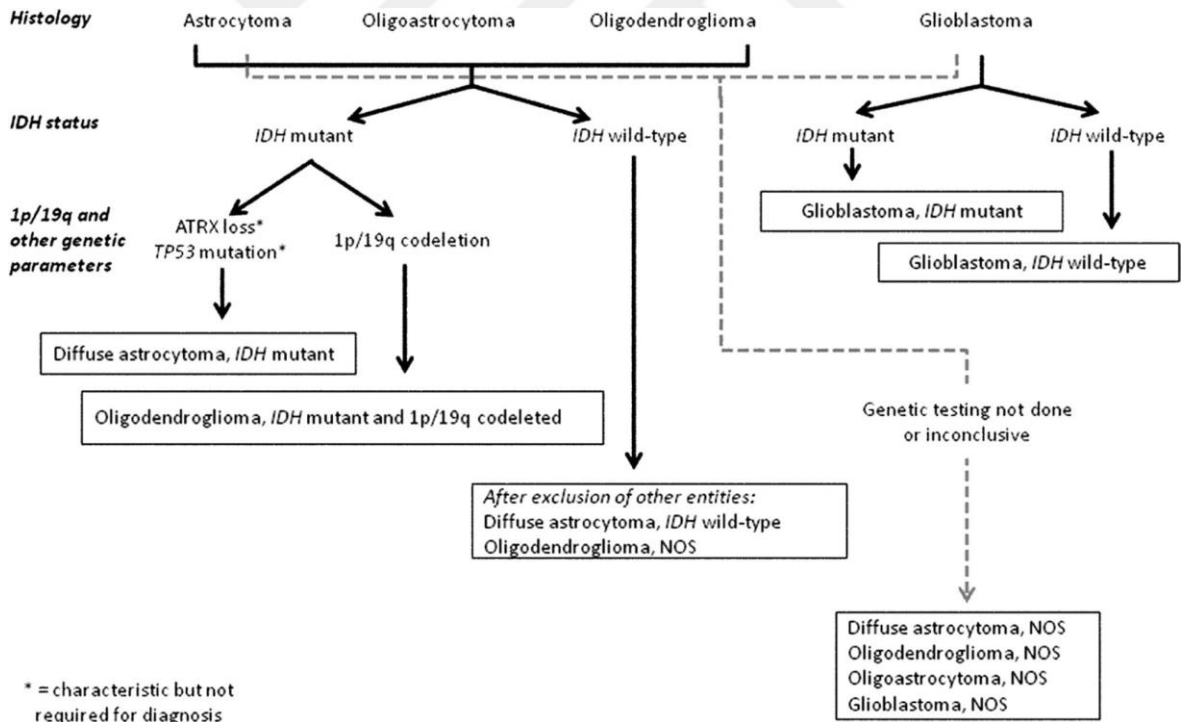
|                                       | IDH-wildtype glioblastoma          | IDH-mutant glioblastoma                       | References            |
|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|
| Synonym                               | Primary glioblastoma, IDH-wildtype | Secondary glioblastoma, IDH-mutant            | {1830}                |
| Precursor lesion                      | Not identifiable; develops de novo | Diffuse astrocytoma<br>Anaplastic astrocytoma | {1827}                |
| Proportion of glioblastomas           | ~90%                               | ~10%                                          | {1797}                |
| Median age at diagnosis               | ~62 years                          | ~44 years                                     | {214,1078,1797, 2103} |
| Male-to-female ratio                  | 1.42:1                             | 1.05:1                                        | {214,1417,1797}       |
| Mean length of clinical history       | 4 months                           | 15 months                                     | {1797}                |
| Median overall survival               |                                    |                                               |                       |
| Surgery + radiotherapy                | 9.9 months                         | 24 months                                     | {1797}                |
| Surgery + radiotherapy + chemotherapy | 15 months                          | 31 months                                     | {2810}                |
| Location                              | Supratentorial                     | Preferentially frontal                        | {1417}                |
| Necrosis                              | Extensive                          | Limited                                       | {1417}                |
| <i>TERT</i> promoter mutations        | 72%                                | 26%                                           | {1801,1830}           |
| <i>TP53</i> mutations                 | 27%                                | 81%                                           | {1797}                |
| <i>ATRX</i> mutations                 | Exceptional                        | 71%                                           | {1519}                |
| <i>EGFR</i> amplification             | 35%                                | Exceptional                                   | {1797}                |
| <i>PTEN</i> mutations                 | 24%                                | Exceptional                                   | {1797}                |

### 2.2.3.Oligodendrogliomlar

Oligodendroglioma ve ya anaplastik oligodendrogliom tanısı alması için IDH gen ailesi mutasyonu hem de 1p ve 19q (1p / 19q kodeletion) kombine tüm kol kayıplarının genetik olarak gösterilmesi lazım.(27)

### 2.2.4.Oligoastrositomalar

2016 CNS WHO'da oligoastrositom tanısı sınıflandırılmamıştır. Hem histolojik özellikler hem astrositik hem de oligodendroglial bileşen olduğunu düşündüren tüm tümörler genetik testler kullanılarak astrositom veya oligodendroglioma olarak sınıflandırılabilir.(33,34)



**Şekil 1** Difüz gliomaların histolojik ve genetik özelliklere dayalı olarak sınıflandırılması için basitleştirilmiş bir algoritma (2016 MSNS WHO ).WHO'nun izniyle, Gliomatosis cerebri 2016'dan silindi(27)

### **2.2.5.Pediatric diffüz gliomalar**

Geçmişte pediatric diffüz gliomlar, benzer histolojik görünüşe sahip pediatric ve erişkin gliomlar arasındaki davranış farklılıklarına rağmen, erişkin muadilleriyle gruplandırılmıştır. Pediatric diffüz gliomlarda belirgin altta yatan genetik anormalliklerle ilgili bilgiler, bazı varlıkların histolojik açıdan benzer yetişkinlerden ayrılmasına izin vermeye başlamıştır. (35,36,37) Birincisi çocuklarda (fakat bazen de yetişkinlerde) ortaya çıkan bir tümörün bir tanımı, histone H3 geni H3F3A'da K27M mutasyonları veya daha az yaygın olarak ilgili HIST1H3B geninde diffüz büyüme paterni ve orta hat pozisyonu ile karakterizedir (örn. Talamus, beyin sapı ve omurilik) (38,39). Bu yeni tanımlanmış varlık, difüz orta hat glioma, H3 K27M mutant olarak adlandırılır ve daha önce diffüz intrinsic pontin glioma (DIPG) olarak adlandırılan tümörleri içerir.(27)

### **2.2.6.Diğer astrositomlar**

Geçmişteki anaplastik özelliklere sahip pleomorfik ksantoastrositomun tanımlayıcı başlığı yerine, 2016 MSS WHO'ya anaplastik pleomorfik ksantoastrositom, ayrı bir varlık olarak eklendi.(27)

### **2.2.7.Ependimomalar**

Genetik olarak tanımlanmış bir ependimoma alt tipi kabul edilmiştir: Ependimoma, RELA füzyon pozitif (40,41). Bu varyant çocuklarda supratentorial tümörlerin çoğunu oluşturur. Selüler ependimom sınıflandırmadan çıkarılmıştır. Çünkü standart ependimoma ile yaygın şekilde örtüştüğü düşünülmüştür.(27)

### **2.2.8.Nöronal ve nöronal-gliyal tümörler**

Yeni tanınmış bir sınıf olan diffüz leptomeningeal gliyonöronal tümör, literatürde çeşitli benzer terimlerle, belki de en yaygın olarak çocukluk çağı yaygın oligodendrogliyal leptomeningeal tümör olarak bilinen bir varlıktır (27,42).

Bu tümörler, yaygın olarak omurilikte görülebilecek parenkimal bir bileşen (çoğunlukla çocuklarda ve adolesanlarda) bulunan veya olmayan diffüz leptomeningeal hastalık ile kendini gösterir ve histolojik olarak oligodendroglioma anımsatan monomorfik berrak hücreli glial morfoloji gösterirler. Genellikle OLIG2 ve S-100'e ek olarak sinaptofizin ekspresyonu ile (42). Olguların bir alt kümesinde ek bir nöronal bileşen tespit edilebilir. Lezyonlar genellikle tek başına veya bazen 19q ile kombine edilen kromozom kolu 1p'nin silinmesinin yanı sıra BRAF füzyonlarını barındırır (43). Bununla birlikte, IDH mutasyonu yoktur. Prognoz değişken olup, tümörler nispeten yavaş büyüme gösterirken sekonder hidrocefali nedeniyle önemli morbidite gösterirler. (27)

### **2.2.9. Medulloblastomlar**

Medulloblastomanın dört genetik (moleküler) grubunun bulunduğu kabul edilen medulloblastoma histolojik varyantları vardır: WNT Aktive edilmiş, SHH-aktive edilmiş ve sayısal olarak "grup 3" ve "grup 4" (44) belirlenmiştir. Bu histolojik ve genetik varyantların bazıları çarpıcı prognostik ve terapötik farklılıklar ile ilişkilidir. Sınıflandırma, "genetik olarak tanımlanmış" ve "histolojik olarak tanımlanmış" varyantları listeler. (27)

### **2.2.10. Diğer embriyonel tümörler**

Medulloblastoma dışındaki embriyonel tümörler, primer nöroektodermal tümör terimi veya PNET'in tanısal sözlükten çıkarılmasıyla sınıflandırmalarında da önemli değişiklikler geçirdi. Yeniden sınıflandırmanın büyük kısmı, bu nadir tümörlerin çoğunun, kromozom 19 üzerinde C19MC bölgesinin amplifikasyonunu gösterdiği (19q13.42) tanımaya dayanmaktadır (27).

### **2.2.11. Sinir kılıfı tümörleri**

Kraniyal ve paraspinal sinir kılıfı tümörlerinin sınıflandırılması, 2007 CNS WHO'nunkine benzer, ancak birkaç değişiklik yapılmıştır. Melanotik schwannoma 'nın

hem klinik olarak (örn. Önemli bir alt grupta habis davranış) hem de genetik olarak (örn., Carney Complex ve PRKAR1A geni ile ilişkisi) klasik schwannoma 'dan farklı olduğu için, artık varyant olarak değil, ayrı bir tümör olarak sınıflandırılır. Hibrid sinir kılıfı tümörleri, giderek çeşitli kombinasyonlarda tanınmaktadır; çünkü 2016 MSS WHO'suna dahil edilmiştir; Bu geniş kategori, bir ayrı alt tipten ziyade bir grup tümörü temsil edebilmesine rağmen, bir varlık olarak ayrılmıştır. Son olarak, 2016 CNS WHO, iki alt tip malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPNST) belirtir:(epiteliyoid MPNST ve MPNST perineurial) (27)

#### **2.2.12.Menenjiomalar**

2016 sınıflamasında, beyin invazyonu, atipik meningiom, DSÖ II evresi teşhisinde tek başına yeterli olan histolojik kriter olarak, 4 veya daha fazla mitoz sayımına ek olarak katılır.(27)

#### **2.2.13.Soliterfibröz Tümör /hemanjioperisitoma**

Soliter fibröz tümör / hemanjioperistom 3 evreye ayrılmıştır. Evre I Kollajenöz, nispeten düşük sellülarite, daha önce tek fibröz tümör olarak teşhis edilen işçi hücre lezyonudur; evre II Genelde selenyum operisitoma olarak CNS'de daha önce teşhis edilen tombul hücreler ve "sapkın" damar sistemi ile daha hücresel, daha az kolajenöz tümöre karşılık gelen evredir. Evre III en sık, geçmişte anaplastik hemanjioperisitoma olarak adlandırılan ve 10 alan da alan başına 5 veya daha fazla mitoz tespit edilen hastalığa karşılık gelir (27).

#### **2.2.14.Lenfomalar ve histiyositik tümörler**

Son on yılda sistemik lenfomaların ve histiyositik tümörlerin sınıflandırılmasında meydana gelen değişiklikler göz önüne alındığında, 2016 CNS WHO, bu kategorileri ilgili Hematopoietik / Lenfoid WHO sınıflamasına paralel olarak genişletmiştir.(27)

### **2.3.Sınıflandırma**

2016 güncellemesi, 2007 CNS WHO ‘dan çok sayıda farklılıklar içeriyor. Başlıca yaklaşımlar ve değişiklikler tablo 2 ve 3’de özetlenmektedir (27).



**Tablo 2** MSS tümörlerinin 2016 WHO'ya göre sınıflandırılması (27)

## WHO classification of tumours of the central nervous system

|                                                               |         |                                                                |         |
|---------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours</b>        |         | <b>Neuronal and mixed neuronal-glial tumours</b>               |         |
| Diffuse astrocytoma, IDH-mutant                               | 9400/3  | Dysembryoplastic neuroepithelial tumour                        | 9413/0  |
| Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant                          | 9411/3  | Gangliocytoma                                                  | 9492/0  |
| <i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>                      | 9400/3  | Ganglioglioma                                                  | 9505/1  |
| Diffuse astrocytoma, NOS                                      | 9400/3  | Anaplastic ganglioglioma                                       | 9505/3  |
|                                                               |         | Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease) | 9493/0  |
| Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant                            | 9401/3  | Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma           | 9412/1  |
| <i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>                   | 9401/3  | Papillary glioneuronal tumour                                  | 9509/1  |
| Anaplastic astrocytoma, NOS                                   | 9401/3  | Rosette-forming glioneuronal tumour                            | 9509/1  |
|                                                               |         | <i>Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour</i>              |         |
| Glioblastoma, IDH-wildtype                                    | 9440/3  | Central neurocytoma                                            | 9506/1  |
| Giant cell glioblastoma                                       | 9441/3  | Extraventricular neurocytoma                                   | 9506/1  |
| Gliosarcoma                                                   | 9442/3  | Cerebellar liponeurocytoma                                     | 9506/1  |
| <i>Epithelioid glioblastoma</i>                               | 9440/3  | Paraganglioma                                                  | 8693/1  |
| Glioblastoma, IDH-mutant                                      | 9445/3* |                                                                |         |
| Glioblastoma, NOS                                             | 9440/3  |                                                                |         |
|                                                               |         | <b>Tumours of the pineal region</b>                            |         |
| Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant                        | 9385/3* | Pineocytoma                                                    | 9361/1  |
|                                                               |         | Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation      | 9362/3  |
| Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted            | 9450/3  | Pineoblastoma                                                  | 9362/3  |
| Oligodendroglioma, NOS                                        | 9450/3  | Papillary tumour of the pineal region                          | 9395/3  |
|                                                               |         | <b>Embryonal tumours</b>                                       |         |
| Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted | 9451/3  | Medulloblastomas, genetically defined                          |         |
| <i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>                      | 9451/3  | Medulloblastoma, WNT-activated                                 | 9475/3* |
|                                                               |         | Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant                 | 9476/3* |
| <i>Oligoastrocytoma, NOS</i>                                  | 9382/3  | Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype               | 9471/3  |
| <i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>                       | 9382/3  | Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH                               | 9477/3* |
|                                                               |         | <i>Medulloblastoma, group 3</i>                                |         |
| <b>Other astrocytic tumours</b>                               |         | <i>Medulloblastoma, group 4</i>                                |         |
| Pilocytic astrocytoma                                         | 9421/1  | Medulloblastomas, histologically defined                       |         |
| Piloxyoid astrocytoma                                         | 9425/3  | Medulloblastoma, classic                                       | 9470/3  |
| Subependymal giant cell astrocytoma                           | 9384/1  | Medulloblastoma, desmoplastic/nodular                          | 9471/3  |
| Pleomorphic xanthoastrocytoma                                 | 9424/3  | Medulloblastoma with extensive nodularity                      | 9471/3  |
| Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma                      | 9424/3  | Medulloblastoma, large cell / anaplastic                       | 9474/3  |
|                                                               |         | Medulloblastoma, NOS                                           | 9470/3  |
| <b>Ependymal tumours</b>                                      |         | Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered     | 9478/3* |
| Subependymoma                                                 | 9383/1  | <i>Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS</i>        | 9478/3  |
| Myxopapillary ependymoma                                      | 9394/1  | Medulloepithelioma                                             | 9501/3  |
| Ependymoma                                                    | 9391/3  | CNS neuroblastoma                                              | 9500/3  |
| Papillary ependymoma                                          | 9393/3  | CNS ganglioneuroblastoma                                       | 9490/3  |
| Clear cell ependymoma                                         | 9391/3  | CNS embryonal tumour, NOS                                      | 9473/3  |
| Tanycytic ependymoma                                          | 9391/3  | Atypical teratoid/rhabdoid tumour                              | 9508/3  |
| Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive                       | 9396/3* | <i>CNS embryonal tumour with rhabdoid features</i>             | 9508/3  |
| Anaplastic ependymoma                                         | 9392/3  |                                                                |         |
|                                                               |         | <b>Tumours of the cranial and paraspinal nerves</b>            |         |
| <b>Other gliomas</b>                                          |         | Schwannoma                                                     | 9560/0  |
| Chordoid glioma of the third ventricle                        | 9444/1  | Cellular schwannoma                                            | 9560/0  |
| Angiocentric glioma                                           | 9431/1  | Plexiform schwannoma                                           | 9560/0  |
| Astroblastoma                                                 | 9430/3  |                                                                |         |
| <b>Choroid plexus tumours</b>                                 |         |                                                                |         |
| Choroid plexus papilloma                                      | 9390/0  |                                                                |         |
| Atypical choroid plexus papilloma                             | 9390/1  |                                                                |         |
| Choroid plexus carcinoma                                      | 9390/3  |                                                                |         |



**Tablo 3** MSS tümörlerinin 2016 WHO'ya göre sınıflandırılması (devam) (27)

|                                                 |        |                                                                              |        |
|-------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Melanotic schwannoma                            | 9560/1 | Osteochondroma                                                               | 9210/0 |
| Neurofibroma                                    | 9540/0 | Osteosarcoma                                                                 | 9180/3 |
| Atypical neurofibroma                           | 9540/0 |                                                                              |        |
| Plexiform neurofibroma                          | 9550/0 | <b>Melanocytic tumours</b>                                                   |        |
| Perineurioma                                    | 9571/0 | Meningeal melanocytosis                                                      | 8728/0 |
| Hybrid nerve sheath tumours                     |        | Meningeal melanocytoma                                                       | 8728/1 |
| Malignant peripheral nerve sheath tumour        | 9540/3 | Meningeal melanoma                                                           | 8720/3 |
| Epithelioid MPNST                               | 9540/3 | Meningeal melanomatosis                                                      | 8728/3 |
| MPNST with perineurial differentiation          | 9540/3 |                                                                              |        |
| <b>Meningiomas</b>                              |        | <b>Lymphomas</b>                                                             |        |
| Meningioma                                      | 9530/0 | Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS                                     | 9680/3 |
| Meningothelial meningioma                       | 9531/0 | Immunodeficiency-associated CNS lymphomas                                    |        |
| Fibrous meningioma                              | 9532/0 | AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma                                   |        |
| Transitional meningioma                         | 9537/0 | EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS                              |        |
| Psammomatous meningioma                         | 9533/0 | Lymphomatoid granulomatosis                                                  | 9766/1 |
| Angiomatous meningioma                          | 9534/0 | Intravascular large B-cell lymphoma                                          | 9712/3 |
| Microcystic meningioma                          | 9530/0 | Low-grade B-cell lymphomas of the CNS                                        |        |
| Secretory meningioma                            | 9530/0 | T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS                                    |        |
| Lymphoplasmacyte-rich meningioma                | 9530/0 | Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive                                 | 9714/3 |
| Metaplastic meningioma                          | 9530/0 | Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative                                 | 9702/3 |
| Chordoid meningioma                             | 9538/1 | MALT lymphoma of the dura                                                    | 9699/3 |
| Clear cell meningioma                           | 9538/1 |                                                                              |        |
| Atypical meningioma                             | 9539/1 | <b>Histiocytic tumours</b>                                                   |        |
| Papillary meningioma                            | 9538/3 | Langerhans cell histiocytosis                                                | 9751/3 |
| Rhabdoid meningioma                             | 9538/3 | Erdheim-Chester disease                                                      | 9750/1 |
| Anaplastic (malignant) meningioma               | 9530/3 | Rosai-Dorfman disease                                                        |        |
|                                                 |        | Juvenile xanthogranuloma                                                     |        |
|                                                 |        | Histiocytic sarcoma                                                          | 9755/3 |
| <b>Mesenchymal, non-meningothelial tumours</b>  |        | <b>Germ cell tumours</b>                                                     |        |
| Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma** |        | Germinoma                                                                    | 9064/3 |
| Grade 1                                         | 8815/0 | Embryonal carcinoma                                                          | 9070/3 |
| Grade 2                                         | 8815/1 | Yolk sac tumour                                                              | 9071/3 |
| Grade 3                                         | 8815/3 | Choriocarcinoma                                                              | 9100/3 |
| Haemangioblastoma                               | 9161/1 | Teratoma                                                                     | 9080/1 |
| Haemangioma                                     | 9120/0 | Mature teratoma                                                              | 9080/0 |
| Epithelioid haemangioendothelioma               | 9133/3 | Immature teratoma                                                            | 9080/3 |
| Angiosarcoma                                    | 9120/3 | Teratoma with malignant transformation                                       | 9084/3 |
| Kaposi sarcoma                                  | 9140/3 | Mixed germ cell tumour                                                       | 9085/3 |
| Ewing sarcoma / PNET                            | 9364/3 |                                                                              |        |
| Lipoma                                          | 8850/0 | <b>Tumours of the sellar region</b>                                          |        |
| Angiolipoma                                     | 8861/0 | Craniopharyngioma                                                            | 9350/1 |
| Hibernoma                                       | 8880/0 | Adamantinomatous craniopharyngioma                                           | 9351/1 |
| Liposarcoma                                     | 8850/3 | Papillary craniopharyngioma                                                  | 9352/1 |
| Desmoid-type fibromatosis                       | 8821/1 | Granular cell tumour of the sellar region                                    | 9582/0 |
| Myofibroblastoma                                | 8825/0 | Pituicytoma                                                                  | 9432/1 |
| Inflammatory myofibroblastic tumour             | 8825/1 | Spindle cell oncocyoma                                                       | 8290/0 |
| Benign fibrous histiocytoma                     | 8830/0 |                                                                              |        |
| Fibrosarcoma                                    | 8810/3 | <b>Metastatic tumours</b>                                                    |        |
| Undifferentiated pleomorphic sarcoma /          |        | The morphology codes are from the International Classification of Diseases   |        |
| malignant fibrous histiocytoma                  | 8802/3 | for Oncology (ICD-O) (742A). Behaviour is coded /0 for benign tumours;       |        |
| Leiomyoma                                       | 8890/0 | /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in  |        |
| Leiomyosarcoma                                  | 8890/3 | situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours.  |        |
| Rhabdomyoma                                     | 8900/0 | The classification is modified from the previous WHO classification, taking  |        |
| Rhabdomyosarcoma                                | 8900/3 | into account changes in our understanding of these lesions.                  |        |
| Chondroma                                       | 9220/0 | *These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.          |        |
| Chondrosarcoma                                  | 9220/3 | <i>Italics:</i> Provisional tumour entities. **Grading according to the 2013 |        |
| Osteoma                                         | 9180/0 | WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.                       |        |

## 2.4.Gradelendirme

Grade klasifikasyonu, prognostik belirleyici olması nedeniyle önemlidir (45).

St.Anne-Mayo (1988)

\*Nükleer atipi

\*Mitoz

\*Endotel proliferasyonu

\*Nekroz

Bu şemaya göre sayılan histolojik değişkenlerden ;

Hiçbiri yoksa

Grade I

1 değişken varsa

Grade II (genellikle nükleer atipi)

2 değişken varsa

Grade III (genellikle nükleer atipi ve mitoz)

3 veya 4 değişken varsa

Grade IV

**Tablo 4** Seçilen MSS tümörlerinin 2016 MSS WHO’ya göre derecelendirilmesi(27)

| WHO grades of select CNS tumours                              |           |                                                            |               |
|---------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours</b>        |           |                                                            |               |
| Diffuse astrocytoma, IDH-mutant                               | II        | Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma       | I             |
| Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant                            | III       | Papillary glioneuronal tumour                              | I             |
| Glioblastoma, IDH-wildtype                                    | IV        | Rosette-forming glioneuronal tumour                        | I             |
| Glioblastoma, IDH-mutant                                      | IV        | Central neurocytoma                                        | II            |
| Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant                        | IV        | Extraventricular neurocytoma                               | II            |
| Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted            | II        | Cerebellar liponeurocytoma                                 | II            |
| Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted | III       |                                                            |               |
| <b>Other astrocytic tumours</b>                               |           | <b>Tumours of the pineal region</b>                        |               |
| Pilocytic astrocytoma                                         | I         | Pineocytoma                                                | I             |
| Subependymal giant cell astrocytoma                           | I         | Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation  | II or III     |
| Pleomorphic xanthoastrocytoma                                 | II        | Pineoblastoma                                              | IV            |
| Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma                      | III       | Papillary tumour of the pineal region                      | II or III     |
| <b>Ependymal tumours</b>                                      |           | <b>Embryonal tumours</b>                                   |               |
| Subependymoma                                                 | I         | Medulloblastoma (all subtypes)                             | IV            |
| Myxopapillary ependymoma                                      | I         | Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered | IV            |
| Ependymoma                                                    | II        | Medulloepithelioma                                         | IV            |
| Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive                       | II or III | CNS embryonal tumour, NOS                                  | IV            |
| Anaplastic ependymoma                                         | III       | Atypical teratoid/rhabdoid tumour                          | IV            |
| <b>Other gliomas</b>                                          |           | CNS embryonal tumour with rhabdoid features                | IV            |
| Angiocentric glioma                                           | I         |                                                            |               |
| Chordoid glioma of third ventricle                            | II        | <b>Tumours of the cranial and paraspinal nerves</b>        |               |
| <b>Choroid plexus tumours</b>                                 |           | Schwannoma                                                 | I             |
| Choroid plexus papilloma                                      | I         | Neurofibroma                                               | I             |
| Atypical choroid plexus papilloma                             | II        | Perineurioma                                               | I             |
| Choroid plexus carcinoma                                      | III       | Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)           | II, III or IV |
| <b>Neuronal and mixed neuronal-glial tumours</b>              |           | <b>Meningiomas</b>                                         |               |
| Dysembryoplastic neuroepithelial tumour                       | I         | Meningioma                                                 | I             |
| Gangliocytoma                                                 | I         | Atypical meningioma                                        | II            |
| Ganglioglioma                                                 | I         | Anaplastic (malignant) meningioma                          | III           |
| Anaplastic ganglioglioma                                      | III       | <b>Mesenchymal, non-meningothelial tumours</b>             |               |
| Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)     | I         | Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma              | I, II or III  |
|                                                               |           | Haemangioblastoma                                          | I             |
|                                                               |           | <b>Tumours of the sellar region</b>                        |               |
|                                                               |           | Cranioopharyngioma                                         | I             |
|                                                               |           | Granular cell tumour                                       | I             |
|                                                               |           | Pituitaryoma                                               | I             |
|                                                               |           | Spindle cell oncocytoma                                    | I             |

## **2.5.Glioblastome Multiformede Histopatogenezi**

GBM olgun astrositlerin veya astroglial progeniter hücrelerin neoplastik transformasyonudur. Glioblastomalar günümüzde moleküler temelde primer ve sekonder olarak iki alt gruba ayrılmaktadır.(10) Primer ve sekonder glioblastoma terimi ilk kez 1940 yılında kullanılmış ve bu ayrımı ilk olarak Alman nöropatolojist Hans-Joachim Scherer yapmıştır.(46) Primer ve sekonder glioblastoma farklı hastalık alt tiplerini oluşturmaktadır. Dolayısı ile kişiler farklı yaşlarda etkilenmekte ve farklı genetik yollarla oluşmaktadır.(46) Popülasyon seviyesinde primer glioblastoma erkeklerde daha sık gelişirken , sekonder glioblastoma ise dişilerde daha sıktır.. Primer ve sekonder GBM dokuları arasında klinik ve sitogenetik farklılıklar vardır. Primer ve sekonder GBM , morfolojik olarak ayırt edilemezler ve her ikisi de kötü prognoza sahiptirler(112)

Primer GBM:.

- Olguların majör grubunu (>%90) primer glioblastoma oluşturmaktadır.(46)
- Malign prekürsör lezyonlara göre klinik ve histolojik belirtileri bulunmamaktadır.(46)
- Tek basamak transformasyon önerilmemiştir ve diğer neoplazmlar gibi birçok genetik anomali kazanımı sonucu oluşmaktadır.(5)
- Genellikle yaşlı kişilerde (60 yaş) gözlenen ve ilk histopatolojik incelemede glioblastoma tanısı konulan tümörlerdir.(5)
- Hızlı geliştikleri için ilk 3 ay içinde klinik belirti vermektedir (10) ve ortalama sağ kalım süresi 4,7 ay olarak bildirilmektedir.(5)
- Hızlı ve De nova olarak gelişir.(46)

- P 53 geninde mutasyon veya delesyon insidanı düşüktür.(46,47)
- 10q kaybı, EGFR amplifikasyonu (%36), P16<sup>INK4A</sup> delesyonu (%31) ve PTEN mutasyonu (%25) ile karakterize edilmektedirler.

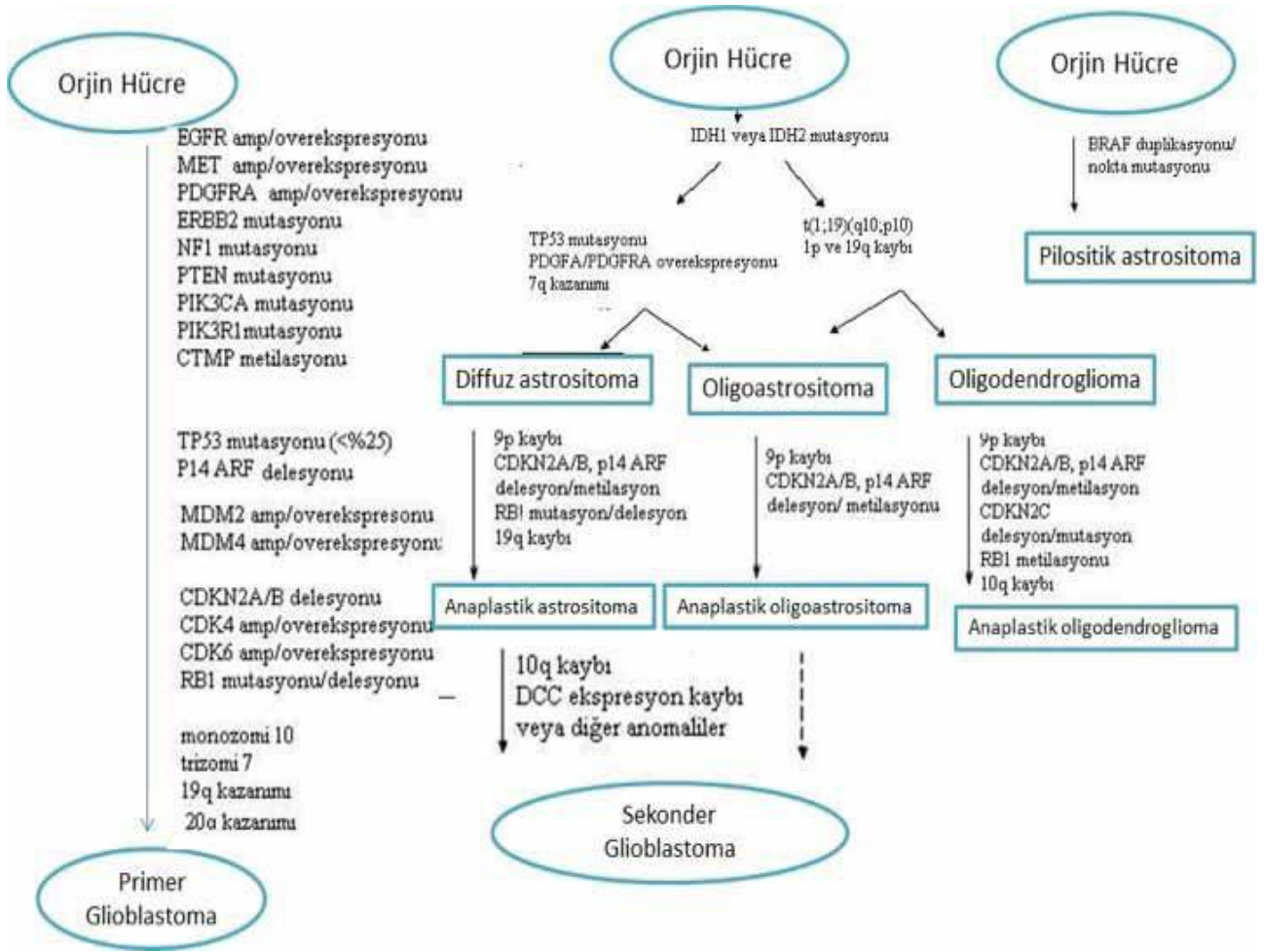
#### Genellikle:

- Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), siklin bağımlı kinaz inhibitörü (CDKN2A) genlerindeki mutasyonlar.(5)
- Kromozom 7'de epidermal growth faktör reseptör ( EGFR ) sentezi artar.
- Kromozom 10q23'te heterozigosite kaybı en sık saptanan genetik değişikliklerdir. (5)
- MDM2 proteinin aşırı ekspresyonu, primer GBM 'lerin % 50'sinden fazlasında görülmektedir.
- Kromozom 10q23'te meydana gelen heterozigosite kaybı (LOH) olgularının %60-80'inde meydana gelmekte ve bu bölgede bir tümör baskılayıcı gen olan fosfat ve tensin homolog (PTEN) geni bulunmaktadır.(48)
- Kromozom 10q'de tümör süpressör geni olan PTEN/MMAC 1 geninde mutasyon olur.(49,50)
- Homozigot P16<sup>INK4</sup> delesyonu primer GBM'de sekonder GBM'e göre daha sık bulunmaktadır.(5)

#### Sekonder:

- Sekonder glioblastoma, düşük grade diffüz astrositoma veya anaplastik astrositomadan yavaş progresyonla gelişmektedir .

- Düşük dereceli astrositomların GBM'e dönüşmesi için geçmesi gereken süre ortalama 4-5 yıldır.(48)
- Sekonder GBM'in görülme yaşı 30-40'lı yaşlardır.(10)
- Olguların ortalama sağ kalım süresi 7-8 aydır.(5)
- Sekonder glioblastoma tanısı klinik veya histolojik bulgu gerektirmektedir.(5)
- Uzun inkübasyonu indüklemeye vardır.(49)
- Genetik temelde, TP53 mutasyonuna sıklıkla rastlanmakta ve bu anomali %65 oranında erken dönemde saptanabilmektedir.(5)
- Sekonder GBM'de platelet kökenli büyüme faktörü reseptörü A (PDGFRA), PDGFRA ligandı ve tümör baskılayıcı protein 53 (TP53) genlerinde çeşitli genetik değişiklikler bulunmaktadır.
- Ayrıca, p16<sup>INK4A</sup>, pRB1 genlerinde mutasyonlar, siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK) ve murine double minute 2 (MDM2) genlerinin amplifikasyonu, (4,47)
- Kromozom 10 delesyonları sekonder GBM'de saptanmış genetik değişikliklerdir TP53 yolağı sekonder glioblastomanın gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır.(4,47)
- Düşük gradeli ve anaplastik fibriler astrositomlarda olduğu gibi.



**Şekil 2** Astrositik tümörlerde moleküler değişim (Riemenschneider ve arkadaşlarından değiştirilerek alınmıştır) (5)

## **2.6 GBM’de histopatoloji :**

Beyin sapı gliomları haricindeki tüm gliomlar için tedavi öncesi histopatolojik tanı için gerekli olan doku cerrahi rezeksiyon veya biyopsi ile elde edilebilir. Tedavi ve prognoz gliomun subtipi ve gradına göre değişkenlik gösterdiğinden histopatolojik tanı önemlidir. Temel olarak GBM histopatolojik olarak nükleer atipi, mitotik aktivite, vasküler proliferasyon ve nekroz gösterebilir. Ayrıca Yüksek selülarite mevcuttur.(51,52,53) GBM anaplastik astrositomadan sıklıkla belirgin nükleuslu tümör hücrelerinin yoğun bir kümesi tarafından çevrelenmiş nekroz sahalarının varlığı ile ayrılır. Bu şekilde nekrotik sahalar çevresinde nükleusların dizilmesi, nükleer psödopalizasyon olarak tanımlar. (54)

GBM’de hücre morfolojisi ve doku yapılanmasındaki ileri derecede değişkenlik Hemotoxylin-Eosin gibi rutin boyalarda ışık mikroskopisinde gözlenir. Pembe sitoplazma adeta ayakçıklar gibi multiple fibriler uzantılar içerir. (54)

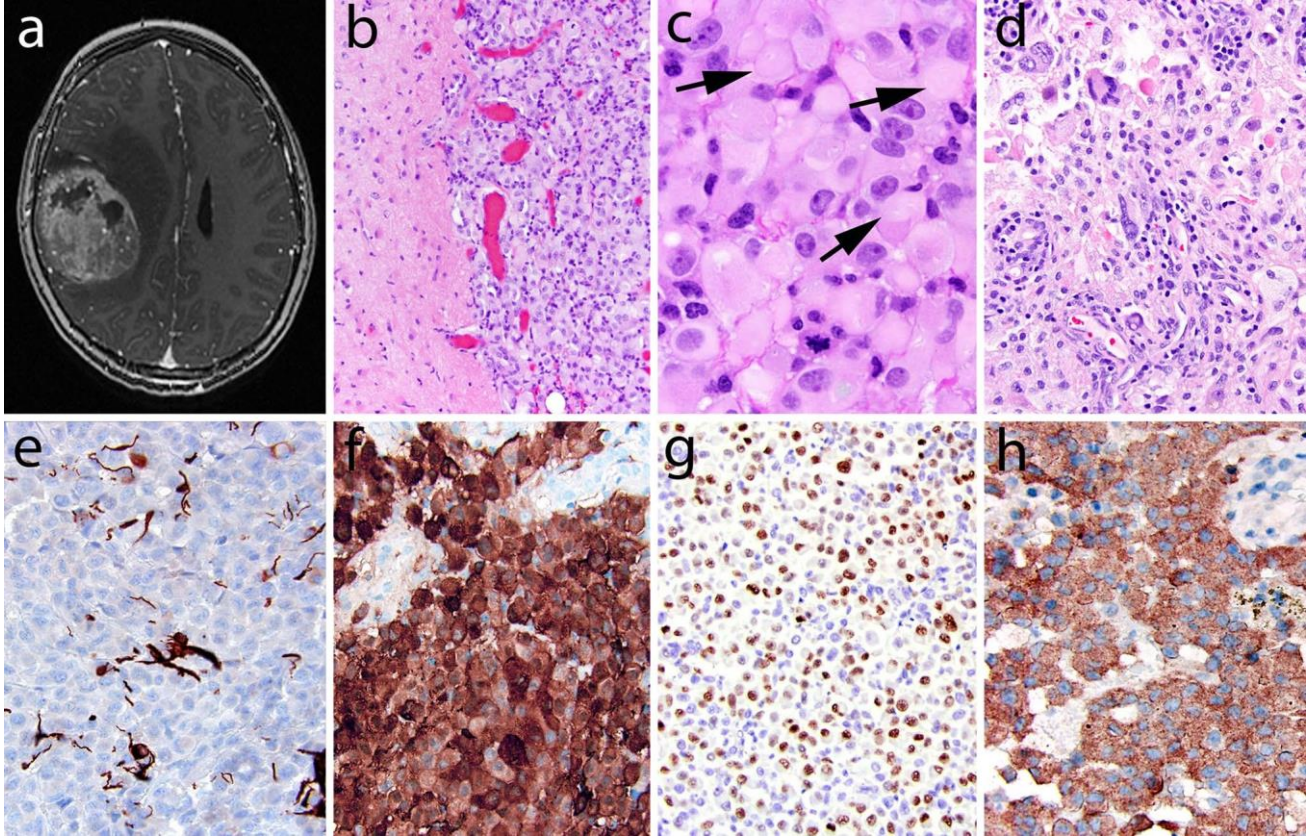
Garip multinükleuslu dev tümör hücreleri izlenebilir.(55)

Hücrelerde hiperkromatik farklı büyüklüklerde nükleuslar izlenir.

Sık rekürrens görülür.

Astrositik özelliklerden yoksun küçük anaplastik yapıdadır EGFR amplifikasyonu ile ilişkili olduğu görülebilir.(56)

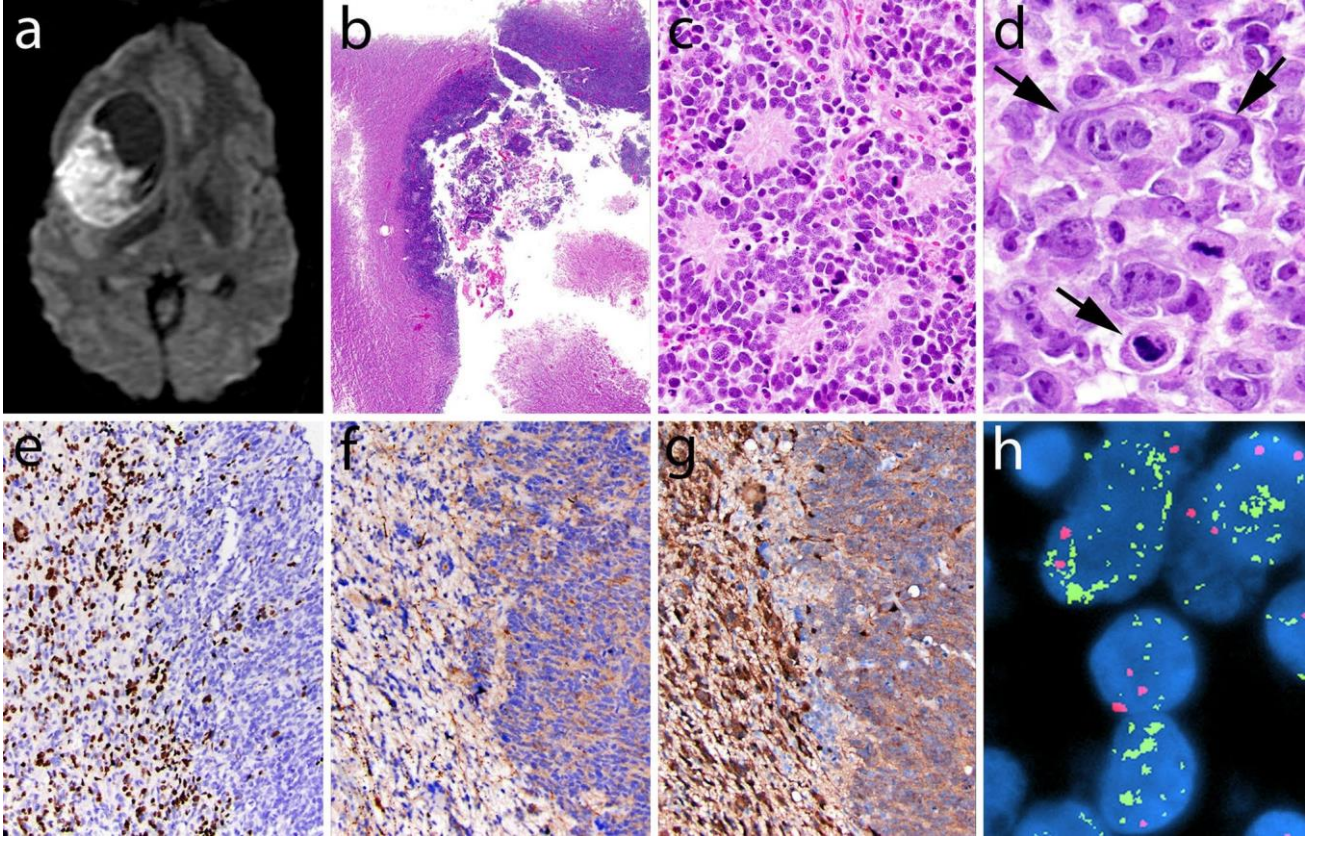




**Şekil 3** Epiteloid glioblastomalar (Ep-GBM). Nörogörüntüleme özellikleri spesifik olmasa da, birçok olgu kontrast sonrası T1 ağırlıklı MR görüntüsünde görüldüğü gibi (a) yüzeysel bir lokalizasyon ve keskin sınır belirtir. Histolojik olarak Ep-GBM, bitişik beyinde genellikle metastaza işaret eden ayrı bir sınır da gösterebilir (b). Bu mimiklik, bol miktarda eozinofilik sitoplazma, vezikül çekirdeği ve büyük melanoma benzeri nükleolide sahip büyük epiteloid hücreler içeren tümör sitolojisi ile komplike olur (c). Nadiren de olsa, tümör hücrelerinin bir alt kümesi eklemesiz çekirdekleri ve rabdoid neoplazmalarla örtüşen paranükleer inklüzyonları gösterir (oklar). (27)

Bazı Ep-GBM'ler daha düşük dereceli bir prekürsörün özelliklerini göstermektedir. Bitişik dokuda; Bu örnekte, mitoz aktivitesine rağmen çok tuhaf dev hücreler, çok sayıda eozinofilik granüler vücut ve ksantomatöz görünen vakuolizat astrositler de dahil olmak üzere pleomorfik ksantoastrositomun fokal kanıtı vardı (d). GFAP ifadesi genellikle sınırlıdır (e) ve tamamen eksik olabilir. Buna karşılık, S100 proteini güçlü şekilde eksprese edilir (f), oysa diğer melanom belirteçleri tipik olarak negatiftir (gösterilmez). OLIG2 gibi diğer glial belirteçleri de pozitif (g) olabilir, ancak birçokları bu proteinden de yoksundur. EP-GBM'lerin yaklaşık yarısı bu örneğe göre BRAF V600E mutant proteinini ifade eder (h)(27)





**Şekil 4** İlkel nöronal bileşenlere sahip glioblastomalar (GBM-PNC; b ve e-g solda astrositik bileşen ve sağdaki ilkel nöronal bileşen gösterir). Bu GBM-PNC'de, görüntüleme esas olarak ağız kenarlığı güçlendiren bir kütle de dahil olmak üzere konvansiyonel GBM'ye benzer; Bununla birlikte, bu DWI MR görüntüsünde belirgin şekilde sınırlı difüzyon, daha hücresel öncül bileşeni (a) vurgulamaktadır. Bu GBM-PNC'deki ilkel klon, aksi taktirde klasik diffüz astrositomda (b) oldukça hücresel bir nodül olarak görülmektedir. Bu GBM-PNC'nin ilkel bölümünde iyi oluşturulmuş Homer Wright rozetleri görüldü (c). Büyük hücreli / anaplastik özellikler (medulloblastomunkine benzer şekilde) bir alt grupta görülür.(27)

GBM-PNC; Bu durumda oklar (d) artmış hücre büyüklüğü, veziküler kromatin, makro-nukleoliz ve hücre-hücre sarımını gösterir. Öncelikli bileşen, tipik olarak, sinaptofizin pozitifliği (f; ayrıca Homer Wright rozetlerinin boyanmasına dikkat edilmelidir) gibi nöronal özelliklerin kazanılması ile birlikte GFAP (gösterilmemektedir) ve OLIG2 (e) de dahil olmak üzere glial markör ekspresyonu kaybı görüntüler. Olguların bir alt kümesi, IDH1 R132H mutant protein ekspresyonunu (g) içeren ikincil glioblastom özelliklerini gösterir. FISH, bu GBM-PNC'nin primitif odakları ile sınırlı MYCN gen amplifikasyonunu ortaya çıkarmıştır (yeşil renkte kırmızı, MYCN sinyallerinde centromere 2 sinyalleri)(27)

Mikrovasküler hiperplazi birçok glioblastomada ortak görülür. Kan damarlarında proliferasyon sonucunda düzensiz kümeler şekline uzanmış hücreler glomerulid veya katı kümeler şekline dönüşür.(57)

Tümör hücrelerinin gelişimi mitojenler ile ilişkilidir örn. vasküler endotelial büyüme faktörü, platelet-iliskili büyüme faktörü.

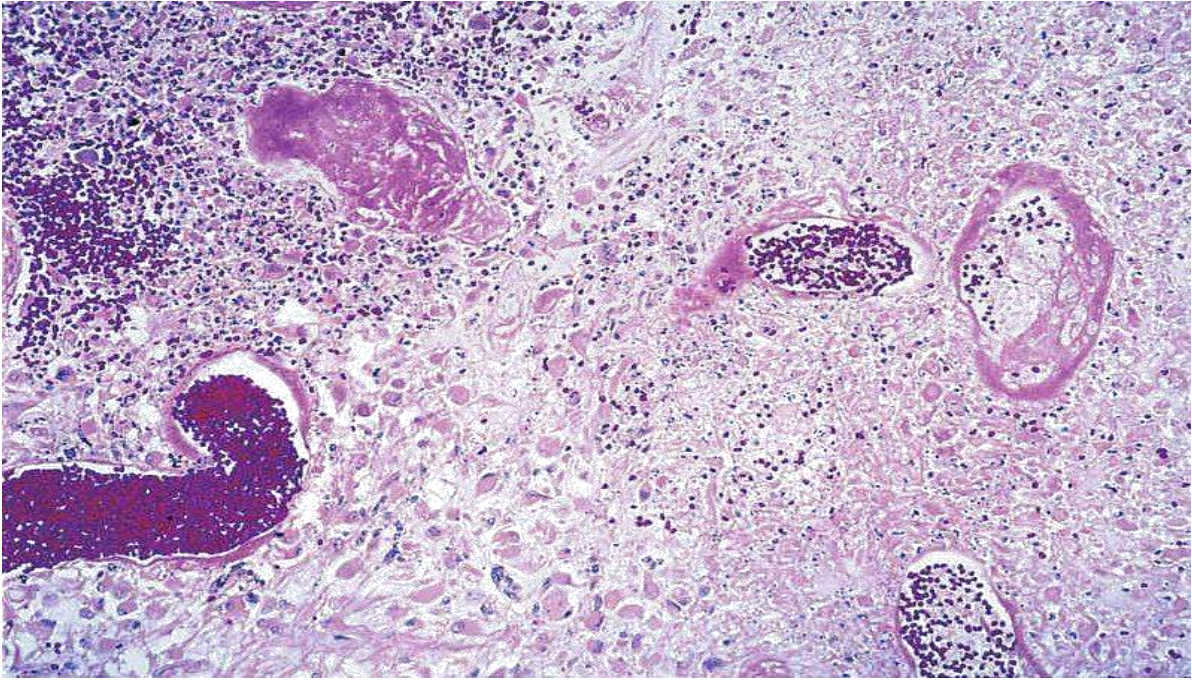
- Sıklıkla endotelial“ hiperplazi ile birlikte dir.(58)
- İlişkili hücre tipinde damarsal yapılar içerir.
- Geniş nekroz alanları içerir.

GBM’lerde endotelial hiperplazi ve nekroz alanları olmaksızın GBM tanısı konulmamalıdır.



### Vaskülopatik değişiklikler

- Fibrinoid nekrozis,
- Ektazi
- Yok olmuş duvar fibroplazisi.



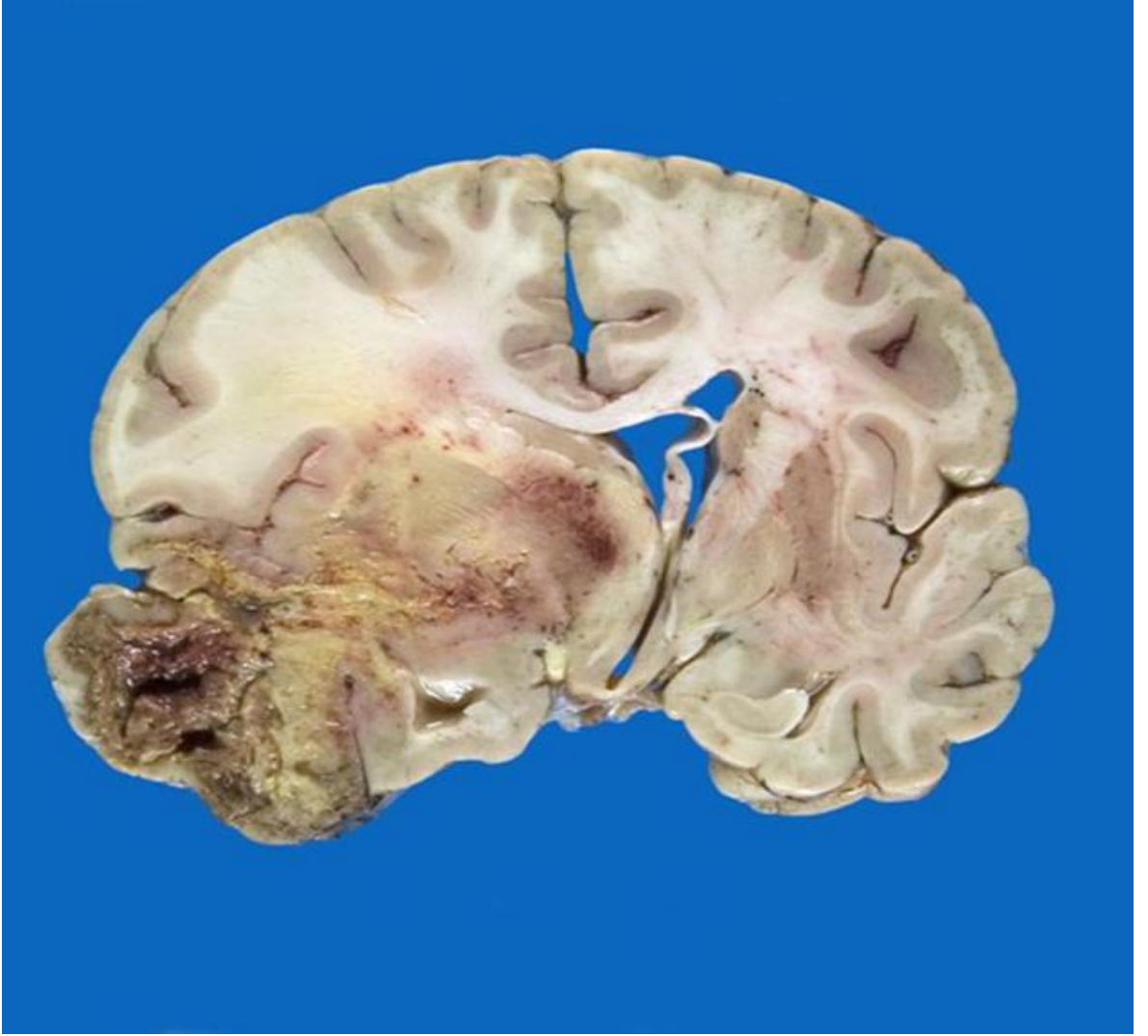
**Şekil 5** Selülaritede azalma, yoğun nekrozis, ve vasküler thrombozis ile birlikte nekroze fibrinoid vaskülopati ve ektazi.(59)

Kötü klinik gelişim gösterir.

## **2.7.Gross patoloji**

Beyin tümörlerinin çoğunun en önemli karakteristik özelliği kapsülsüz olmasıdır, lenfatik sistem vasıtasıyla metastaz yapmazlar. Beyin tümörleri, genellikle tek odaklıdır ve ektranöral metastazlar çok nadirdir, ancak disgerminomlar, sarkomlar, menengiomlar, yüksek gradeli medullablastomlar ve astrositomlarda nadiren hematojen sistem vasıtasıyla uzak metastazlar yapabilir. En yaygın metastaz yerleri akciğer, lenf nodları, kemik ve karaciğerdir.(60,61)

Tümör'ün çevre dokulara invazyonu yüksek derecede olduğundan çevre normal beyin dokusunda ödeme ve ekspansiyona neden olurlar. Kesit yüzeylerinde sıklıkla hemoraji, kist formasyonları ve nekroz alanları görülür. Glioblastomalar makroskopik incelemede çevre normal dokudan iyi sınırlarla ayrılmasına rağmen mikroskopik olarak incelendiğinde kitleden uzakta normal doku içine infiltrasyon göstermektedir.(62) GBM'in makroskopik özellikleri de çeşitlilik göstermektedir. Makroskopik olarak bazı kısımlar beyaz ve sert bazı kısımlar ise sarı ve yumuşak olabilir. Yine makroskopik ve/veya radyolojik olarak nekrotik alanların, kistlerin ve kanama odaklarını görülmesi GBM için tipiktir.(52,53)



**Şekil 6** Kelebek gliomu (54)

Nispeten yuvarlak şekillidir

Tümör düzenli bir şekilde çevre dokulara yayılır.

Sıklıkla çevre dokudan belirgin damarkasyon hattına sahiptir.

Koaglatif nekrozun görünümünü bozan hemorajik renklenmeler ve sarı odaklanmalar şeklindedir. (62)



**Şekil 7** Glioblastoma multiforme de hemorajik odakları ve sarı nekrotik alanlar içeren alacalı görünüm.(62)

## **2.8.GBM’de beyinde tutulum alanları**

GBM serebral hemisferlerde yerleşim gösteren infiltran tümördür. En sık serebral hemisferlerde subkortikal beyaz cevher tutulmaktadır. Sıklığına göre sırayla temporal lob, hemen hemen eşit oranda parietal lob ve frontal lob ve daha az sıklıkla oksipital lob tutulur. Genellikle birden fazla lob özellikle frontotemporal lokalizasyon tutulumu görülür. Tümör infiltrasyonu sıklıkla komşu korteks, bazal ganglion ve karşı hemisfere ilerler. Primer yayılım beyaz cevher traktlarının oluşturduğu yollar aracılığı ile olmaktadır. İntraventriküler , beyin sapı ve serebellum GBM için nadir lokalizasyondur

## **2.9.Klinik tablo**

Beyin tümörlerine bağlı şikayetler, tutulmuş bölgeye özgün semptomlar ve/veya lokalizasyondan bağımsız genel şikayetler şeklinde olabilir. Bunlar kitle ve peritümöral ödeme ikincil artmış intrakranial basınç, lokal biyokimyasal değişiklikler sonucu nöbet, yerleşim bölgesine bağlı nörolojik defisit ve pleji benzeri durumlar,İntraserebral yer kaplayıcı lezyonlarda olduğu gibi klinik klasik intrakranial basınç artışı semptomları (baş ağrısı, kusma, bilinç bozuklukları, 3 ve 6. Sinir tutulumları) sık görülmektedir. İntrakranial basınç artışı genellikle BOS akışında meydana gelen bir tıkanıklığın sonucudur. Semptomları ise baş ağrısı, bulantı, kusma, diplopi, papil ödem mental değişiklikler ve laterjidir. Basınç artışı ani olursa ve beraberinde meningeal irritasyon da varsa patognomonik olarak fışkırır tarzda kusma görülmesi beklenir. Oftalmoskopik muayenede papil ödem saptanabilir.(63)

Yüksek evreli astrositer tümörler ventriküle yerleşemediğinden genellikle hidrosefaliye yol açmazlar. İrritatif etkiye bağlı olarak epileptik bulguların ortaya çıkması frontal ve temporal yerleşimlerde sıktır. Klasik olarak;baş ağrısı, epileptik nöbet hemiparezi triadı olguların yarısından fazlasında saptanır. Beyin parankimi ağrıya duyarlı değildir. Baş ağrısı meninklerde kan damarlarıyla ilişkili olan, ağrıya duyarlı sinir uçlarının irritasyonu ve lokal gerilimi sonucu gelişebileceği gibi, tümörün basıya neden olabilecek kritik hacme ulaşması sonucu , intrakranial basıncın artışı ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilir. Sıklıkla bölgesel olma özelliği taşır ve genellikle tümörün yerleşimi hakkında bilgi verir. Bos dolaşımı pozisyonla ilgili olarak değişiklik



gösterdiğinden başağrısı karakteristik olarak sabah saatlerinde daha şiddetlidir. Bulantı-kusma sıklıkla orta hat ve posterior fossa tümörleri ile ilişkilidir. Mental değişiklikler primer veya metastastik frontal ve temporal lob tümörlü hastalarda çok sık görülen ortak bulgudur .(63,64,65) İntrakranial tümörler kitle etkisi veya metabolik bozukluklara yol açmak suretiyle, fonksiyonel yıkıma neden olabilir. Nörolojik bozukluklar, beyinin tutulduğu alana bağımlı olarak ortaya çıkar. Örneğin baskın hemisferde gelişen bir tümör, afazi ve karşı tarafta hemiparezi;serebellar yerleşimli bir tümör ataksi ve koordinasyon bozukluğu gibi bulgularla ortaya çıkabilir. Tümör yerleşimine bağlı olarak fokal ve lobar bulgularda görülebilir. Fokal bulgular, hastalığın tutulum yeri ile ilgili bilgi verebilir. Temporal lob lezyonunda hafıza kaybı ileri derecede konuşma bozuklukları, kontralateral hemiparezi oksipital lob lezyonlarında görme bozuklukları, halisinasyonlar ve ışık çakmaları; talamus ve bazal gaglion gibi orta hattı tutan tümörlerde intrakranial basınç artışı, hidrocefali kuvvet/duyu kaybı frontal lob lezyonlarında; entellektüel kişilik değişikliği, sosyal davranış bozukluğu, motor afazi, apraksi; motor korteks tutulumunda kontralateral hemiparezi;, orta hat yerleşimli ve büyük tümörlerde uncal herniasyon; parietal lob lezyonlarında duyu kaybı, rakam ve harfleri tanıyamama, hesap yapamama, vücudun karşı tarafının farkında olmama gibi semptomlar görülebilmektedir. Serebellum tutulumunda baş ağrısı, ataksi, ense sertliği,nistagmus ve kusma belli başlı bulgulardır.(66)

### **3. Tanı**

#### **3.1.Hikaye –Fizik Muayene**

İntrakranial malignitelerde tanı tam bir hikaye ve fizik muayene ile başlar. Nörolojik semptom ve bulgulara özellikle dikkat etmek gereklidir. Aile hikayesi önemlidir. Beyin tümörleri ile ilişkili olan herediter hastalıklar, kimyasal maddelere maruz kalınmış olması, enfeksiyon hikayesi etyolojinin belirlenmesinde yardımcı olabilir.(49,67) Tam bir nörolojik muayene ve mümkün ise mini mental test uygulanmalıdır. Nörolojik muayenede davranış biçimi duygusal yapı entelektüel

düşünce gibi mental durumun saptanması; yürüme, denge gibi koordinasyon durumunu tespiti; ağrı, dokunma, vibrasyon gibi duyuşsal algılamaların anlaşılması; kas gücü, kas tonusu, pasif hareketlere karşı kasların direnci gibi motor yanıtı ve kranial sinirlerin sağlıklı çalışıp çalışmadığının belirlenmesi amaçlanır. Ayrıca Oftalmolojik muayenede intrakranial basınç artışı belirtisi olan papil ödem izlenebilir. Ayrıca tümör lokalizasyonu ile ilgili olabilecek olası oftalmolojik sorunlar ve endokrin bulgular göz ardı edilmemelidir. Ayrıca malign gliomlarda derin ven trombüsü (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE) insidansının yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalı ve bu klinikler ile ilişkili semptom ve bulgulara dikkat edilmelidir.

### **3.2. Laboratuvar**

Tam kan sayımı, geniş metabolik panel ve gerekli olabilecek nöroşirürjik müdahaleler için kanama profili bakılması önerilmektedir.

### **3.3. Görüntüleme yöntemleri**

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler GBM'in tanı, lokalizasyon ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRG) standart tanı yöntemleridir.(49,67)

#### **3.3.1. BT**

Şikayetleri ve bulguları ile intrakranial kitle düşünölen hastaların değerdendirilmesinde ilk tercih edilecek görüntüleme modalitesi BTdir. BT daha ucuz, daha hızlı bir görüntüleme yöntemidir ve MRGye göre daha çok merkezde bulunur. Glial tümörlerinde BT, tanı koyma, lokal tedavileri planlarken tümör boyutunu ölçme, tedavi altındaki hastalarda tümöre bağılı değışen parametrelerin değerdendirilmesi ile, tedavinin etkinliğini belirleme ve tedavi sonrası takiplerde, tedaviye yanıtı ölçmede yaygın olarak kullanılan temel yöntemdir .

BT' de kontrast tutulum neovaskölarite varlığı ile ilişkilidir. BT' de tümöral doku içinde yer alan düşük dansiteli alanlar nekrozu da temsil eder. BT' de görölen tümör

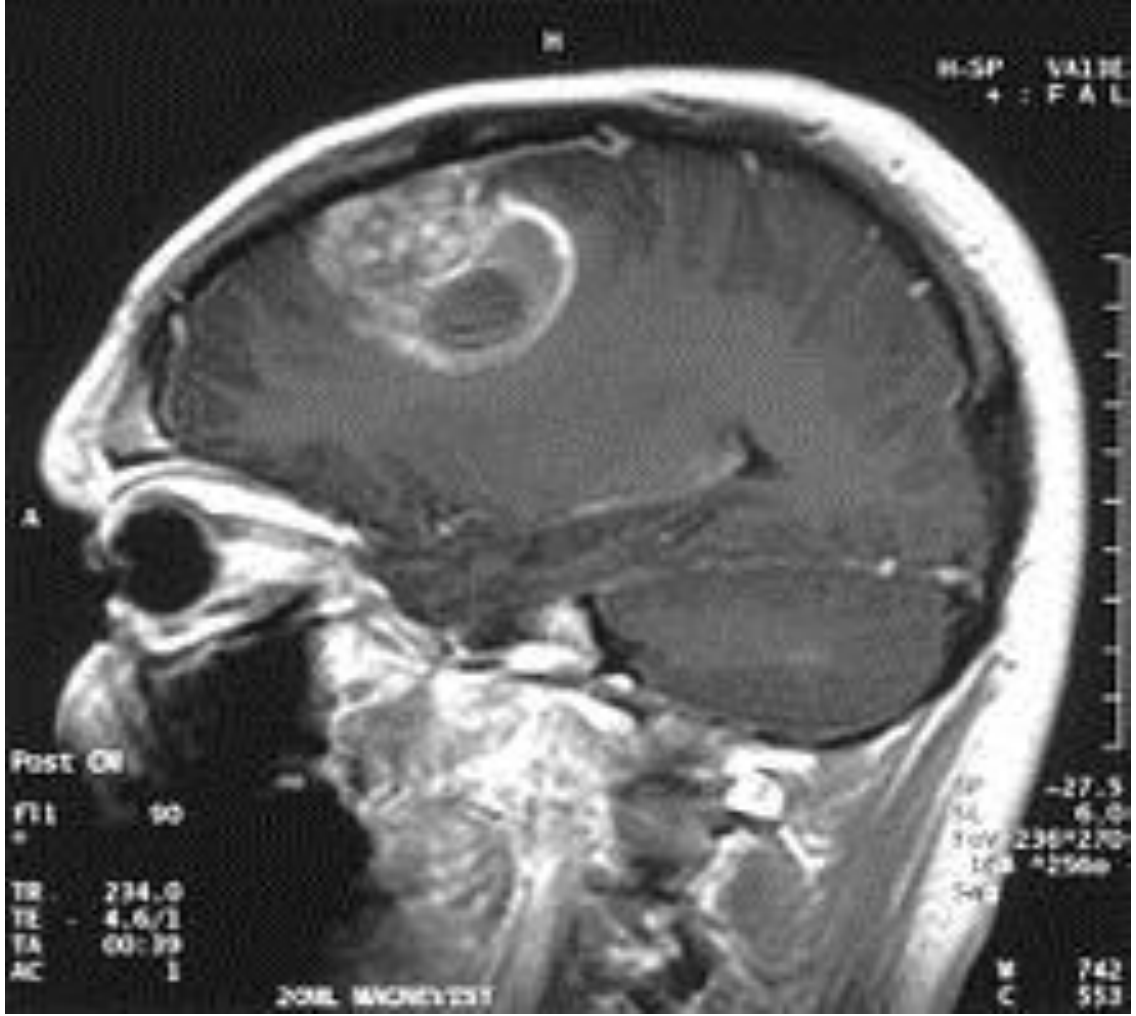
çevresindeki düşük dansiteli alanlar ise gelişen ödemi gösterir . Tümör boyutunu tanımlamada pek çok klinisyen BT’ de kontrast madde tutmuş alanları kullanmıştır. BT kalsifikasyonları tespit etmek için uygun bir tetkik olması nedeni ile oligodendrogliom ayırımında kullanılabilmektedir BT kemik anatomisi ve morfolojisi hakkında önemli bilgi sağlar. Bu özellik kraniotominin yerinin belirlenmesinde, radyoterapi portlarının yerleştirilmesinde kullanılmaktadır. Günümüzde BT ve MRI ile tümör büyüklüğü ölçümleri yapılabildiğinden, tedaviye cevabı ölçmekte öncelikle kullanılan teknikler olarak kabul edilmişlerdir.

### **3.3.2.Mrg**

MRG gliomaların değerlendirilmesinde ve takibinde oldukça önemlidir. MRG’de glioblastomalar heterojen kitleler şeklinde görünürler. Bu heterojen görünüm nekroz ve/veya kist oluşumuna bağlıdır.

MRG normal anatomi hakkında detaylı bilgiler ile birlikte tümör uzanımlarını oldukça hassas bir şekilde gösterir. Onkolojik cerrahinin temel prensibi olan tümörün mümkün olan en fazla miktarının çevre sağlam dokulara zarar vermeden çıkarılması için fonksiyonel MRG cerrah için iyi bir araçtır. Preoperatif MRG, kontrendike olan vakalar dışında tüm hastalarda kullanılır ve sağladığı bilgi stereotaktik biopsinin veya tümörün rezeksiyonunun ve radyoterapinin planlanmasında önemli rol oynamaktadır. MRG’de hasta iyonize radyasyona maruz kalmamaktadır. Bu görüntüleme kontrastlı veya kontrastsız olarak uygulanabilmektedir. İyotlu radyokontrast madde kullanılmaz. Bundan dolayı alerjik reaksiyon riski daha düşüktür. MRG’de en sık kullanılan kontrast madde gadolinyumdur. Bu madde kan beyin bariyerinin bozulduğu yerlerde kontrastlanma sağlar. MRG’de aksiyal koronal sagittal olan görüntüsü mükemmele yakındır.(68-69) Tedavi sonrası rutin takiplerde kontrastlı MRG incelemesi kullanılmakla birlikte, ileri MRG yöntemleri olan Perfüzyon MRG ve MR Spektroskopi incelemeleri yararlı olmaktadır. Fonksiyonel MRG’ler (spektroskopi, perfüzyon ve difüzyon) ile tümör hakkında daha fazla bilgi almak mümkündür. (70) MR-spektroskopide N-asetil aspartat, kolin kreatinin ve fosfokreatinin düzeylerine bakılmakta ve bunların kendi arasındaki oranlara göre nekroz–canlı tümör ayrımı

yapılabilmektedir. Tümörlerde bu metabolitlerin seviyeleri yüksek iken nekrotik dokularda tam tersine daha da düşük bulunmaktadır. Perfüzyon MRG beyin dokusunda herhangi bir nedenle bozulan arteriyel kan akımındaki değişiklikleri kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirmeye imkan sağlar. Perfüzyon incelemeleri, temelinde mikrovasküler bozukluk olan bir çok patolojide kullanılır. Ayrıca dinamik MRG ile kontrast maddenin tutulum şekli de canlı tümör nekrotik doku ayrımında kullanılmakta, erken tutulum intravasküler dağılımı gösterirken geç tutulum interstisyel boşluğa kaçış anlamına gelmektedir.(71,72)



**Şekil 8** 15 yaşında erkekte WHO grade IV glioblastoma, Sagital MRI'da kontrast tutulumu (124)

### **3.3.3. Pozitron emisyon tomografi**

PET;Malign büyüme nedeniyle gelişen nekroza bağlı olarak, metabolizması hızlanan alanların farklılaşması sonucunda ortaya çıkan, doku değişkenliği saptamaya yardımcı olan bir tanı yöntemidir.(67,73) Bu yöntem malign tümörlerin glukoz metabolizmasının normal dokuya göre daha da artmış olması gözlenmiştir. Bu nedenle çalışmalarda 18-florodeoksiglukoz (18-FDG) kullanılmaktadır. 18-FDG-PET'in tanı ve tümör yönetiminde kullanılması araştırmalara malignensinin derecesini , biyopsi alanının lokalizasyonunu, tedavi sonrası metabolizma ölçümleriyle tümör nüksünün tespitini ve tümör nüksünü radyasyon nekrozundan ayırt etmeyi olanaklı kılmıştır.

Bu değerlendirmeye göre eğer şüpheli lezyon 18-FDG'yi normal dokuya göre daha fazla tutuyor ise tümör progresyonu aksi şekilde ise nekroz akla gelmektedir. PET görüntülemelerinde 18-FDG dışında C-11 lösin, C-11 tirozin, F18-floronidazol ve oksijen-15 ile işaretli radyoaktif maddeler de kullanılabilmektedir. Bu metabolitlerin oranları ile protein metabolizması, oksijenizasyon ve hipoksi gibi değerlendirmeler sonucu tümörün metabolik karakterizasyonu belirlenebilmektedir.

### **3.3.4. MR-Spetroskopi**

Glioma da görüntüleme tekniğidir. MR-spektroskopide N-asetil aspartat, kolin kreatinin ve fosfokreatinin düzeylerine bakılmakta ve bunların kendi arasındaki oranlara göre nekroz–canlı tümör ayrımı yapılabilmektedir. Tümörlerde bu metabolitlerin seviyeleri yüksek iken nekrotik dokularda tam tersine daha da düşük bulunmaktadır. Opere olamayan hastalarda görüntüleme tekniklerinin yardımıyla sterotaktik biyopsi yapılır.

### **3.4.Tedavi**

Glioblastoma multiforme’de belirlenen optimal tedavi modalitesi; Standart cerrahi rezeksiyon sonrasında uygulanan radyoterapi ve adjuvan kemoterapi eklenmesi şeklindedir.(74)

#### **3.4.1.Cerrahi**

Beyin tümörlü hastalarda cerrahi girişim, ana tedavi yöntemlerindendir. Cerrahi, tanı için biyopsi şeklinde veya definitif tedavinin bir parçası olarak maksimum güvenli cerrahi şeklinde veya palyatif olarak dekompresyon sağlamak amacı ile uygulanabilmektedir. Stereotaktik biyopsi ile beynin hemen her yerinden biyopsi alınabilmektedir. stereotaksik biopsi; derin lokalizasyonlu lezyonlarda, lezyonun konuşma merkezi gibi kritik alanlarda lokalize olduğu durumlarda, birden çok lezyonun varlığında, lezyonun rezeksiyona alternatif yöntemlerle tedavisi tercih edildiğinde, lezyonun asemptomatik, hastanın yaşlı veya genel durumunun kraniyotomiye elverişsiz olduğu durumlarda ,doku tanısı amacıyla kullanılmaktadır.

Daha önce tanı konmuş, ancak görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen tümör progresyonunu histolojik olarak tanımlamak amacı ile biyopsi; histopatolojik yapıyı belirlemek ve tedaviyi yönlendirmek açısından değer taşımaktadır.(62) ancak stereotaksik biyopsiyle hatalı derecelendirme yapılabilmekte ve bu durum yetersiz tedaviye neden olabilmektedir. Açık cerrahi ile daha büyük miktarlarda doku örnekleri alınacağından biyopside hatalı sonuç çıkma ihtimali minimuma inmekte ve tümöre bağlı kitle etkisinin ortadan kalkması veya azalması ile hasta kliniği belirgin şekilde düzelebilmektedir.

Cerrah sadece tümör yükünü azaltmakla kalmayıp, doğru doku tanısı ile tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olmaktadır. Uygulacak rezeksiyon kapsamı tümör özelliklerine ve lokalizasyonuna göre çeşitlilik gösterir. Amaç; normal işlevlere zarar vermeden tümörün maximum çıkarılmasıdır.(65) GBM, çevre beyin dokusunda infiltrasyona neden olabilir. Bu yüzden çoğunlukla subtotal rezeksiyon mümkün

olmaktadır.(75) infiltratif tipinde beynin hayati bölgelerine yakın olmaları sebebiyle nörolojik hasar riski nedeniyle subtotal rezeksiyon yapılmaktadır. Ancak subtotal rezeksiyonun kullanılması, geçici internal dekompresyonu sağlamakta, kür sağlayamamaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda total veya subtotal rezeksiyon yapılan hastaların sadece biyopsi uygulanan hastalara göre daha uzun yaşadığı belirtilmiştir. (76,77,78,79)

Tekrarlayan hastalık durumunda nörolojik durumu bozulmamış seçilmiş vakalarda hem yaşam kalitesini ve süresini hem de adjuvan tedavilerin etkinliğini artırmak için reoperasyon yapılabilir.(65)

### **3.4.2.Glioblastoma Multiformede Radyoterapi**

GBM' de cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi eklenmesi ana tedavi yaklaşımıdır. Yüksek gradeli tümörlerde, tümör olabildiğince tam çıkartılsa da geride kalabilen neoplastik hücreler, çevre dokularda yeniden çoğalırlar. Bu kalıntı hücrelerin çoğalmasını engellemek ya da kısmi rezeksiyonda geride kalan tümörü ortadan kaldırmak amacı ile radyoterapi kullanılır. (65)

Tümörün kısmen çıkarıldığı subtotal rezeksiyonlu olgularda da, adjuvan tedavi olarak uygulanmaktadır. Radyoterapi lokalizasyon veya operasyon riski nedeniyle tümöre yönelik primer tedavi yöntemi olarak da kullanılabilir.(65) Fraksiyon, radyoterapi tedavisi boyunca her bir tedavi için verilen addır. Radyoterapide tümör kontrolünde ve normal doku toleransında biyolojik eşdeğer dozlar esas alınır. Bu nedenle aşağıda verilmiş olan farklı fraksiyon şemalarında fraksiyon başına düşen dozlar , toplam tedavi süreleri (gün/hafta) ve toplam tedavi dozları matematiksel olarak karşılaştırılmamalıdır.(80) Glioblastoma Multiformede genelde konvansiyonel RT kullanılmaktadır. Konvansiyonel RT, hafta içi beş gün, toplam beş fraksiyon olarak uygulanan RT şemasıdır. GBM de standart doz eşzamanlı TMZ ile 1,8-2 Gy'lik fraksiyonlar ile total 60 Gy eksternal RT'dir (81). Brain Tumor Cooperative Group prokolollerinden bildiğimiz üzere 50-60 Gy dozlara çıkılması ile median sağkalımda 28 haftadan dan 42 haftaya bir sağkalım farkı doğmuştur (82). Ayrıca Medical Research Council tarafından yapılan doz eskalasyon çalışmasında da 45 Gy ile 60 Gy RT



karşılaştırılmış, 12 aya karşı 9 ay olarak yüksek doz lehine istatistiksel anlamlı bir sağkalım saptanmıştır .(83)

Radyoterapi tek biyopsi yapılabilen vakalarda tek tedavi olarakta uygulanabilir (85,85).Yara iyileşmesini tamamlamış olgularda, postoperatif 2-4 hafta sonra radyoterapiye başlanabilir.

### **3.4.3.Kemoterapi**

Kan beyin bariyeri beyin tümörlerinin kemoterapisinde önemli bir sorun oluşturur. Kemoterapi ajanlarının diffüzyonu yavaş bir süreç olduğundan, kan beyin bariyeri bozulmuş olsa bile, kemoterapide kullanılan ilaçların çoğu yine de merkezi sinir sisteminde yeterli doku konsantrasyonlarına ulaşamaz.(86)

GBM de adjuvan KT, karmustin gibi nitrozürelerin kombine veya tek ajan şeklinde kullanımıyla gündeme gelmiş, sonraki çalışmalarda temozolamidin etkinliği kanıtlanınca standart tedavide ilk seçenek temozolamid olarak belirlenmiştir.

#### **3.4.3.1.Temozolomid**

TMZ, GBM başta olmak üzere malign gliomlarda kullanılan alkilleyici bir ajandır. TMZ, spontan olarak reaktif metilleyici ajan olan 5-(3-metiltriazen-1-yl) imidazol 4-karboksamid (MTMC) üzerinden metildiazonyum katyonuna dönüşerek sitotoksik etki ortaya çıkarır (87). Metildiazonyum katyonu da DNA ile etkileşerek adenin ve guanini metiller. Böylece DNA dizisinde bozulmalar ve kırıklar oluşur ki bunlar da DNA tamir mekanizmaları tarafından tamir edilemez ise hücre ölümü ile sonuçlanır (88). Temozolamide adjuvan RT ile birlikte başlanır, RT tamamlandıktan sonra adjuvan temozolamid olarak genellikle 6 kür devam edilir.

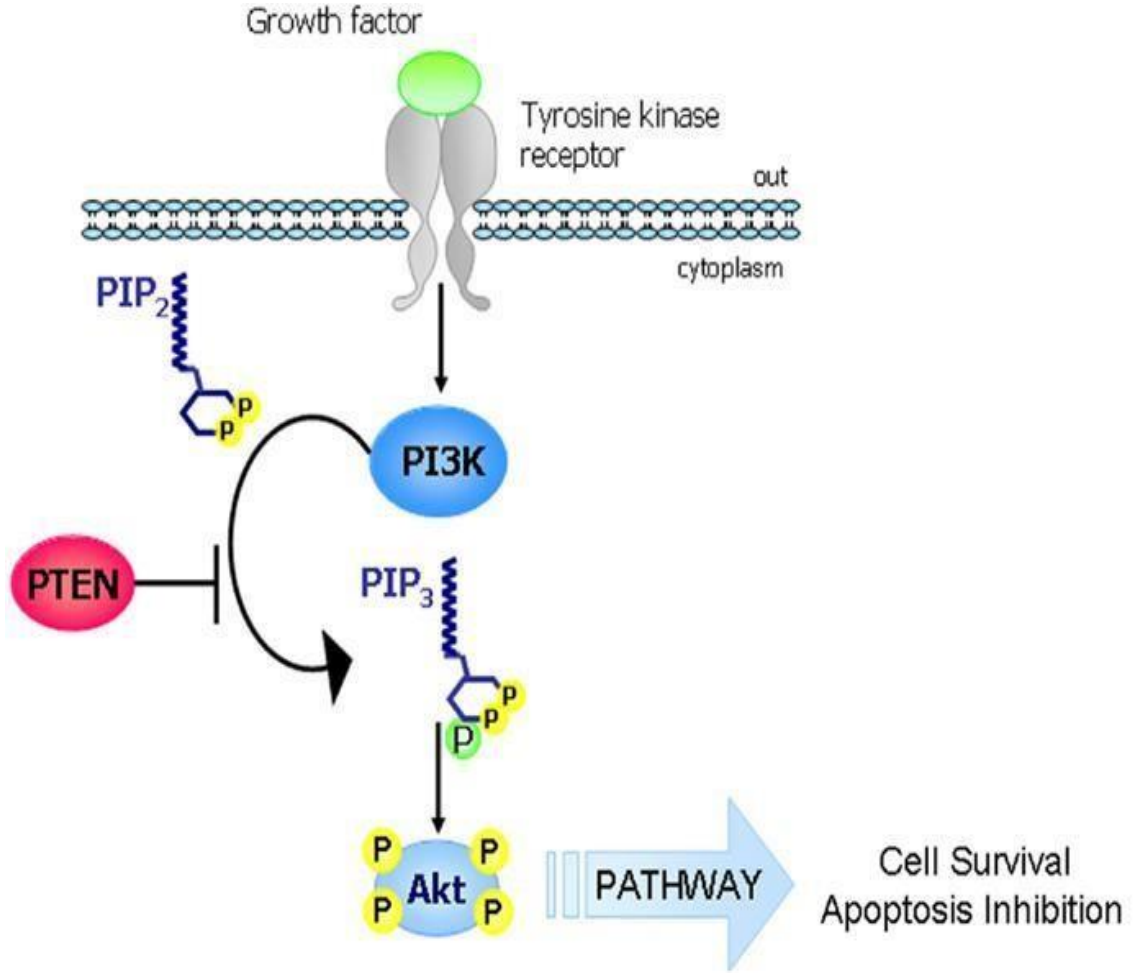
#### 4.PTEN

PTEN geni kromozom 10q23.3 bölgesinde yerleşmiş tümör baskılayıcı gendir.(89,90) Hücrelerin farklılaşma ve sağkalımında etkilidir.Farklı kaynaklarda; MMAC1(mutated in multiple advanced cancers) ve TEP 1 (TGF- $\beta$  regulated and epithelial cell-enriched phosphatase) gibi farklı şekillerde de adlandırılmıştır Bu nedenle PTEN/MMAC1 olarak bilinir.(89)

Mutasyon veya heterozigosite kaybına bağlı olarak ekspresyonunda bozulma olur. PTEN lipid fosfataz aktivitesinin substratı olan fosfotidil inositol trifosfata (PIP3) karşı yüksek derecede spesifiktir. PTEN mutasyonuna bağlı PIP3 ün hücre içinde kontrolsüz artışı onkogeneze eğilim yaratan hücre içi değişikliklere neden olur. PIP3 meydana geldikten sonra diğer kinazların plazma membranına gelmesi ve aktivasyonundan sorumludur; bunlara Protein kinaz B (AKT) ailesi ve PIK1 dahildir. PTEN aktivitesinin kaybı hücre içinde PI3-kinaz /AKT sinyal yolağının sürekli olarak aktif kalması ile sonuçlanır. AKT hedefleri veya substratları proliferasyon, apoptoz, glukoz homeostazı, hücre boyutu ve DNA hasarı gibi birçok kritik hücre fonksiyonunda rol oynamaktadır. Ek olarak PTEN hücre göçünü de regüle etmektedir.PTEN' nin germ hücresi mutasyonları dört sendroma neden olmaktadır bunlar; Cowden Sendromu, Lhermitte Duclos Sendromu, Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu ve Proteus Sendromudur. PTEN mutasyonları veya inaktivasyonu her geçen gün artan sayıda birçok tümörde (prostat, meme, endometrium, tiroid, glioblastom) ve bunların özellikle erken evrelerinde saptanabilmektedir. Glioblastomlarda PTEN yolağının hedeflenmesi hücre proliferasyonu önler, apoptozu artırır ve invazyonu azaltır.PTEN lokusunun kaybı glioblastomlarda %80 dolayında bildirilmesine rağmen PTEN mutasyonu %20-30 dolayında ve daha yaşlı hastalarda rapor edilmiştir. Ancak PTEN geni mutasyonu primer glioblastomda %32, sekonder glioblastomda %4 dolayında bulunmuştur. (15,16,17,18,19). Diğer yandan primer glioblastomda 10. kromozomun q ve p kolunu içeren tüm bir allelinin kaybına karşın, sekonder glioblastomda LOHlar, kısmi delesyonlarla sadece q kolunda bulunmuştur.

Tümör evolüsyonunda 10qda olan LOH ve PTEN mutasyonunun, p53deki değişiklikleri takiben tabloya eklendiği kabul edilmektedir. P53 mutasyonu gösteren glioblastomlarda PTEN lokusu dışında özellikle 10q25-qter bölgelerinde kayıplar saptanmıştır ki bu sekonder glioblastom gelişiminde başka tümör baskılayıcı gen varlığını düşündürmektedir.

Önemli bir şekilde, yapılmakta olan çalışmalardan elde edilen bilgiler, PTEN de meydana gelen mutasyonun, yüksek dereceli gliom görülen olgularda zayıf sağkalımla ilişkili olduğunu işaret etmektedir (92). Tümör süpresör fonksiyonunun yanı sıra, PTEN geni tarafından kodlanan protein, glioblastomlarda gözlenen, anjiyogenez, migrasyon ve invazyonu içeren hücresel agresifliğin de rol oynaması muhtemel bir çok sürecin regülasyonunu sağlamaktadır.(93,94,95,96,97,98). Bu nedenle, PTEN yüksek dereceli gliomlar için teröpatik bir hedef olarak araştırılmaktadır.



Şekil 9 PTEN fonksiyonu(125)

## **5.MİKRORNA**

### **5.1.MikroRNA'ların Yapısı**

MikroRNA'lar, genom üzerinde protein kodlayan intron veya ekzon bölgeleri ve protein kodlamayan bölgelerdeki RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanan, fakat proteine translasyonu gerçekleşmeyen, fonksiyonel RNAmolekülleridir. MikroRNA, fonksiyon olarak gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan, yaklaşık olarak 18-24 nükleotit uzunluğunda tek iplikçikli bir RNA molekül çeşididir. PrimiRNA olarak adlandırılan primer transkriptler işlenerek, önce premiRNA adlı kısa sapilmik yapılarına, sonra da fonksiyonel miRNA'ya dönüşürler.(102)

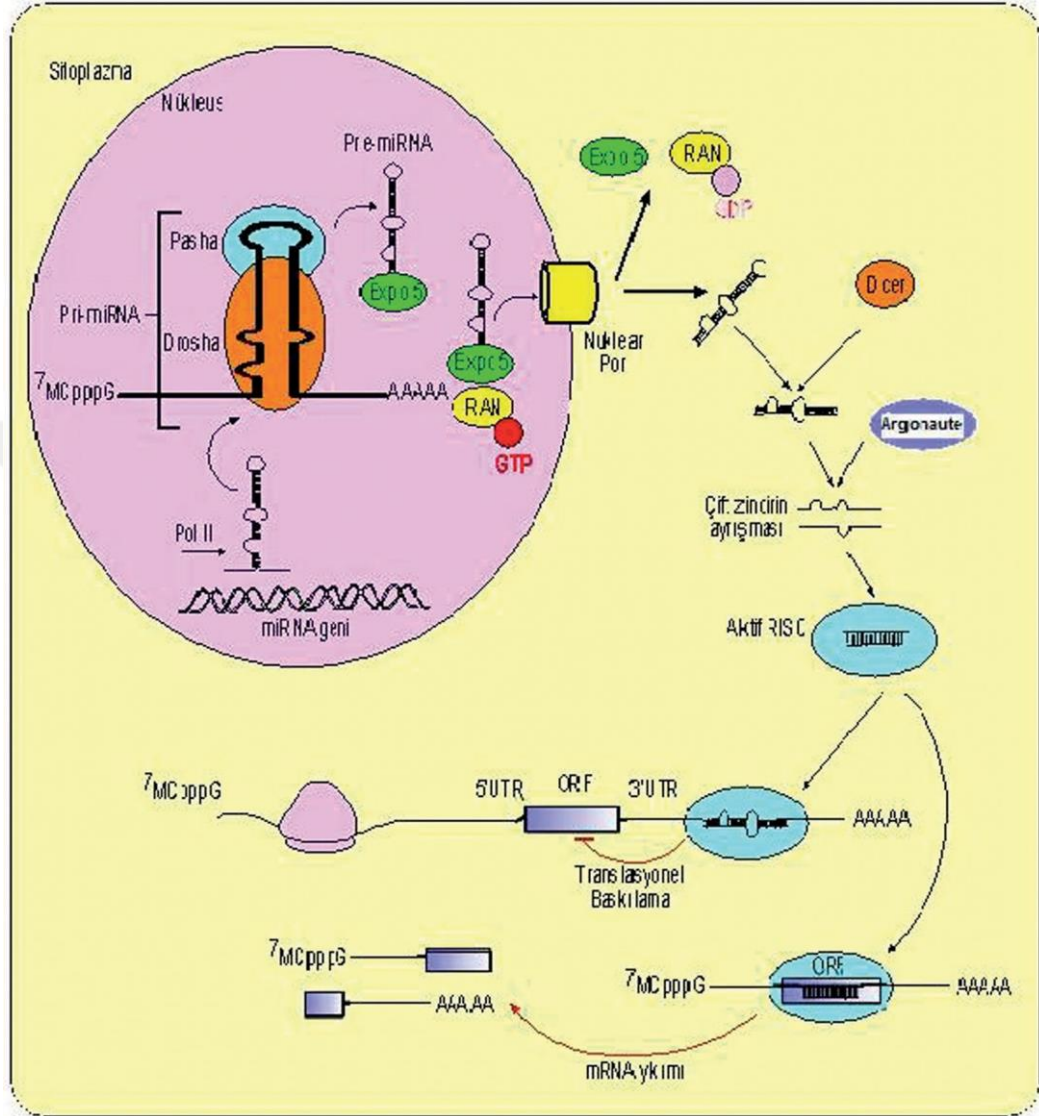
### **5.2. MikroRNA'ların Oluşumu**

MikroRNA'lar, birbirini izleyen üç adımlık işlem süreci sonucunda meydana gelir. İlk adımda miRNA genlerinden primer miRNA (primiRNA)'ların transkripsiyonu gerçekleşir. İkinci adımda primiRNA'lar prekürsör miRNA (pre-miRNA)'lara nükleus içinde dönüştürülür. Üçüncü ve son adımda olgun miRNA'ların sitoplazma içinde oluşumu gerçekleşir.(103)

### **5.3.MikroRNA'ların Fonksiyonu**

Olgun mikroRNA'lar hedef genlerin ekspresyonunu azaltarak protein sentezinin düzenlenmesine katılırlar. MikroRNA'lar kendi nükleotid dizilerine komplementer hedef genleri tanıma özelliğine sahiptir. miRNA, RISC ile kompleks oluşturur, baz çiftleşme özelliği ile mRNA'ya bağlanır, sonrasında protein translasyonunun inhibisyonuna ve/veya mRNA'nın yıkımına neden olur.(101)

MikroRNA, hedef mRNA'nın 3' ucundaki translasyona uğramayan bölgeye(untranslated region-UTR) veya hedef mRNA'nın ORF(open reading frame) bölgesine bağlanır. Bağlanma yardımıyla mRNA'nın yıkımına ya da protein translasyonunun baskılanmasına neden olur.(104)



Şekil 10 MikroRNA'ların oluşumu ve fonksiyonu.(102)

#### 5.4.Mikro RNA ve Kanser

Hücreler anormal olarak çoğaldıklarında ve apoptoz fonksiyonlarını kaybettiklerinde genellikle kanserleşirler. MikroRNA'ların hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi birçok biyolojik süreçte etkili anahtar moleküller oldukları bugün bilinmektedir.(102)

Kanserleşme sürecine mikroRNA'ların katkıda bulunduğunun ilk kanıtı, Calin ve arkadaşlarının 2001 yılında Kronik Lenfositik Lösemili (KLL) hastalarda yaptıkları moleküler çalışmayla ortaya konulmuştur.(105) KLL batı toplumlarında en sık görülen yetişkin lösemi formudur. KLL hastalarının yaklaşık %50'sinde 13q14 bölgesi delesyona uğramaktadır. Detaylı delesyon analizleri sonucunda bu bölgede yalnızca mir-15-a ve mir-16-1 genlerinin bulunduğu tespit edildi. Daha sonra KLL hastalarının %68'inde bu miRNAların ekspresyonlarının azaldığı ya da olmadığı ortaya konmuştur.(105) Kanser ve normal doku arasındaki ekspresyon farklılıklarının belirlenmesi, miRNA'ların kanser patogenezindeki rollerini güçlendirmiştir. MiRNA'lar hedefledikleri mRNA'nın moleküler yollardaki özelliğine göre onkogenik veya tümör süpresör özellik kazanabilir. Normal dokularda, miRNA 'ların bazılarının proto onkogenlerin translasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir. Fonksiyonları bir onkogenin ekspresyonunu kontrol etmek olan bu miRNA'lar (TS-mir) olarak ifade edilmektedir. Dolayısıyla tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonunun azalması onkogenin ekspresyonunun artmasına ve tümör oluşumuna sebep olur.(102)

Bunun tersi olarak ,''onko-mir'' olarak ifade edilen bazı miRNA'ların kanserin gelişimini artırdığı görülmektedir. Bu miRNA'lar bir tümör süpresörün baskılanmasını sağlarlar. MikroRNA'lar onkogen ve tümör süpresör mRNA'ların her ikisinde potansiyel hedef olarak görebilir. Bu yüzden, belirli bir miRNA 'nın gerçek fonksiyonu ya TS-mir'in veya onko-mir'in hücrel içeriğine bağlıdır.(106)

### 5.5.Tümör Süpresör MikroRNA'lar

MikroRNA'ların kanserleşme sürecine etkisi ilk olarak 2001 yılında miR-15a ve miR16-1'in keşfedilmesi ile rapor edilmiş(105) olup, bu mikroRNA'ların etki mekanizması ise 2005 yılında Cimmino ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışma ile ortaya konmuştur.(107)

Bu iki miRNA'nın düşük seviyelerinin (tümör süpresör fonksiyon kaybı) yüksek seviyede Bcl-2 proteini ile ilişkili olduğu dolayısıyla anormal hücre büyümesini gerçekleştirdiği yüksek seviyelerinin (normal tümör süpresör aktivite) ise apoptoz ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.(107) Normal seviyelerinin kontrolsüz hücre büyümesini engellediği rapor edilen miR-15a ve miR16-1'in böylelikle tümör süpresör aktiviteleri belirlenmiş oldu. Tümör süpresör özellik gösteren diğer bir miRNA, let-7 ailesinin üyeleridir(let-7b, let-7c, let-7d, let-7f ve let-7g). Akciğer kanserli hastaların akciğer dokusu, normal akciğer dokusu ile karşılaştırıldığında çoğunlukla düşük let-7 seviyeleri gözlenmiştir. Bir akciğer kanseri hücre kültürü modelinde ki let-7 seviyeleri, normal hastaların akciğer dokusundaki let-7 seviyelerinden daha yukarılara çıkarıldığı zaman, kanser hücrelerinin büyümesinin önemli derece düştüğü rapor edilmiştir.(108)

Johnson ve arkadaşları, 2005 yılında let-7'nin insanlarda bulunan önemli bir onkogen olan RAS'ın aktivitesini kontrol ettiğini buldular. (109) Yapılan bu çalışmada, düşük seviyelerde let-7 ihtiva eden akciğer tümör dokuları, önemli derecede artmış RAS protein seviyelerine sahiptir. RAS onkogeninin mRNA dizisi, let-7'nin bu mRNA'ya bağlanması- nı ve dolayısıyla proteine translasyonunu engellemesini sağlayan let-7'ye komplementer bağlanma bölgeleri içermektedir. let-7'nin düşük seviyeleri, RAS geninin kontrolsüz bir şekilde fonksiyon göstermesine imkan tanımaktaydı. (109) Sonuç olarak let-7 ailesinin üyelerinin, RAS onkogenin mRNA'sını hedefleyen bir tümör süpresör fonksiyona sahip ol- duğu tespit edilmiş oldu. Son yapılan çalışmalarda, let-7 mikroRNA ailesinin üyelerinin çok iyi tanımlanmış onkogenler olan HMGA2 ve c-Myc31'nin mRNA'larını da inhibe ettikleri rapor edilmiştir.

Üç adet izoformu bulunan miR-29 (miR-29a, miR-29b, miR-29c), tümör süpresör karakter sergileyen mikroRNA'lar arasındadır. Mir-29 ailesinin üyelerinin kronik lenfositik lösemi (KLL), akciğer kanseri, invaziv meme kanseri, akut myeleoid lösemi



(AML) ve kolanjiyokarsinom hücrelerini baskılayıcı olarak aktivite gösterdiği yapılan çalışmalar ortaya konulmuştur.(102)

MiRNA-143'ün birçok histolojik tümör türlerinde, anormal büyümeyi baskıladığı görülmüştür. B-hücreli kanserler, meme, serviks, kolorektal, mesane ve hipofiz tümörlerinde, miR-143'ün tümör süpresör olarak görev yaptığı rapor edilmiştir.(102)

### **5.6. Onkogenik mikroRNA'lar**

Tümör süpresör miRNA'ların tersine, onkogenik miRNA'lar çoğunlukla kanser türlerinde kontrolsüz büyümeyi arttırıcı ve/veya antiapoptotik yönde fonksiyon gösterirler. İlk olarak keşfedilen onkogenik miRNA'lardan bir tanesi, protein kodlamayan gen olan BIC(ing.B cell İntegration Cluster) ile beraber eksprese edilen miR-155'tir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, miR-155'in B hücreli lenfoma, meme, pankreas, akciğer ve Hodgink's lenfoma gibi kanserlerde yüksek ekspresyon sergilediği gösterilmiştir.(102) Bir onkogen gibi fonksiyon gösterdiği tespit edilen diğer bir mikroRNA, miR-21'dir. Mir-21'in AML, KLL ve glioblastoma gibi hematolojik malign'lerde ve katı tümörlerde, pankreas, prostat, mide, kolon, akciğer, meme ve karaciğer kanseri gibi birçok kanser türünde yüksek seviyede ekspresyonu gözlenmiştir. Mir-21, transkripsiyonel olarak Stat3 tarafından IL-6 sinyal yolağında aktif duruma geçmektedir. Mir-21, invazyon ve metastaz olaylarında çok iyi karakterize edilmiştir. Mir- 21, hücre hareketini ve invazyonu, tümör süpresör bir protein olan PTEN'in mRNA'sını hedefleyerek teşvik etmektedir.(102) PTEN, birkaç MMP(Matriks Metalloproteaz)'nin ekspresyonunu engelleyerek dolayısıyla hücre invazyonunu azaltarak tümör süpresör bir etki göstermektedir. (110) Son zamanlarda, kolorektal kanserlerde Mir-21'in, PDCD4'ü baskıladığı, bunun da invazyon ve metastaza yol açtığı belirlenmiştir.(111)

## **6.GEREÇ VE YÖNTEM**

### **6.1.Örnek Eldesi**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğinde ameliyat edilen hastalar örneklemeye alınmıştır. Ameliyat esnasında yapılan kitle rezeksiyonu ile elde edilen patolojik dokunun bir kısmı ise örnek olarak alınarak hemen -80 C’de saklanmıştır. İntrakranial kitlenin patolojik inceleme sonucu GBM olarak raporlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

## **7.GENETİK ÇALIŞMA**

### **7.1.Taze Dokudan RNA izolasyonu (miRNA)**

Taze dokudan total RNA (miRNA içeren) izole etmek için miRNeasy Mini Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) kullanıldı.

Kitin çalışma prosedürü şu şekilde işlendi: Taze dokular yeterli miktarda lam üzerinde kesilerek uygun tüplere alındı ve ardından elde edilen doku parçaları üzerine 400 µl QIAzol Lysis Reagent ve metal boncuk eklenip, doku parçalayıcı kullanılarak 15- 30 dk boyunca parçalanmıştır.

3 dakika boyunca 4°C’de 12.000 gx’de santrifüj yapıp ve üst faz yeni bir tüpe alındı. Tüpteki miktarın 1 katı (yaklaşık 400µl) 70% etanol eklenip, pipet ile iyice karıştırıldı ve en fazla 700 µl örnek 2 ml toplama tüpü içerisindeki RNeasy® Mini kolona yüklenip oda sıcaklığında 15 sn boyunca 8000 gx’de santrifuj edilmiştir. Toplama tüpünde biriken kalıntı atılıp, kalan örnek olduğunda işlem tekrarlandı. Temiz bir toplama tüpüne alınan RNeasy Mini kolona 700 µl Buffer RW1 çözeltisi eklenip, oda sıcaklığında 15 sn boyunca 8000 gx’de santrifuj uygulandı. Toplama tüpünde biriken kalıntı atıldı ve temiz bir toplama tüpüne alınan RNeasy Mini kolona bu sefer 500 µl Buffer RPE çözeltisi eklenip, yine oda sıcaklığında 15 sn boyunca 8000 gx’de santrifuj uygulandı. (Not: Kullanmadan önce Buffer RWT ve RPE çözeltilerine %96-100 etanol eklenmiştir.) Toplama tüpünde biriken kalıntı atıldı. Temiz bir toplama

tüpüne alınan RNeasy Mini kolona tekrar 500 µl Buffer RPE çözeltisi eklenip, oda sıcaklığında 2 dk boyunca 8000 gx’de santrifüj edildi.

Toplama tüpünde biriken kalıntı yine atıldı. 1,5 ml’lik toplama tüpüne alınan RNeasy Mini kolona 30–50 µl RNase içermeyen su eklenip, oda sıcaklığında 1 dk boyunca 8000g’de santrifüj uygulandı ve toplama tüpündeki birikinti total RNA’yı (miRNA dahil) içermiş oldu. Elde edilen RNA’lar analiz edilene kadar -80 oC’de saklamak üzere kaldırıldı.

## 7.2.miRNA’dan cDNA eldesi

cDNA (kalıp, complementary DNA)’lar, Qiagen miScript Reverse Transcription (RT) Kit II (Hilden, Almanya) kullanılarak sentezlenmiştir. Tablo 1’e göre RT toplam 9 karışımı buz üzerinde hazırlanıp, RNA’nın miktarı 20 µl hacim içerisinde 200ng/µl olacak şekilde ayarlandı. RNA, RT karışımı içeren her bir tüpe eklendi ve kısa bir süre santrifüj edilip buz üzerine tekrar bırakıldı.

**Tablo 5** cDNA için bileşenler ve miktarları

| Bileşenler                         | Tepkime hızı                    |
|------------------------------------|---------------------------------|
| 5x miScript HiSpec tamponu         | 2 µl                            |
| 10x miScript Nükleik asit karışımı | 1 µl                            |
| miScript Reverse Transcriptase Mix | 1 µl                            |
| RNase içermeyen su                 | Değişken (ör: 6-x eklenir.)     |
| Kalıp RNA                          | Değişken (ör: x hacmi bulunur.) |
| <b>Toplam Hacim</b>                | <b>10 µl</b>                    |

37°C’de 60 dk, 95°C’de 5 dk olan tepkime koşullarına göre RT-PCR yapıldı. Sonrasında cDNA miktarları 50 ng/μl olacak şekilde ayarlanıp, qRT-PCR için kullanıma hazır hale getirilmiş oldu. cDNA’ların kullanım ömrünü uzatmak için -80° C’de muhafaza edildi.

### 7.3. qRT-PCR (Real Time PCR)

qRT-PCR için tepkime bileşenleri Qiagen miScript SYBR Green PCR kiti kullanılarak hazırlanmış olup tablo 6’da bileşenlerin tepkime hacimlerine göre kullanılmıştır.

**Tablo 6** qRT-PCR için kullanılan bileşenlerin oranları

| Bileşenler                                      | Hacim          |
|-------------------------------------------------|----------------|
| 2x QuantiTect SYBR Green PCR Toplam Karışım     | 6.25 μl        |
| 10x miScript Universal Primer                   | 1.25 μl        |
| 10x miScript Primer Assay (ilgili miRNA primer) | 1.25 μl        |
| RNaz içermeyen su                               | 3,125 μl       |
| Kalıp cDNA (50ng/ul’dan alındı. Sonuç 5 ng/μl)  | 0,63 μl        |
| <b>Toplam hacim</b>                             | <b>12.5 μl</b> |

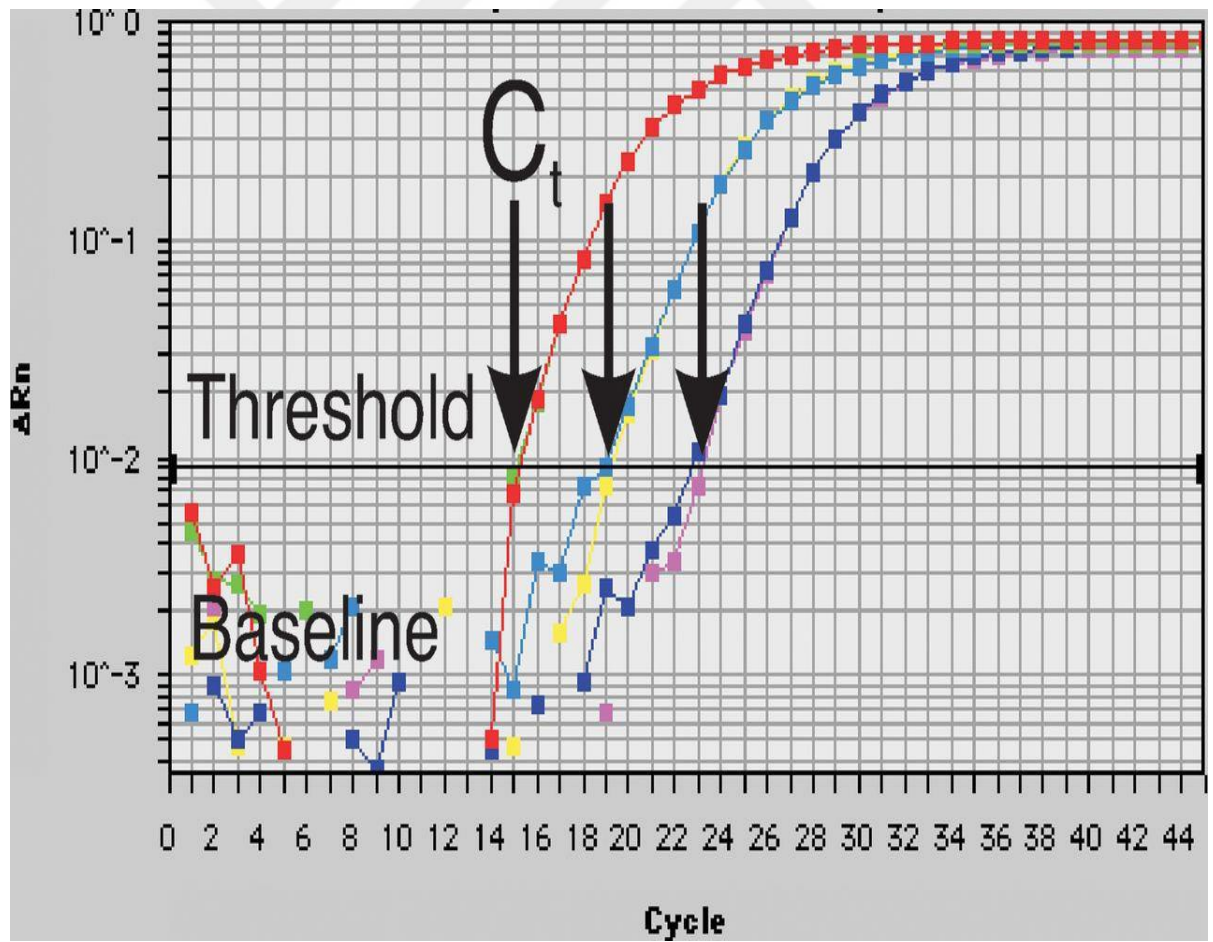
Buz üzerinde tepkime bileşenleri hazırlandı ve uygun tüplere cDNA’lar ile dağıtılıp qRT-PCR Rotor-Gene Q (Qiagen) cihazına yüklendi.

Tablo 7’deki qRT-PCR 10 tepkime koşullarına göre tespit işlemleri gerçekleştirildi. PCR esnasındaki döngüler sırasında yapılan floroskopik ölçümlerde kullanılan kite uygun eşik değeri belirlendi. Floroskopik ölçümlerde eşik değerin aşıldığı döngü sayısı Ct değeri olarak belirlendi. (şekil 11 )

**Tablo 7** qRT-PCR Tepkime Koşulları

| Sıcaklık (°C) | Zaman (dk) |
|---------------|------------|
| 95            | 15         |
| 94            | 15         |
| 55            | 30         |
| 70            | 30         |

40döngü



**Şekil 11** Ct değerinin belirlenmesi

## 8.BULGULAR

Kliniğimizde ameliyat edilen vakaların histopatolojik incelenmesinde 26 GBM tümör olarak saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. GBM tümör dokusundaki miR-(106b-5p,17-5p,144-3p,19a-3p)'nin Ct değerleri bulundu.

**Tablo 8** Patolojik dokulardaki miR-106-5p'nin Ct değerleri

| ÖRNEK NO | CT DEĞERLERİ |
|----------|--------------|
| 1        | 18,51        |
| 2        | 20,21        |
| 3        | 20,31        |
| 4        | 21,49        |
| 5        | 28,78        |
| 6        | 29,83        |
| 7        | 17,21        |
| 8        | 17,6         |
| 9        | 19,52        |
| 10       | 16,2         |
| 11       | 23,49        |
| 12       | 16,44        |
| 13       | 20,4         |
| 14       | 17,75        |
| 15       | 21,23        |
| 16       | 17,68        |
| 17       | 21,16        |
| 18       | 22,84        |
| 19       | 20,77        |
| 20       | 24,15        |
| 21       | 23,27        |
| 22       | 23,57        |
| 23       | 20,92        |
| 24       | 26,73        |
| 25       | 19,87        |
| 26       | 22,81        |

**Tablo 9** Patolojik dokulardaki miR-17-5p Ct değerleri

| ÖRNEK NO | CT DEğERLERİ |
|----------|--------------|
| 1        | 18,9         |
| 2        | 18,11        |
| 3        | 21.82        |
| 4        | 22.49        |
| 5        | 30.33        |
| 6        | 22.67        |
| 7        | 18.77        |
| 8        | 18.04        |
| 9        | 17.42        |
| 10       | 17.41        |
| 11       | 22.42        |
| 12       | 17.55        |
| 13       | 21.57        |
| 14       | 18.64        |
| 15       | 22.31        |
| 16       | 19.02        |
| 17       | 21.95        |
| 18       | 24.23        |
| 19       | 21.61        |
| 20       | 25.04        |
| 21       | 21.54        |
| 22       | 23.37        |
| 23       | 20.04        |
| 24       | 25.98        |
| 25       | 22.21        |
| 26       | 23.02        |

**Tablo 10** Patolojik dokulardaki miR-19a-3p'nin Ct değerleri

| <b>ÖRNEK NO</b> | <b>CT DEğERLERİ</b> |
|-----------------|---------------------|
| 1               | 16.86               |
| 2               | 17.7                |
| 3               | 19.51               |
| 4               | 23.38               |
| 5               | 28.57               |
| 6               | 22.98               |
| 7               | 17.82               |
| 8               | 17.71               |
| 9               | 16.45               |
| 10              | 16.6                |
| 11              | 24.54               |
| 12              | 17.57               |
| 13              | 20.38               |
| 14              | 17.58               |
| 15              | 20.32               |
| 16              | 17.27               |
| 17              | 20.4                |
| 18              | 23.53               |
| 19              | 21.35               |
| 20              | 23.23               |
| 21              | 19.5                |
| 22              | 20.52               |
| 23              | 18.52               |
| 24              | 25.15               |
| 25              | 19.23               |
| 26              | 20.82               |



**Tablo 11** Patolojik dokulardaki miR-144-3p'nin Ct değerleri

| <b>ÖRNEK NO</b> | <b>CT DEğERLERİ</b> |
|-----------------|---------------------|
| 1               | 21.15               |
| 2               | 22.64               |
| 3               | 24.17               |
| 4               | 29.03               |
| 5               | 36.75               |
| 6               | 25.41               |
| 7               | 24.55               |
| 8               | 21.44               |
| 9               | 23.65               |
| 10              | 22.85               |
| 11              | 25.59               |
| 12              | 21.11               |
| 13              | 25.49               |
| 14              | 22.11               |
| 15              | 23.86               |
| 16              | 22.88               |
| 17              | 24.26               |
| 18              | 27.64               |
| 19              | 23.19               |
| 20              | 27.7                |
| 21              | 25.38               |
| 22              | 25.95               |
| 23              | 24.58               |
| 24              | 30.67               |
| 25              | 26.05               |
| 26              | 25.92               |

## 9.TARTIŞMA

Son zamanlarda, miRNA'ların normal hücrel fonksiyonlarını idame ettirilmesinde önemli olduğu gösterilmiştir ve miRNA'ların ekspresyonunun disregülesyonu kanser girişimi ve tümör progresyonuna neden olabilir. (99,100)

miR-(106b-5p,17-5p,144-3p,19a-3p) tümör dokusundaki düzeyini araştırdık. Yapılan çalışmalarda tespit edilen PTEN'i hedefleyen mikroRNA'ların düzeylerinin malignite gelişimindeki öneminin artmasıyla bu çalışmanın yapılmasına karar verilmiştir. Bu çalışmada ki amacımız biyomarkır olarak kullanılması için araştırılan PTEN'i hedefleyen mikroRNA'ların GBM'li tümör dokusunda ki seviyesini ölçmek oldu. miR(106b-5p, 17-5p,144-3p,19a-3p) glioblastome multiforme'de pten eksploresyonunu düzenleyerek bir onkojen gibi davranan bir risk faktörü olup olmadığına bakıldı. miR (106b-5p,17-5p,144-3p,19a-3p) aşırı ekspresyonu, PTEN'i regüle ederek in vitro hücre proliferasyonunu ve invazyonunu etkiler.

Her bir miRNA, hedef diziye 3'UTR komplementlerine bulunan mirRNA'daki yüzlerce geni hedefleme potansiyeline sahiptir. PTEN, beyin tümörleri de dahil olmak üzere insan kanserinde en sık mutasyon geçiren tümör baskılayıcılardan biridir.(113,114)PTEN'i hedefleyen miRNA-(106b-5p,17-5p,144-3p,19a-3p) aşırı ekspresyonu gbm hücrelerinde proliferasyon, migrasyon, invazyon artışını sınırlayabilir. Klinik çalışmalar, glioblastomadaki PTEN mutasyonunun sağkalımla hiçbir kolerasyon göstermediğini ortaya koymuştur.(115) Bununla birlikte, anaplastik oligodendroglioblastom ve astrositomalarda PTEN değişiklikleri ve kötü prognoz arasında pozitif bir kolerasyon vardır.(115,116) PTEN mutasyonu olan pediatrik hastaların prognozu daha kötüdür.(117)

PIN GUO ve arkadaşları'nın yapmış olduğu Glioblastoma hücrelerindeki miR-708'in tümör süpresyonunda ki rolü adlı makalede normal beyin dokusu ile GBM tümör dokusunda yapılan araştırmalarda GBM hücrelerindeki miR-708 düzeyi normal beyin dokusundaki mir-708'e göre daha düşük gelmiştir.(118) JW.LUO ve

arkadaşları'nın yapmış olduğu Glioblastomanın patogeneğinde mikroRNA'nın rolü isimli makalede normal beyin doku ile GBM tümör dokusunda yapılan araştırmalarda gbm tümör dokusunda normal beyin dokusuna göre miR-221'in daha yüksek olup ,miR-128 , miR-181a , miR-181b , miR-181c' nin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. (119)

DAGUAN HUANG ve arkadaşları Glioblastome multiforme'de miR-340 supresyonu adlı makalede normal beyin dokusuyla ile glioblastome multiforme'li beyin dokusudaki miR-340 seviyesi araştırılması sonucunda miR-340'ın GBM'li beyin dokusunda normal beyin dokusuna göre düşük çıktığı tespit edilmiştir.(120) Higt-grade gliomalarındaki biomarkır olarak kullanılan mikroRNA'lar adlı makalede normal beyin dokusu ile Glioblastome multiforme'li beyin dokusu arasında bizimde çalışmamızda kullanmış olduğumuz 17-5p ve 106-5p'inde içinde bulunduğu 21 mikroRNA GBM dokusunda yüksek, geri kalan 15 mikroRNA da GBM'li dokuda düşük çıkmıştır.(121)

TAKATOSHI ve arkadaşları Işınlanma sonrasında glioblastoma steam-like hücreler tarafından azaltılmış PTEN ifadesi ve miR-17-5p,-19a-3p, -19b-3p, -21-5p,-130b-3p,-221-3p ve -222-3p'nin aşırı ekspresyonu adlı çalışmada PTENi etkileyen 7 mikroRNA'dan 60Gy radyasyon verilen GBM stem-like cell's ve radyasyon verilmeyen stem-like celler karşılaştırılmış olup , bizimde çalışmamızda bulunan 17-5p, 19a-3p'inde içinde bulunduğu miRNA lar radyasyon verilmeyen GBM stem-like cell de radyasyon verilene göre düşük gelmiştir. Bu çalışmadaki biomarkırların içerisindeki radyasyon verilmeyen GBM stem-like cell de radyasyon verilene göre 129-5p yüksek gelmiştir.(122)

miR-144-3p glioblastome multiforme'de antitümör etkisi adlı makalede FENGMING LAN ve arkadaşları bizimde çalışmış olduğumuz miR144-3p seviyesi glioblastome'li tümör dokusunda normal beyin dokusuna göre düşük gelmiştir. (123)

Bu zamana kadar yapılan çalışmalara bakıldığında hangi miRNA'nın hangi dokuya özgü olduğu halen netlik kazanmamıştır. Kanserde gelişim sürecinin bir biyomarkırđ veya terapotik ajan olarak miRNA'lardan yararlanılması için elde edilen bilgilerin belirli bir standartlara getirilmesi gerekmektedir.



## 10.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

26 hastayla yapılan çalışmamızda GBM tümör dokusunda miRNA düzeylerine bakıldı. Çalışmamızda örnek sayısının azlığı ve kontrol grubunun olmaması nedeniyle yaptığımız çalışma bildiri niteliği taşımaktadır.

Hasta sayısının artırılması, kontrol grubunun oluşturulması, hangi miRNA'nın hangi dokuya özgü olduğunun bulunması, miRNA ile ilgili bilgilerin belli bir standarta getirilmesiyle miRNA'ların biyomarkır olarak kullanılması daha doğru sonuçlar verebilir.

## 11. KAYNAKLAR

- 1-Santral Sinir Sistemi Glial Tümörlerinde Kemoterapi Chemotherapy in Glial Tumors of Central Nervous System Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ<sup>a</sup>, Ömer DİZDAR<sup>a</sup>, Samed RAHATLI<sup>a</sup>, Özden ALTUNDAĞ Tıbbi Onkoloji BD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2013;6(1):38-42 Article Language: TR
- 2-Ironside CV, Moss TH, Louis DN: Astrocytic tumors. Diagnostic Pathology of Nervous System Tumours, 1. Basım. London :Churchill Livingstone 2002: 53-121
- 3- Levin VA, Leibel SA, Gutin PH, Hellman S, Rosenberg SA, DeVita VT: Cancer: principles and Practice of Oncology(6th ed).Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2100- 2160
- 4- Sathornsumetee S, Rich JN: Designer therapies for glioblastoma multiforme. Annals of the New York Academy of Sciences 1142:108-132,2008
- 5- Geçmişten günümüze glioblastoma genetiği Rasime KALKAN Emine İkbāl ATLI Yakın doğu üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı , Lefkoşa Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye 11.06.2014
- 6- Iacob G, Dinca EB: Current data and strategy in glioblastoma multiforme. Journal of Medicine and Life 2(4):386-393, 2009
- 7- Newton HB: Overview of the molecular genetics and molecular chemotherapy of GBM. Ray Swapan K. (ed), Glioblastoma: Molecular Mechanisms of Pathogenesis and Current Therapeutic Strategies. Springer Science+Business Media, 2010:1
- 8- durmaz R: Glioblastoma Multiforme. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 3(34):35-40, 2007
- 9- Buckner JC. Factors influencing survival in high –grade gliomas. Semin Oncol 2003 ; Suppl 19;10-4
- 10- Durmaz R, Vural M: Primer ve sekonder glioblastoma multiforme genetiği. Türk Nöroşirürji Dergisi 17(2):80-90, 2007

- 11- Ozawa T, Faddegon AB, Hu JL. Response of intracerebral human glioblastoma xenografts to multifraction radiation exposures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 2006; 66: 263-270.
- 12- Buatti JM, Marcus RB, Mendenhall WM. Accelerated hyperfractionated radiotherapy for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 1996; 34: 785-792
- 13- Mason WP, Cairncross JG. Drug Insight: temozolomide as a treatment for malignant glioma: impact of a recent trial. *Nat Clin Pract Neurol* , 2005; 1 : 88-95.
- 14- Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* , 2005; 352: 987-996.
- 15- Barth, RF., Yang, W., Adams, DM., et al. (2002). Molecular targeting of the epidermal growth factor receptor for neutron capture therapy of gliomas. *Cancer Res*, 62:3159-3166
- 16- Rempel, SA. (2001). Molecular biology of nervous system tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*, 15:979-1006
- 17- Shapiro, JR. ( 2001). Genetics of nervous system tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*, 15:961-977
- 18- Tohma, Y., Gratas, C., Biernat, W., Peraud, A., Fukuda, M., Yonekawa, Y., Kleihues, P., Ohgaki, H. (1998). PTEN (MMAC1) mutations are frequent
- 19- Zhu, Y., Parada, LF. (2002). The molecular and genetic basis of neurological tumours. *Nat Rev Cancer*, 2:616-626
- 20- Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer Metastasis Rev*. 2009;28:369–378.
- 21- Davis FG and McCarty BJ. Epidemiology of brain tumors. *Curr opin in neurology* 2000;13:635-40
- 22- Musicco M, Filippini G, Bordo BM, Melotto A, Morello G, Berrino F. Gliomas and occupational exposure to carcinogens: case-control study. *American journal of epidemiology*. 1982;116(5):782-90.

23. McLaughlin JK, Malker HS, Blot WJ, Malker BK, Stone BJ, Weiner JA, et al. Occupational risks for intracranial gliomas in Sweden. *Journal of the National Cancer Institute*. 1987;78(2):253-7.
- 24- Bondy M, Wiencke W, Wrensch M, Krytsis AP, Genetics of primary brain tumors: a review. *J Neurooncol* 1994;18(1):69-81
- 25- Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo, 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(5897):1807-1812, 2008
- 26- Levin VA, Leibel SA, Gutin PH, Hellman S, Rosenberg SA, DeVita VT: *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:2100- 2160
- 27- The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary David N. Louis<sup>1</sup> · Arie Perry<sup>2</sup> · Guido Reifenberger<sup>3,4</sup> · Andreas von Deimling<sup>4,5</sup> · Dominique Figarella-Branger<sup>6</sup> · Webster K. Cavenee<sup>7</sup> · Hiroko Ohgaki<sup>8</sup> · Otmar D. Wiestler<sup>9</sup> · Paul Kleihues<sup>10</sup> · David W. Ellison<sup>11</sup> Received: 22 January 2016 / Revised: 8 February 2016 / Accepted: 9 February 2016 / Published online: 9 May 2016 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016
- 28- Broniscer A, Tatevossian RG, Sabin ND, Klimo P Jr, Dalton J, Lee R, Gajjar A, Ellison DW (2014) Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 40:327–336. doi:10.1111/nan.12093
- 29- Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, Foreman NK (2013) Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol* 37:685–698. doi:10.1097/PAS.0b013e31827f9c5e
- 30- Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Foreman NK (2015) BRAF VE1 immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol* 39:528–540. doi:10.1097/PAS.0000000000000363
- 31- Kleinschmidt-DeMasters BK, Alassiri AH, Birks DK, Newell KL, Moore W, Lillehei KO (2010) Epithelioid versus rhabdoid glioblastomas are distinguished by monosomy 22 and immunohistochemical expression of INI-1 but not claudin 6. *Am J Surg Pathol* 34:341–354. doi:10.1097/PAS.0b013e3181ce107b



- 32- Perry A, Miller CR, Gujrati M, Scheithauer BW, Zambrano SC, Jost SC, Raghavan R, Qian J, Cochran EJ, Huse JT et al (2009) malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol* 19:81–90. doi:10.1111/j.1750-3639.2008.00167.x
- 33- Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, Jones DT, Pfister SM, Herold-Mende C, Wick W et al (2014) Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 128:551–559. doi:10.1007/s00401-014-1326-7
- 34- Wiestler B, Capper D, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Sturm D, Koelsche C, Berton A, Schweizer L, Korshunov A et al (2014) Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol* 128:561–571. doi:10.1007/s00401-014-1315-x
- 35- Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, Bender S, Sturm D, Capper D, Meyer J, Schrimpf D, Kool M, Northcott PA et al (2015) Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol* 129:669–678. doi:10.1007/s00401-015-1405-4
- 36- Ramkissoon LA, Horowitz PM, Craig JM, Ramkissoon SH, Rich BE, Schumacher SE, McKenna A, Lawrence MS, Bergthold G, Brastianos PK et al (2013) Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:8188–8193. doi:10.1073/pnas.1300252110 40. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche
- 37- Zhang J, Wu G, Miller CP, Tatevossian RG, Dalton JD, Tang B, Orisme W, Punchihewa C, Parker M, Qaddoumi I et al (2013) Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet* 45:602–612. doi:10.1038/ng.2611
- 38- Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P, Liu XY, Fontebasso AM, Bouffet E, Bartels U, Albrecht S, Schwartzentruber J, Letourneau L et al (2012) K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol* 124:439–447. doi:10.1007/s00401-012-0998-0
- 39- Wu G, Broniscer A, McEachron TA, Lu C, Paugh BS, Becksfort J, Qu C, Ding L, Huether R, Parker M et al (2012) Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet* 44:251–253. doi:10.1038/ng.1102

- 40- Parker M, Mohankumar KM, Punchihewa C, Weinlich R, Dalton JD, Li Y, Lee R, Tatevossian RG, Phoenix TN, Thiruvengatam R et al (2014) C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF-kappaB signalling in ependymoma. *Nature* 506:451–455. doi:10.1038/nature13109
- 41-. Pietsch T, Wohlers I, Goschzik T, Dreschmann V, Denkhaus D, Dorner E, Rahmann S, Klein-Hitpass L (2014) Supratentorial ependymomas of childhood carry C11orf95-RELA fusions
- 42- Rodriguez FJ, Perry A, Rosenblum MK, Krawitz S, Cohen KJ, Lin D, Mosier S, Lin MT, Eberhart CG, Burger PC (2012) Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor of childhood: a distinctive clinicopathologic entity. *Acta Neuropathol* 124:627–641. doi:10.1007/s00401-012-1037-x
- 43- Rodriguez FJ, Schniederjan MJ, Nicolaides T, Tihan T, Burger PC, Perry A (2015) High rate of concurrent BRAF-KIAA1549 gene fusion and 1p deletion in disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal neoplasms (DOLN). *Acta Neuropathol* 129:609–610. doi:10.1007/s00401-015-1400-9
- 44- Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A et al (2012) Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 123:465–472. doi:10.1007/s00401-011-0922-z
- 45- Karlsson UL, Leibel SA, Wallner K, Davis LW, Brady LW. Primary intracranial Neoplasms. Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. Third ED., Philadelphia: J.B Lippincott Company 1998 :777-822.
- 46- Ohgaki H, Kleihues P: Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *American Journal of Pathology* 170(5): 1445-1453, 2007
- 47- Sarkar C, Jain A, Suri V: Current concepts in the pathology and genetics of gliomas. *Indian Journal of Cancer* 46(2):108-119, 2009
- 48- Krakstad C, Chekenya M: Survival signaling and apoptosis resistance in glioblastoma: Opportunities for targeted therapeutics. *Molecular Cancer* 9:135, 2010
- 49- Kleihues P, Cavenee WK. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics-tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press; 2000.

- 50- Schmidt MC, Antweiler S, Urban N, Mueller W, Kuklik A, Meyer-Puttlitz B. Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61:321–328.
- 51-. Russel DS, Rubinstein LJ. *Pathology of Tumors of the Nervous System* 4th Edition Baltimore, Williams and Wilkinc Co,1977.
- 52-Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D, Fulling K, Lamarche J, Peress N. Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas. *Cancer*. 1983;52(3):550-4.
- 53- Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer*. 1985;56(5):1106-11.
- 54- Robbins Temel Patoloji Yayın tarihi: 09/2013 Yazar: Kumar, Abbas, Aster Çevirmen: Prof. Dr. Sıtkı Tuzlalı, Doç. Dr. Mine Güllüoğlu, Prof. Dr. Uğur Çevikbaş
- 55- Maity A, Pruitt AA, Judy KD, Phillips PC: Cancer of the central nervous system. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds: *Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, 2004, 1347-1431
- 56-Philips PC . *Neurooncology*. Current opinion in Neurology 1995;8:411-3
- 57- Wolf HK, Buslei R, Schmidt-Kastner R, Schmidt-Kastner PK, Pietsch T, Wiestler OD. NeuN. A useful neuronal marker for diagnostic histopathology. *J Histochem Cytochem*. 1996;44:1167–1171.
- 58- Haddad SF, Moore SA, Schelper RL, Goeken JA. Vascular smooth muscle hyperplasia underlies the formation of glomeruloid vascular structures of glioblastoma multiforme. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1992;51:488–492.
- 59- Burger PC, Pearl DK, Aldape K, Yates AJ, Scheithauer BW, Passe SM. Small cell architecture-a histological equivalent of EGFR amplification in glioblastoma multiforme. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001;60:1099–1104.
- 60- Karadeniz AN, Frazer I. Erişkin Yaş Oligodendrogliomalı Hastalarda Kombine Tedavi ve Radyoterapi Sonuçları. *Türk Onkoloji Dergisi*, 1987 ; 3(1-2) : 605-611.

- 61-Packer RJ, Sutton LN, Rorke LB, Littman P, Bruce DA. Oligodendroglioma of Posterior fossa in Childhood. *Cancer*, 1985; 56: 195-199.
- 62-Oh D, Prayson RA. Evaluation of epithelial and keratin markers in glioblastoma multiforme. An immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123:917–920.
- 63- Maity A, Pruitt AA, Judy KD, Phillips PC: Cancer of the central nervous system. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds: *Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, 2004 ; 1347-1431.
- 64- Levin A, Leibel SA, Gutin PH, Neoplasms of the Central Nervous. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5th ED., Philadelphia: J.B Lippincot-Raven Publishers, 1997:2022-2083.
- 65-Weingart J, Brem H. Brain Tumors and Cancers of the Central Nervous System. Neiderhuber JE. *Current Therapy*. Fhirst ED., Decker: Mosby- Year Book Inc, 1993: 538-546.
- 66- Levin VA, Gutin PH, Leibel SA. Neoplasms of the Central Nervous System.In De Vita Jr, *Cancer Principles and Practice of Oncology*: 4th ed. Philedelphia: JB Lippincott1993.
- 67- Karlsson UL, Leibel SA, Wallner K, DavisLW, Brady LW, Brain in: *Principles and Practise of Radiation Oncology*. (eds) : Perez CA, Brady LW ,J.B Lippincot Company Philadelphia:1992, ch23: 513-563
- 68- McKnight TR, von dem Bussche MH, Vigneron DB, Lu Y, Berger MS McDermott MW, et al. Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(4):794-802
- 69- Ringel F, Sala F. Intraoperative mapping and monitoring in supratentorial tumor surgery. *Journal of neurosurgical sciences*. 2015;59(2):129-39.
- 70- Wesseling P, Schlingemann RO, Rietveld FJ, Link M, Burger PC, Ruiter DJ. Early and extensive contribution of pericytes/vascular smooth muscle cells to microvascular proliferation in glioblastoma multiforme. An immuno-light and immuno-electron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995;54:304–310.

- 71- Hazle JD, Jackson EF, Schomer DF, Leeds NE. Dynamic imaging of intracranial lesions using fast spin-echo imaging: differentiation of brain tumors and treatment effects. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1997;7(6):1084-93.
- 72- Valk PE, Budinger TF, Levin VA, Silver P, Gutin PH, Doyle WK. PET of malignant cerebral tumors after interstitial brachytherapy. Demonstration of metabolic activity and correlation with clinical outcome. *Journal of neurosurgery*. 1988;69(6):830-8
- 73- Brat DJ, Scheithauer BW, Medina-Flores R, Rosenblum MK, Burger PC. Infiltrative astrocytomas with granular cell features (granular cell astrocytomas). A study of histopathologic features, grading, and outcome. *Am J Surg Pathol*. 2002 ;26:750–757.
- 74- Levin VA, Leibel SA, Gutin PH: Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Hellmar S, Rosenberg SA, eds: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 2100-60.
- 75- Karlsson UL, Leibel SA, Wallner K, Davis LW, Brady LW. Primary intracranial Neoplasms. Perez CA, Brady LW. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Third ED., Philadelphia: J.B Lippincott Company 1998 :777-822.
- 76-. Ammirati M, Vick N, Liao YL, Ciric I, Mikhael M. Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery*. 1987;21(2):201-6.
- 77- Fine HA. The basis for current treatment recommendations for malignant gliomas. *Journal of neuro-oncology*. 1994;20(2):111-20.
- 78- Berger MS. Malignant astrocytomas: surgical aspects. *Seminars in oncology*. 1994;21(2):172-85.
- 79- Kelly PJ, Daumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *Journal of neurosurgery*. 1987;66(6):865-74.
- 80- Kristiansen K, Hagen S, Kolled T: Combined modality therapy of operated astrocytomas grad 3 and 4 Confirmation of the value of postoperative multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 47: 1981; 649-652 .
- 81- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):987-96.

82- Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1979;5(10):1725-31.

83- Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *British journal of cancer.* 1991;64(4):769-74.

84- Leibel SA, Scott CB, Loeffler JS. Contemporary Approaches to the treatment of Malignant Gliomas With Radiation Therapy. *Seminars in Oncology* 1994;21 (2):198-219.

85-Byrne TN. Imaging of gliomas. *Seminars in Oncology*, 1994; 21(2): 162-171.

86-Nelson DF, Diener –West M, Horton. J. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas. Reevaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long term follow up. *Natl Cancer Inst Monogr* 1998; 6:279-284.

87-Schnell O, Krebs B, Wagner E, Romagna A, Beer AJ, Grau SJ, et al. Expression of integrin  $\alpha v \beta 3$  in gliomas correlates with tumor grade and is not restricted to tumor vasculature. *Brain pathology.* 2008;18(3):378-86.

88- Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2000;6(7):2585-97

89- Li, J., Yen, C., Liaw, D., Podsypanina, K., Bose, S., Wang, SI., Puc, J., Miliaresis, C., Rodgers, L., McCombie, R., Bigner, SH., Giovanella, BC., Ittmann, M., Tycko, B., Hibshoosh, H., Wigler, MH., Parsons, R. (1997). PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 275:1943- 1947

90- Steck, P A., Perhouse, M. A., Jasse, S. A., Yung, W. K. A., Lin, H., Ligon, A. H., Langford, L. A., Baumgard, M. L., Hattier, T., et al. (1997). Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nature Genet* 17, 32-39

92- Smith, JS., Tachibana, I., Passe, SM., et al. (2001). PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst*, 93:12461256.

- 93- Ermoian, RP., Furniss, CS., Lamborn, KR., et al. (2002). Dysregulation of PTEN and protein kinase B is associated with glioma histology and patient survival. Clin Cancer Res,
- 94- Jones, G., Machado, J Jr., Tolnay, M., et al. (2001). PTEN-independent induction of caspase-mediated cell death and reduced invasion by the focal adhesion targeting domain (FAT) in human astrocytic brain tumors which highly express focal adhesion kinase (FAK). Cancer Res, 61:56885691
- 95- Kotelevets, L., van Hengel, J., Bruyneel, E., et al. (2001). The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for stabilizing intercellular junctions and reverting invasiveness. J Cell Biol, 155:11291135
- 96- Koul, D., Parthasarathy, R., Shen, R., et al. (2001). Suppression of matrix metalloproteinase-2 gene expression and invasion in human glioma cells by MMAC/PTEN. Oncogene, 20:66696678
- 97-Kubiatowski, T., Jang, T., Lachyankar, MB., et al. (2001). Association of increased phosphatidylinositol 3-kinase signaling with increased invasiveness and gelatinase activity in malignant gliomas. J Neurosurg, 95:480488
- 98- Park, MJ., Kim, MS., Park, IC., et al. (2002). PTEN suppresses hyaluronic acidinduced matrix metalloproteinase-9 expression in U87MG glioblastoma cells through focal adhesion kinase dephosphorylation. Cancer Res, 62:63186322
- 99- Ambros V. The functions of animal microRNAs. Nature. 2004;431:350–5.
- 100-Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. Nat Rev Cancer. 2006;6:259–69.
- 101- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans hetero- chronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell 1993; 75: 843–854.
- 102- Faruk Saydam, İrfan Değirmenci, Hasan Veysi Güneş Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye Geliş Tarihi / Received: 28.10.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 26.11.2010
- 103- Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. Nature 2003; 425:415-419

- 104-Sun W, Li YSJ, Huang HD, Shyy JYJ, Chien S. microRNA: A Master Regulator of Cellular Processes for Bioengineering Systems. *Annu Rev Biomed Eng* 2010;12:1-27
- 105- Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15524-15529.
- 106-Cowland JB, Hother C, Gronbaek K. MicroRNAs and cancer. *APMIS* 2007;115:1090–1106.
- 107- Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13944–13949
- 108- Sevli S, Uzumcu A, Solak M et al. The function microRNAs, small potent molecules in human prostate cancer. *Prostate Cancer P D* 2010;13: 208-217.
- 109- Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell* 2005;120: 635– 647.
- 110- Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2007;133:647–658.
- 111-Frankel LB, Christoffersen NR, Jacobsen A, et al. Programmed cell death 4 (PDCD4) is an important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells. *J Biol Chem* 2008; 283:1026–1033
- 112- Sarkar C, Jain A, Suri V: Current concepts in the pathology and genetics of gliomas. *Indian Journal of Cancer* 46(2):108-119, 2009
- 113-Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wang SI, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science*. 1997;275:1943–7.
- 114-Cully M, You H, Levine AJ, Mak TW. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:184–92.
- 115-Smith JS, Tachibana I, Passe SM, Huntley BK, Borell TJ, Iturria N, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1246–56



116-Sasaki H, Zlatescu MC, Betensky RA, Ino Y, Cairncross JG, Louis DN. PTEN is a target of chromosome 10q loss in anaplastic oligodendroglioblastomas and PTEN alterations are associated with poor prognosis. *Am J Pathol.* 2001;159:359–67.

117-Raffel C, Frederick L, O'Fallon JR, Atherton-Skaff P, Perry A, Jenkins RB, et al. Analysis of oncogene and tumor suppressor gene alterations in pediatric malignant astrocytomas reveals reduced survival for patients with PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 1999;5:4085–90

118-Pin Guo ,Jin Lan, Jian Wei Gei Quanmin Nie Qing Mao and Yongming Qou.Department of Neurosurgery, Ren Ji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127; 2Shanghai Institute of Head Trauma, Shanghai 200127, P.R. ChinaReceived January 25, 2013; Accepted May 3, 2013 DOI: 10.3892/or.2013.2526

119-J.W.Luo,X.Wang, Y.Yang, Q.Mao. role of micro-RNA(miRNA)in pathogenesis of glioblastoma(2015)

120- Daquan Huang, Shuwei Qiu, Ruiguang Ge, Lei He, Mei Li, Yi Li, Ying Peng' miR-340 suppresses glioblastoma multiforme

121-Anna-Maria Barciszewska.MicroRNAs as efficient biomarkers in high-grade gliomas *Folia Neuropathol* 2016;54:54(4)351-359

122-Reduced pten expresiion and overexpression of miR-17-5p,-19b-3p,-21-5p,-130b-3p, -221-3p,and -222-3p bu glioblastoma stem like cells following irradiation. Takatoshi Tokudome. Akiko Sasaki, Mayumi Tsuji,Yuko Udaka, Hideto Oyamada, Hiromichi Tsuchiya and Katsuji Oguch 2015 Oct;10(4)2269-2272

123- miR-144-3p exerts anti-tumör effects in glioblastoma by targeting c-Met. LanF,Yu H,Hu M, Xia T,Yue X. 2015 Oct;135(2)274-86 2015 Aug 26.

124- Smirniotopoulos, J. G.; Murphy, F. M.; Rushing, E. J.; Rees, J. H.; Schroeder, J. W. (2007). "From the Archives of the AFIP: Patterns of Contrast Enhancement in the Brain and Meninges". *Radiographics* **27** (2): 525–51.

125-Ali IU, Schriml LM, Dean M: Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity. *Journal of the National Cancer Institute* 1999, 91:1922-32