

Yüksek Dereceli Gliomalarda Azalmış Serum sRANKL ve sTREM2 Seviyeleri: Prognoz ile İlişkisi

Reduced Serum sRANKL and sTREM2 Levels in High-Grade Gliomas: Association with Prognosis

Mustafa EFENDİOĞLU¹, Elif ŞANLI¹, Ceren TÜRKÖĞLU², Naci BALAK³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Glioblastoma multiforme (GBM) dâhil olmak üzere yüksek dereceli gliomalar (YDG), birincil beyin tümörlerinin çoğunluğunu oluşturur. Bununla birlikte, tanısal ve prognostik biyobelirteçler YDG için oldukça sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, YDG hastalarında sRANKL ve sTREM2 düzeylerinin prognostik değerini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 12 YDG hastası, 14 tümörü glial (GT) kaynaklı olmayan hasta ile 20 yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol dâhil edildi. Hastaların genel sağlık durumları kaydedildi. sRANKL ve sTREM2'nin operasyon öncesi serum seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. YDG hastalarının tümörleri p53 ve Ki67 için immunohistokimyasal boyama ile analiz edilerek yüzde skorları hesaplandı.

Bulgular: YDG'si olan ve GT olmayan hastalar, sağlıklı bireylere göre daha

düşük serum sRANKL ve sTREM2 seviyeleri gösterdi. sRANKL seviyeleri hastaların genel sağkalımı ile ters orantılı olarak (p=0,002, R=-0,787), sTREM2 seviyelerinin ise p53 skoru ile ters orantılı olduğu saptandı (p=0,018, R=-0,666).

Sonuç: Beyin tümörü bulunan hastalarda, periferik dolaşımdaki glial aktivite biyobelirteçlerinin seviyeleri gösterilmiştir. Serum sRANKL seviyeleri, YDG hastaları için potansiyel bir prognostik biyobelirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma multiforme, glioma, çözünür reseptör aktivatör nükleer faktör-kappa B ligandı (sRANKL), çözünür miyeloid hücreler 2 üzerinde sergilenen tetikleyici reseptör (sTREM2)

ABSTRACT

Introduction: High-grade gliomas (HGG), including Glioblastoma multiforme (GBM), account for the majority of primary brain tumors. Nevertheless, prognostic and diagnostic biomarkers are quite limited for HGG. The objective of this study was to investigate the prognostic value of sRANKL and sTREM2 levels in HGG patients.

Methods: Twelve consecutive patients with HGG, 14 patients with non-glial tumors (non-GT) and 20 age and gender-matched healthy controls were recruited. Overall survival duration of the patients was recorded. Pre-operative serum levels of sRANKL and sTREM2 were measured by ELISA. Tumors of HGG patients were analyzed by immunohistochemical staining for p53 and Ki67 and percentage scores were calculated.

Results: Patients with HGG and non-GT showed lower serum sRANKL and sTREM2 levels than healthy individuals. Levels of sRANKL were inversely correlated with the overall survival of patients (p=0.002, R=0.787), while sTREM2 levels were inversely correlated with p53 score (p=0.018, R=-0.666) but not survival.

Conclusion: Brain tumor patients show suppressed levels of glial activity biomarkers in the peripheral circulation. Serum sRANKL levels may serve as a potential prognostic biomarker for HGG.

Keywords: Glioblastoma multiforme, glioma, soluble receptor activator for nuclear factor- κ B ligand (sRANKL), soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2)

Cite this article as: Efendioğlu M, Şanlı E, Türkoğlu C, Balak N. Yüksek Dereceli Gliomalarda Azalmış Serum sRANKL ve sTREM2 Seviyeleri: Prognoz ile İlişkisi. Arch Neuropsychiatry 2021;58:133-136.

GİRİŞ

Glioblastoma multiforme (GBM) dahil olmak üzere yüksek dereceli gliomalar (YDG), primer beyin tümörlerinin çoğunluğunu oluşturur (1). Dördüncü derece glioma olarak sınıflandırılan GBM, en yaygın ve invazif primer beyin tümörü türüdür (2). GBM'ler tüm yüksek dereceli gliomaların yansından fazlasını ve tüm merkezi sinir sistemi tümörlerinin %16'sını oluşturur. Tümörün konumuna bağlı olarak en yaygın semptomlar yeni başlayan nöbetler, konuşma bozuklukları, motor ve bilişsel bozukluklar ve

tekrarlayan baş ağrılarıdır (1-3). Tümörün prognozu, lokasyonu, boyutu ve klinik bulgulara bağlı olarak hastalara cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır (3). Ayrıca, izositrat dehidrogenaz-1 (IDH-1) gen mutasyon analizi hastalığın ilerleyişi hakkında öngörü sağlasa da YDG için erken tanı ve prognoz için kullanılabilecek pratik ve iyi tanımlanmış serum bazlı biyobelirteçler bulunmamaktadır (2). YDG teşhisinden sonra hastalarda beklenen ortalama yaşam süresi genellikle 2 yıldan azdır (4).

Reseptör aktivator nükleer faktör-kappa B ligandı (RANKL), bir tümör nekroz faktörü (TNF) ailesi proteinidir. RANKL, reseptör aktivator nükleer faktör-kappa B (RANK) ile etkileşerek kemiklerin yeniden modellenmesinde ve NF- κ B, c-Jun ve serin/treonin kinaz Akt/PKB gibi farklı sinyal yollarının aktivasyonu ile lenf düğümlerinin gelişiminde önemlidir (5,6). Osteoprotegerin (OPG) ise RANKL'nin reseptörü RANK'a bağlanmasını engeller ve bu blokaj, aşırı kemik emilimini önlemek ve arterleri kireçlenmeden korumak için gereklidir. RANKL, transmembran yapıda veya efektör T hücreleri tarafından salgılandığında çözünür (sRANKL) formda bulunabilir (7). Ekspresyonu sinoviyal, epitel ve kemik iliği stromal hücrelerinde, lenf düğümleri, akciğer, timus ve dalakta farklı seviyelerde gerçekleşir. RANKL aktivasyonu ise TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11, IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra paratiroid hormonu (PTH), vitamin D3, progesteron ve kortikosteroidler tarafından yönlendirilir (5,7,8). RANK/RANKL sisteminin periferik kan düzeyinde ve gen ekspresyonundaki değişiklikler, romatoid artrit (RA), koroner arter hastalığı (CAD) (6), akciğer (9) ve meme kanseri (8) gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. In vivo çalışmalar, RANKL ekspresyonunun ortadan kaldırılmasının B lenfosit ve timosit gelişiminde bozulmaya neden olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, dendritik hücrelerde ifade edilen RANK ile T lenfositler aracılığıyla uyarılan RANKL iletimi, lenf düğümlerinde organogenezini yönlendirerek bağışıklık toleransının bozulmasına yol açabilmektedir (8,10). sRANKL'in artmış ekspresyonu, cinsiyet hormonu ile uyarılan ve ailesel BRCA1 mutasyonu ile bağlantılı meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (11, 12). Artmış RANKL aktivasyonu ayrıca akciğer, prostat, mide ve rahim ağzı kanserlerinde de bulunmuş ve kötü prognoza işaret ettiği bildirilmiştir (13,14).

Miyeloid hücreler 2 üzerinde sergilenen tetikleyici reseptör (TREM2), mikroglial fagositozu ve inflamasyonla ilişkili kaskadları uyararak inflamasyon süreçlerini yönlendirdiği bilinen immünooglobulin domenine sahip doğal bir immün yanıt reseptörüdür (12). Apoptotik nöronların ve amiloid plakların temizlenmesinde önemli antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Bu nedenle TREM2 mutasyonları veya disfonksiyonu, Nasu-Hakola hastalığı, Alzheimer hastalığı (AD) ve Amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif hastalıklara yol açabilir (15). TREM2'nin proteazlarla enzimatik olarak işlenmesi, beyin omurilik sıvısı (BOS), plazma ve serum gibi insan vücut sıvılarında bulunan çözünür formunu (sTREM2) oluşturur (16). Demans hastalarının vücut sıvılarında azalmış sTREM2 düzeyleri, multipl skleroz gibi diğer inflamatuvar nörolojik hastalıklarda ise BOS'ta artmış sTREM2 seviyeleri saptanmıştır (17).

Bu çalışmanın amacı, YDG'li hastalarda serum sRANKL ve sTREM2 düzeylerindeki olası değişiklikleri saptamak ve bunların prognostik ve/veya tanısal bir biyobelirteç değeri taşıyıp taşımadığını belirlemektir.

YÖNTEM

Katılımcılar

Yüksek dereceli glioması (YDG) olan 12 hasta, glioma dışında tümörü olan 14 hasta (GT olmayan) ve 20 yaş-cinsiyet uyumlu sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcıların, nörolojik bulguları, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi (BT) sonuçları ile genetik analizleri incelenmiş olup katılımcılar 2016 Dünya Sağlık Örgütü Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırmasının (18) glioblastoma ve diğer tümör türleri ile ilgili tanı kriterlerini karşılamaktadır. Tüm hastalara cerrahi rezeksiyon sonrası standart kemoradyoterapi uygulandı (19). Çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve tüm katılımcılardan yazılı onayları alındı. Gerçekleştirilen tüm prosedürler, etik standartlara ve 1964 Helsinki bildirgesine ve daha sonraki değişikliklere uygun şekilde yürütüldü.

İmmünohistokimyasal Analiz

İmmünohistokimyasal boyamalar, formalinle sabitlenmiş ve parafine gömülü tümör numunelerinde p53 ve Ki67 antikorları (DAKO, Danimarka) kullanılarak gerçekleştirildi ve skorlandı (20). Kahverengi nükleer boyanma her iki antikor için de pozitif kabul edildi. IDH-1-R132H mutasyonu daha önce tarif edildiği üzere immünohistokimya yöntemi ile belirlendi (21).

ELISA

Hastaların kan örnekleri cerrahi girişim öncesi alınarak 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi ve -80° C'de derin dondurucuda saklandı. Ticari ELISA kitleri ile sRANKL (Elabscience, Wuhan, Çin) ve sTREM2 (MyBiosource Inc., San Diego, ABD) serum seviyeleri üreticilerinin tavsiye ettiği protokoller doğrultusunda tespit edildi. Optik yoğunluk (OD) 450 nm'de ölçüldü ve konsantrasyonlar standart eğriye göre hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

sRANKL ve sTREM2 düzeylerindeki farklılıklar, ANOVA ve Tukey post-hoc testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p'nin 0,05'in altındaki değerleri olarak tanımlandı.

BULGULAR

YDG Hastalarının Klinik ve Patolojik Özellikleri

Tüm YDG hastalarında (5 kadın/7 erkek; tanı anındaki ortalama yaş±standart sapma, 54,9±19,8) izositrat dehidrogenaz 1 mutasyonu negatif (IDH1-vahşi tip) III. veya IV.derece tümörler vardı. Glial tümörü olmayan hastalara (8 kadın/6 erkek; 59,6±18,7) menenjiom, adenokarsinom, schwannoma ve lenfoma tanısı konmuştur. YDG hastalarının genel sağkalm süresi 1-15 ay (8,5±4,7) arasında değişmektedir. YDG'li hastalarda tümörlerin lokasyonu, ağırlıklı olarak frontal lob (n=5), parietal lob (n=3), korpus kallozum (n=2), talamus (n=1) ve temporo-parieto-okspital bileşkede (n=1) yer almaktadır. YDG hastalarının klinik, demografik ve immünohistokimya verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

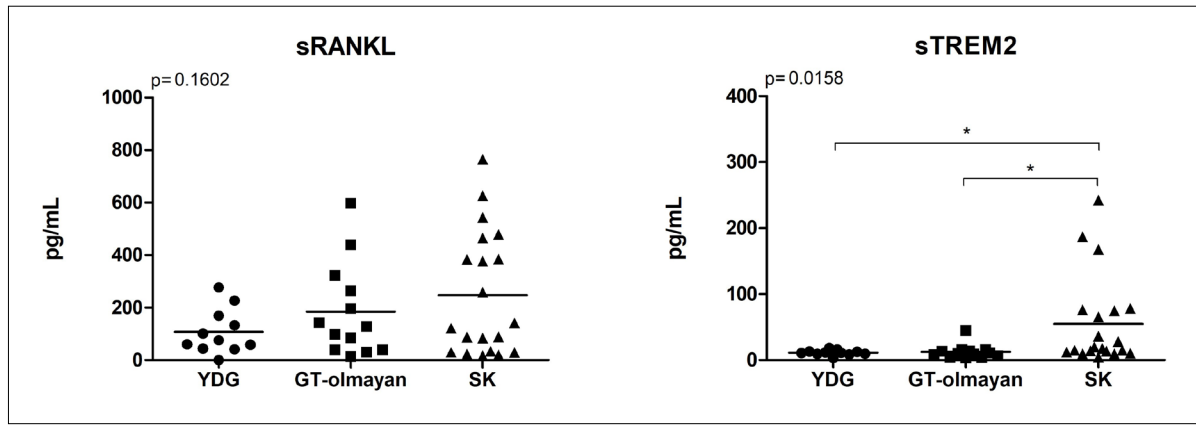
Tablo 1. Yüksek dereceli gliomalı hastaların klinik ve demografik özellikleri

Cinsiyet/Yaş	Derece	Sağkalm (ay)	%Ki67	%p53
K/73	IV	5	15	1
K/50	IV	15	20	60
K/61	IV	5	20	50
K/25	IV	15	18	5
E/48	IV	12	20	50
E/51	IV	1	50	30
E/70	IV	5	12	60
E/81	IV	8	50	30
E/49	IV	9	20	0
E/17	III	11	24	10
E/79	IV	3	80	0
K/55	III	13	29	26

K, kadın; E, erkek.

Klinik Özelliklerin sRANKL ve sTREM2 Düzeyleriyle İlişkisi

Hem YDG'li hem de glial tümörü olmayan hastalar, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla hem sRANKL hem de sTREM2'nin ameliyat öncesi serum seviyelerinde azalma eğilimi gösterdi (sırasıyla p=0,1602 ve p=0,0158). Bununla birlikte, bu eğilim yalnızca sTREM2 için istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır (Şekil 1). sRANKL ve/veya TREM2'nin YDG hastaları için prognostik bir değeri olup olmadığını belirlemek için korelasyon analizi yapıldı. Hastaların yaş ve Ki67 skor parametreleri ile sRANKL ve sTREM2 serum ile sRANKL/sTREM2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte, serum sRANKL seviyeleri, YDG'li hastaların



Şekil 1. Yüksek dereceli gliomalarda (YDG), glial olmayan tümörleri (GT olmayan) bulunan hastaların ve sağlıklı kontrollerin (SK) serum sRANKL ve sTREM2 seviyeleri. Yatay çizgiler ortalama değerleri gösterir. Panelin sol üst köşesindeki p değerleri ANOVA ile elde edilmiştir.* Tukey'in post-hoc testine göre p<0,05.

genel sağkalım süresi ile anlamlı bir ters korelasyon gösterdi ($p=0,002$, $R=0,787$). Bu bulgunun aksine, sTREM2 seviyeleri ise genel sağkalım süresi ile değil p53 skoru ile ters orantılıydı ($p=0,018$, $R=-0,666$).

TARTIŞMA

sRANKL ve sTREM2, mikroglia ve lenfositler gibi spesifik hücre tiplerinin hayatta kalmasıyla ilişkili olduğu ve beyinde inflamasyon süreçlerinde rol oynadığı bilinen iki önemli moleküldür. Bu çalışmada, YDG ve tümörü glial kaynaklı olmayan hastaların operasyon öncesi alınan serumlarında sRANKL ve sTREM2 düzeylerini araştırdık. Özellikle, tümörü bulunan hastaların periferik dolaşımında her iki molekülün de baskılandığı bulunmuştur.

RANK ve RANKL, tümörlerde fazla miktarda eksprese edilir ve anormal hücre proliferasyonuna, hayatta kalmaya, tümör invazyonuna ve metastaza yol açabilir (22). Ayrıca, RANKL ile uyarılan NF- κ B aktivitesi, gliomagenез ve radyo/kemoterapi direnci ile ilişkilendirilmiştir (23). Mikroglia, makrofaj ve dendritik hücrelerde bol miktarda bulunan TREM2'nin bozulmuş fonksiyonu ise akson hasarı ve miyelin kaybı sonucu nörodejenerasyon ile ilişkilidir (24). Hem RANKL hem de TREM2'nin glioma hücre proliferasyonunu ve invazyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir (25). Bu nedenle, bu mediyatörlerin azalmış seviyeleri, tümörlerin daha fazla genişlemesini önlemek için ortaya çıkan koruyucu bir negatif geri besleme mekanizmasının bir yansıması olabilir.

Bu varsayımınla uyumlu olarak, daha yüksek serum RANKL düzeylerine sahip YDG hastalarının daha düşük genel sağkalım süreleri gösterme olasılığının arttığını bulduk. Bu da RANKL serum düzeylerinin YDG için bir prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Çalışmamıza benzer şekilde, bronkoalveolar lavaj sıvısında ölçülen sRANKL düzeylerinin, küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastaların sağkalımı ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (9). Bu sonuçlar, RANKL'ı terapötik bir hedef olarak öne çıkarmaktadır. RANKL'a karşı IgG2 tipi bir insan monoklonal antikoru olan Denosumab, prostat ve meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere tescil edilmiştir (26). Deneysel hayvan modelleri ve insan çalışmalarında seçici RANKL inhibisyonunun meme epitel hücrelerinin ve diğer bazı kanser türlerinin çoğalmasını azalttığı gösterilmiştir (27). RANKL inhibisyonunun anti-tümör etkisine sahip olduğuna dair biriken kanıtlar vardır (26,27).

TREM2 nakavt mikroglia hücrelerinin apoptotik nöronlara maruz kalması, TREM2'nin bağışıklık düzenleyici bir işlevi olduğunu gösteren proinflamatuvar tepkinin artmasına neden olur (28). YDG'de tümör etrafında toplanan mikroglia ve makrofajlar tümör gelişimine katkıda bulunabileceğinden (29), YDG hastalarında sTREM2 üretiminin azalması, serebral doğal bağışıklığın aktivitesini artırma ve böylece tümörün

genişlemesini azaltma çabası olabilir. Ayrıca, düşük sTREM2 seviyeleri, tümör hücrelerinin proliferasyon yollarının doğrudan manipülasyonu yoluyla glioma hücrelerinin proliferasyonunu ve yayılımını da azaltabilir (25). Bu bağlamda p53, tümör baskılayıcı bir işlev göstererek TREM2'yi düzenler ve kanser oluşumunu engelleyebilir. Bu ilişki, p53 indeks puanı ile sTREM2 seviyeleri arasındaki anlamlı ilişkiyi de açıklamaktadır (30). Bu nedenle serum sTREM2 seviyeleri, YDG'de tümör baskılayıcı aktivitenin bir biyobelirteci olarak kullanılabilir.

Ki67, proliferasyon için hücrel bir belirteçtir ve immünohistokimyasal olarak belirlenen Ki67 indeksi, YDG'nin klinik seyrini tahmin etmek için kullanılabilir (20). Bununla birlikte, ne sRANKL ne de sTREM2, Ki67 indeks skoru ile önemli bir korelasyon göstermemiştir. Bu durum da bu mediyatörlerin hücre döngüsünün ilerlemesine önemli ölçüde dahil olmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, dolaşımdaki serum sRANKL düzeylerinin değerlendirilmesi, YDG'li hastaların klinik sonuçları için prognostik bir araç olabilir. RANKL-inhibe edici ajanlar YDG'de kullanılmamasına rağmen, sonuçlarımız bu molekülün gliomalar için potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak, tümörögenезde olası bir telafi edici mekanizmaya işaret edebilecek olan sTREM2'nin serum seviyelerindeki değişiklikler ise gelecekteki çalışmalarda mikroglia davranışını anlamada yararlı olabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (HNEAH-KAEK 2015 / KK / 96).

Hasta Onamı: Tüm hasta ve sağlıklı bireylerden yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – ME, NB; Tasarım – EŞ, ME, NB; Süpervizyon – ME, EŞ, NB; Kaynaklar – ME, NB; Malzemeler – EŞ, CT, NB; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – ME, EŞ, NB; Analiz ve/veya Yorum – EŞ, NB; Literatür Taraması – EŞ, ME, CT, NB; Yazıyı Yazan – EŞ, ME, CT, NB; Eleştirel İnceleme – ME, EŞ, NB.

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışmasına neden olabilecek herhangi bir ilişki yoktur.

Finansal Destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki herhangi bir kuruluşun finansal destek almamıştır.

KAYNAKLAR

- Balak N, Türkoğlu R, Sarı R, Aslan B, Zemheri E, Işık N. Favored gyral sites of supratentorial astrocytic tumors. *Neurol Asia* 2011;16:71–79. [http://www.neurology-asia.org/articles/neuroasia-2011-16\(1\)-071.pdf](http://www.neurology-asia.org/articles/neuroasia-2011-16(1)-071.pdf)
- Martínez-García M, Álvarez-Linera J, Carrato C, Ley L, Luque R, Maldonado X, Martínez-Aguillo M, Navarro LM, Vaz-Salgado MA, Gil-Gil M. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of glioblastoma (2017). *Clin Transl Oncol* 2018;20:22–28. [CrossRef]

3. Davis ME. Glioblastoma: Overview of disease and treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2016;20:S1–S8. [\[CrossRef\]](#)
4. Ryken TC, Aygun N, Morris J, Schweizer M, Nair R, Spracklen C, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of imaging in the management of progressive glioblastoma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2014;118:435–460. [\[CrossRef\]](#)
5. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl 1:S1. [\[CrossRef\]](#)
6. Raaz-Schrauder D, Schrauder MG, Stumpf C, Lewczuk P, Kilian T, Dietel B, Garlich CD, Schlundt C, Achenbach S, Klinghammer L. Plasma levels of sRANKL and OPG are associated with atherogenic cytokines in patients with intermediate cardiovascular risk. *Heart Vessels* 2017;32:1304–1313. [\[CrossRef\]](#)
7. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: Paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:549–553. [\[CrossRef\]](#)
8. Rao S, Cronin SJF, Sigl V, Penninger JM. RANKL and RANK. From Mammalian Physiology to Cancer Treatment. *Trends Cell Biol* 2018;28:213–223. [\[CrossRef\]](#)
9. Naumnik W, Płońska I, Ossolińska M, Nikliński J, Naumnik B. Prognostic value of osteoprotegerin and sRANKL in bronchoalveolar lavage fluid of patients with advanced non-small cell lung cancer. *Adv Exp Med Biol* 2018;1047:1–6. [\[CrossRef\]](#)
10. Loser K, Mehling A, Loeser S, Apelt J, Kuhn A, Grabbe S, Schwarz T, Penninger JM, Beissert S. Epidermal RANKL controls regulatory T-cell numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med* 2006;12:1372–1379. [\[CrossRef\]](#)
11. Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V, Kenner L, Pospisilik JA, Lee HJ, Hanada R, Joshi PA, Aliprantis A, Glimcher L, Pasparakis M, Khokha R, Ormandy CJ, Widschwendter M, Schett G, Penninger JM. Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer. *Nature* 2010;468:98–102. [\[CrossRef\]](#)
12. Bekris LM, Khrestian M, Dyne E, Shao Y, Pillai JA, Rao SM, Bemiller SM, Lamb B, Fernandez HH, Leverenz JB. Soluble TREM2 and biomarkers of central and peripheral inflammation in neurodegenerative disease. *J Neuroimmunol* 2018;319:19–27. [\[CrossRef\]](#)
13. Zhang X, Song Y, Song N, Zhang L, Wang Y, Li D, Wang Z, Qu X, Liu Y. RANK expression predicts poor prognosis in gastric cancer patients: Results from a retrospective and single-center analysis. *Braz J Med Biol Res* 2018;51:e6265. [\[CrossRef\]](#)
14. Christoph F, König F, Lebentrau S, Jandrig B, Krause H, Strenziok R, Schostak M. RANKL/RANK/OPG cytokine receptor system: mRNA expression pattern in BPH, primary and metastatic prostate cancer disease. *World J Urol* 2018;36:187–192. [\[CrossRef\]](#)
15. Neumann H, Takahashi K. Essential role of the microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) for central nervous tissue immune homeostasis. *J Neuroimmunol* 2007;184:92–99. [\[CrossRef\]](#)
16. Walter J. The triggering receptor expressed on myeloid cells 2: A Molecular link of neuroinflammation and neurodegenerative diseases. *J Biol Chem* 2016;291:4334–4341. [\[CrossRef\]](#)
17. Kleinberger G, Yamanishi Y, Suárez-Calvet M, Czirr E, Lohmann E, Cuyvers E, Struyfs H, Pettkus N, Wenninger-Weinzierl A, Mazaheri F, Tahirovic S, Lleó A, Alcolea D, Fortea J, Willem M, Lammich S, Molinuevo JL, Sánchez-Valle R, Antonell A, Ramirez A, Heneka MT, Slegers K, van der Zee J, Martin JJ, Engelborghs S, Demirtas-Tatlidede A, Zetterberg H, Van Broeckhoven C, Gurvit H, Wyss-Coray T, Hardy J, Colonna M, Haass C. TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis. *Sci Transl Med* 2014;6:243ra86. [\[CrossRef\]](#)
18. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler Otmar D, Cavenee WK, editors. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th ed. World Health Organization. Lyon, France: IARC Publications; 2016.
19. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–996. [\[CrossRef\]](#)
20. Arshad H, Ahmad Z, Hasan SH. Gliomas: Correlation of histologic grade, Ki67 and p53 expression with patient survival. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2010;11:1637–1640. [\[CrossRef\]](#)
21. Ahmadipour Y, Jabbarli R, Gembruch O, Pierscianek D, Darkwah Oppong M, Dammann P, Wrede K, Özkan N, Müller O, Sure U, El Hindy N. Impact of Multifocality and Molecular Markers on Survival of Glioblastoma. *World Neurosurg* 2019;122:e461–e466. [\[CrossRef\]](#)
22. Renema N, Navet B, Heymann MF, Lezot F, Heymann D. RANK-RANKL signalling in cancer. *Biosci Rep* 2016;36:e00366. [\[CrossRef\]](#)
23. Soubannier V, Stifani S. NF-κB Signalling in Glioblastoma. *Biomedicines* 2017;5:29. [\[CrossRef\]](#)
24. Takahashi K, Rochford CD, Neumann H. Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2. *J Exp Med* 2005;201:647–657. [\[CrossRef\]](#)
25. Kim JK, Jin X, Sohn YW, Jin X, Jeon HY, Kim EJ, Ham SW, Jeon HM, Chang SY, Oh SY, Yin J, Kim SH, Park JB, Nakano I, Kim H. Tumoral RANKL activates astrocytes that promote glioma cell invasion through cytokine signaling. *Cancer Lett* 2014;353:194–200. [\[CrossRef\]](#)
26. de Groot AF, Appelman-Dijkstra NM, van der Burg SH, Kroep JR. The anti-tumor effect of RANKL inhibition in malignant solid tumors - A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018;62:18–28. [\[CrossRef\]](#)
27. Cathomas R, Rothermundt C, Bode B, Fuchs B, von Moos R, Schwitler M. RANK ligand blockade with denosumab in combination with sorafenib in chemorefractory osteosarcoma: a possible step forward? *Oncology* 2014;88:257–260. [\[CrossRef\]](#)
28. Mecca C, Giambanco I, Donato R, Arcuri C. Microglia and Aging: The Role of the TREM2-DAP12 and CX3CL1-CX3CR1 Axes. *Int J Mol Sci* 2018;19:318. [\[CrossRef\]](#)
29. Prionisti I, Bühler LH, Walker PR, Jolivet RB. Harnessing Microglia and Macrophages for the Treatment of Glioblastoma. *Front Pharmacol* 2019;10:506. [\[CrossRef\]](#)
30. Zajkovicz A, Gdowicz-Kłosok A, Krześciak M, Janus P, Łasut B, Rusin M. The Alzheimer's disease-associated TREM2 gene is regulated by p53 tumor suppressor protein. *Neurosci Lett* 2018;681:62–67. [\[CrossRef\]](#)