

Bölüm 34

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNDE MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Haktan Bağış ERDEM¹

GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri beyin ve omurilik yerleşimli tümörlerin tümüne verilen isimdir. Amerika Kanser Derneği'nin son verilerine göre 2018 yılında 23.820 malign SSS tümörü tanısı konmuş ve 17.760 kişinin ise SSS tümörleri sebebiyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir ⁽¹⁾. Çocuklarda lösemilerden sonra ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır. Bunun yanında malign SSS tümörlerinde sağkalım oranı çocuk hastalarda erişkin hastalardan daha yüksektir.

SSS tümörlerinin son yıllarda, tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı artmaktadır. Tanıdan tedaviye mutlaka multidisipliner yaklaşımı gerektiren bu hastalık grubunda, moleküler değişiklikler ve bu bağlamda izlenecek genetik test yaklaşımları önemlidir. Geçtiğimiz yıllarda yapılan çalışmalarla SSS tümörlerinin moleküler-genetik fizyopatolojisinin anlaşılması adına önemli adımlar atılmış ve bu tümörlerde görülen genetik değişikliklerin prognostik değerinin yanı sıra sınıflandırmada da kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bu bilgiler ışığında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 yılında 20 ülke ve 117 merkezin katılımıyla SSS tümörlerini yeniden sınıflandırmıştır ⁽²⁾.

SSS tümör tiplerinde yeni moleküler biyobelirteçlerin geliştirilmesinin hastaların prognoz takip başarısının artmasına, klinik çalışmalara yön vermesine ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine öncülük edeceği düşünülmektedir.

GLİOMALAR

Primer SSS tümörleri arasında gliomalar, hem çocuklarda hem de erişkinlerde en sık görülen ve en fazla çeşitlilik gösteren kanser türüdür. Dünya Sağlık Örgütü

¹ Tıbbi Genetik Uzmanı, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, haktanbagis@atauni.edu.tr

sık görülen genetik değişiklik kromozom 12q kazancıdır. Bu değişiklik MDM2, CDK4 ve GLI1 genlerinde ekspresyon artışına sebep olur. PIM1 ve MYC mutasyonlarının proto-onkogen etkisi de bildirilen moleküler değişiklikler arasındadır.

Primer SSS lenfomaları, gen ekspresyon profili açısından nodal diffüz büyük hücreli B-hücreli lenfoma ile farklılıklar göstermektedir. Primer SSS lenfomalarında IL-4 yolağı ve onun majör mediatörü olan STAT6 aktif transkripsiyon faktörleri önem arz etmektedir. STAT6 genindeki ekspresyon artışı, yüksek doz metotreksat direnci oluşturmakta ve bunun yanında SPP1 ekspresyonunda da artışa sebep olmaktadır ⁽²⁶⁾.

SONUÇ

Son teknolojik gelişmeler ışığında moleküler genetik tanı olanaklarının tüm Dünya'da yaygınlaşması, ülkemiz özelinde de tıbbi genetik anabilim dalları ve klinikleri bünyesinde kurulan ve gelişmeye devam eden genetik hastalıkları tanı merkezlerinin artması sonucunda, SSS tümörlerinde sınıflama ve prognoz takibinde kullanılan genetik testlerin rutin sağlık hizmetlerinde uygulanabilirliği mümkün hale gelmiştir.

SSS tümörlerinin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasında son dönemde önemli veriler literatüre eklenmiş olsa da, etyopatogeneze rol alan yollar ve bu yolları etkileyen genler henüz tam olarak anlaşılmamıştır. İlgili kanserin moleküler genetik yapısına göre doğru bir şekilde sınıflandırılması, tedavi planlamasında ve prognoz takibinde başarıyı artıracaktır. Bu sebeple önümüzdeki dönemde gelişen yeni nesil dizileme teknolojilerinin ışığında tespit edilecek yeni sorumlu genler, aCGH veya alternatif yöntemlerle tespit edilecek kromozomal anomaliler ve moleküler biyoloji çalışmalarında aydınlatılacak epigenetik mekanizmalar tümör sınıflamasını ve hasta takibini önemli ölçüde kolaylaştıracaktır. Ayrıca SSS tümörlerinin genetik mekanizmalarının aydınlatılmasıyla, tespit edilen hedef molekülere yönelik tedavi alternatiflerinin de geliştirilebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta: American Cancer Society; 2019.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131:803-820.
3. Cavenee WK, Louis DN, Ohgaki H, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system WHO Regional Office Europe; 2007.
4. DeAngelis LM. Brain tumors. *New England Journal of Medicine*. 2001;344:114-123.
5. Smoll NR, Schaller K, Gautschi OP. Long-term survival of patients with glioblastoma multiforme (GBM). *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013;20:670-675.

6. Parker SJ, Metallo CM. Metabolic consequences of oncogenic IDH mutations. *Pharmacology & therapeutics*. 2015;152:54-62.
7. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:2499-2508.
8. Liu X-Y, Gerges N, Korshunov A, et al. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. *Acta neuropathologica*. 2012;124:615-625.
9. Nonoguchi N, Ohta T, Oh J-E, et al. TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta neuropathologica*. 2013;126:931-937.
10. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clinical cancer research*. 2013;19:764-772.
11. Gan HK, Cvrljevic AN, Johns TG. The epidermal growth factor receptor variant III (EGFRvIII): where wild things are altered. *The FEBS journal*. 2013;280:5350-5370.
12. Becker AP, Scapulatempo-Neto C, Carloni AC, et al. KIAA1549: BRAF gene fusion and FGFR1 hotspot mutations are prognostic factors in pilocytic astrocytomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2015;74:743-754.
13. Sievert AJ, Lang S-S, Boucher KL, et al. Paradoxical activation and RAF inhibitor resistance of BRAF protein kinase fusions characterizing pediatric astrocytomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110:5957-5962.
14. Duerr E-M, Rollbrocker B, Hayashi Y, et al. PTEN mutations in gliomas and glioneuronal tumors. *Oncogene*. 1998;16:2259.
15. Han F, Hu R, Yang H, et al. PTEN gene mutations correlate to poor prognosis in glioma patients: a meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:3485.
16. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:987-996.
17. Stucklin AG, Kuzan-Fischer C, Taylor MD. Medulloblastomas. *Textbook of Pediatric Neurosurgery*. 2018:1-27.
18. Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta neuropathologica*. 2012;123:473-484.
19. DeSouza R-M, Jones BR, Lowis SP, et al. Pediatric medulloblastoma—update on molecular classification driving targeted therapies. *Frontiers in oncology*. 2014;4:176.
20. Kool M, Jones DT, Jäger N, et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer cell*. 2014;25:393-405.
21. Bahsi T, Ergun SG, Ergun MA, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Next Generation Sequencing and Microarray Resequencing Methods for Detection of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations. *Gazi Medical Journal*. 2018;29:116-118.
22. Taylor MD, Poppleton H, Fuller C, et al. Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. *Cancer cell*. 2005;8:323-335.
23. Parker M, Mohankumar KM, Punchihewa C, et al. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF-κB signalling in ependymoma. *Nature*. 2014;506:451.
24. Gupta K, Salunke P. Understanding ependymoma oncogenesis: An update on recent molecular advances and current perspectives. *Molecular neurobiology*. 2017;54:15-21.
25. Domingues P, González-Tablas M, Otero Á, et al. Genetic/molecular alterations of meningiomas and the signaling pathways targeted. *Oncotarget*. 2015;6:10671.
26. Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A, et al. Gene expression and angiotropism in primary SSS lymphoma. *Blood*. 2006;107:3716-3723.