



T.C.

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİNDE OPERE
EDİLEN ASTROSİTOM OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ:
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

DR. AKIN CENGİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

AFYONKARAHİSAR

EYLÜL 2022

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİNDE OPERE
EDİLEN ASTROSİTOM OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ:
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

DR. AKIN CENGİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI
PROF. DR. ADEM ASLAN
DOÇ. DR. SERHAT YILDIZHAN

KABUL VE ONAY

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakóltesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütölmüş olan “Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakóltesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde Opere Edilen Astrositom Olgularının Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma.” başlıklı, Arş.Gör.Dr. Akın CENGİZ’e ait bu çalışma aşığıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08.09.2022

Prof.Dr. Adem ASLAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Serhat YILDIZHAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Öğr.Üyesi

Dr. Öğr.Üyesi İlker KİRAZ

Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Öğr.Üyesi

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER	i
II. ÖNSÖZ.....	iii
III. ÖZET.....	iv
IV. ABSTRACT.....	vii
V. SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	viii
VI. TABLOLAR LİSTESİ.....	ix
VII. ŞEKİL LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Anatomi.....	4
2.3. Embriyoloji	5
2.4. Epidemiyoloji.....	6
2.5. Etyoloji.....	6
2.6.Sınıflandırma.....	7
2.7. Histopatoloji.....	14
2.7.1. Diffüz Astrositomlar	14
2.7.2. Anaplastik Astrositomlar	15
2.7.3. Glioblastom (Glioblastoma Multiforme)	16
2.7.4. Diğer Astrositik Tümörler.....	20
2.7.4.1. Pilositik Astrositom.....	20
2.7.4.2. Pleomorfik Ksantoastrositom	20
2.7.4.3. Subependimal Dev Hücreli Astrositom.....	21
2.8. Klinik	21
2.9. Radyolojik Görüntüleme	22
2.10. Tedavi.....	24

2.10.1. Cerrahi Tedavi.....	24
2.10.2. Kemoterapi.....	25
2.10.3. Radyoterapi	26
2.11. Prognoz	26
3. MATERYAL METOD	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Hastaların Cinsiyet ve Yaş Özellikleri.....	29
4.2. Etiyolojik Özellikler.....	29
4.3. Preoperatif Şikayetler.....	30
4.4. Histopatolojik Dağılım.....	31
4.5. Lokalizasyonlara Göre Dağılım	31
4.6. Postoperatif Takip Süreci.....	32
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43

II. ÖNSÖZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı Kliniğinde ana bilim dalı başkanı olarak görev yapmakta olan Prof. Dr. Adem ASLAN'a, eğitim sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösterdiği için, tüm eğitim sürecim boyunca yanımda hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım , Doç. Dr. M. Gazi BOYACI'ya, Doç. Dr. Serhat YILDIZHAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Serhat KORKMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Usame RAKİP'e, Dr. Öğr. Üyesi İhsan CANBEK'e ve Dr. Öğr. Üyesi Semiha ORHAN'a teşekkür ederim.

Ayrıca bu tezin oluşmasında klinik bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanlarım Prof. Dr. Adem ASLAN'a ve Doç. Dr. Serhat YILDIZHAN'a teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca yanımda olan meslek arkadaşlarım; Necmettin ÇOBAN'a, Lokman KIRAN'a, Emrah YILMAZ'a, Kamil Anıl KILINÇ'a, Turan ÇAYIR'a, servis ve ameliyathane hemşirelerine teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında maddi ve manevi olarak varlıklarını her zaman hissettiğim anneme, babama, kardeşime ayrıca ve hayatın tüm zorluklarını sevgisiyle aştığım kıymetli eşim Emel CENGİZ'e ve biricik kızım Defne CENGİZ'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Akın CENGİZ
Afyonkarahisar, 2022

III. ÖZET

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİNDE OPERE EDİLEN ASTROSİTOM OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Arş. Grv. Dr. Akın Cengiz

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Tezi

Eylül 2022

Danışman: Prof. Dr., Adem Aslan

Doç. Dr., Serhat Yıldızhan

Amaç: Bu çalışmanın amacı; astrositom tanısı ile hastanemize başvuran ve opere edilmiş olan olguların; retrospektif olarak, yaş, cinsiyet, etyolojik özellikler, başvuru şikayetleri, patolojik sınıflama, postoperatif takibi, survey ve mortalitelerini içeren sonuçlarımızı literatürdeki mevcut sonuçlar ile karşılaştırmak ve tartışmaktır.

Materyal-Metod: Bu çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında astrositom tanısıyla başvuran ve opere edilen 65 hasta dahil edilmiştir. Hastaların hastaneye başvurdıklarında çekilen Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve operasyon sırasında alınan patoloji örnekleri sonucunda her bir hastanın preop ve postop durumu incelenmiştir. Yapılan incelemeler neticesinde elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların 53 (%80,3)'ünün tanısı glioblastoma idi. 65 hastanın tamamı sınıflandırıldığında; Grade I'de 4 (%6,2), Grade II'de 3 (%4,6), Grade III'de 3 (%4,6), Grade IV'te 55 (%84,62) hasta mevcut idi. Postoperatif süreçte 12 (%18,5) hastaya sadece radyoterapi, 9 (%13,84) hastaya sadece kemoterapi, 40 (%61,5) hastaya kemoterapi ve radyoterapi tedavisi birlikte uygulandı. Tanıları bakımından

karşılaştırıldığında Glioblastom tanılı hastalarda mortalite diğer tanılara göre istatistiksel açıdan daha yüksekti ($p<0,001$).

Sonuç: Çalışma sonucunda tek başına radyoterapi veya kemoterapi kullanan hastalar ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Astrositom, Glioblastoma Multiforme, İzositrat dehidrogenaz



IV. ABSTRACT

**EVALUATION OF MENINGIOM CASES OPERATED AT NEUROSURGERY
CLINIC OF AFYONKARAHİSAR HEALTH SCIENCES UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE: A RETROSPECTIVE STUDY.**

RA. Dr. Akın Cengiz

**Afyonkarahisar University of Health Sciences
Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, PhD Thesis
September 2022**

Supervisor: Prof. Dr., Adem Aslan

Doç. Dr., Serhat Yıldızhan

Objective: Astrocytes are the defense cells of the central nervous system. Different morphological types and anaplastic types of astrocytomas can coexist. Astrocytomas arise from astrocytes. Glioblastoma multiforme is the most common astrocytic tumor in the adult age group and has a high mortality rate. Of the cases who applied to our hospital with the diagnosis of astrocytoma and were operated; Aim of this study is to compare and discuss the results, including age, gender, etiological features, admission complaints, pathological classification, postoperative follow-up, surveillance and mortality, retrospectively with the current results in the literature.

Materials and Methods: This study included 65 patients who were admitted to Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, between January 1, 2013 and December 31, 2021 with the diagnosis of astrocytoma and operated. As a result of the Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) taken when the patients were admitted to the hospital and the pathology samples taken during the operation, the preoperative and postoperative status of each patient was examined. The results obtained as a result of the examinations were evaluated statistically.

Results: The diagnosis of 53 (80.3%) patients was glioblastoma. When all 65 patients were classified; There were 4 (6.2%) Grade I, 3 (4.6%) Grade II, 3 (4.6%) Grade III, 55 (84.62%) Grade IV patients.

In the postoperative period, only radiotherapy was applied to 12 (18.5%) patients, chemotherapy alone to 9 (13.84%) patients, and chemotherapy and radiotherapy treatment to 40 (61.5%) patients. When compared in terms of their diagnoses, mortality was statistically higher in patients with glioblastoma compared to other diagnoses ($p<0.001$).

Conclusion: As a result of the study, no statistically significant difference was found between mortality and the patients who used radiotherapy or chemotherapy alone.

Further studies with a larger patient population are needed.

Keywords: Astrocytoma, Glioblastoma Multiforme, Isocitrate Dehydrogenase

V. SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

SSS:	Santral sinir sistemi
WHO:	Dünya sağlık örgütü
GBM:	Glioblastoma multiforme
BT:	Bilgisayarlı tomografi
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NF:	Nörofibromatozis
GFAB:	Glial fibriller asidik protein
IDH:	Izositrat dehidrogenaz
NOS:	Not Otherwise Specified
ATRX:	Alfa thalassemia/ mental retardation syndrome X-linked
TERT:	Telomerase reverse transcriptase
KİBAS:	Kafa içi basınç artış sendromu
TCA:	Krebs / Trikarboksilik Asit
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
MRGS:	MRG spektroskopisi
ÇKBT:	Çok kesitli(multi-slice) bilgisayarlı tomografi
RT:	Radyoterapi
KT:	Kemoterapi

VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Histopatolojiye Dayalı 4 Derecelendirme Sisteminin Tabloda Özeti

Tablo 2. WHO 2016 SSS tümörleri sınıflandırma tablosu

Tablo 3. WHO Sınıflamasında SSS tümörleri gradelerinin özellikleri

Tablo 4. WHO 2016 sınıflamasına göre tümörlerin evrelendirilmesi

Tablo 5. IDH wild tip-mutand tip ayrımı

Tablo 6. Yaşayan ve ölen hastaların özellikleri.



VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Difüz Astrositom (WHO grade II)

Şekil 2. Anaplastik Astrositom (WHO grade III)

Şekil 3. Glioblastom multiformede nekroz çevresinde psödopalizadik hücreler ve mikrovasküler proliferasyon

Şekil 4. Glioblastom (Grade WHO IV)

Şekil 5. Hastalarda cinsiyet özellikleri

Şekil 6. Etyolojik etkenlere göre dağılım

Şekil 7. Hastaların preop Şikayetleri

Şekil 8. Hastalarda tanı dağılımı

Şekil 9. Lokalizasyona göre dağılım

Şekil 10. Kemoterapi, Radyoterapi ve kombine tedavisi alan hastalar

Şekil 11. Hastaların yıllara göre yaşam süreleri

Şekil 12. Kemoterapi + radyoterapi tedavisine göre sınıflandırılan hastaların sağkalım eğrisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri yüksek mortalite ve morbidite oranlarından dolayı büyük bir sağlık sorunu olarak görülmektedir (1,2).

Genel olarak SSS tümörleri, benign ve malign tümörler olmak üzere iki tipte sınıflandırılabilir. Bening tümörler, ilerleyici olmayan bir tiptir, beyinden kaynaklanır ve yavaş büyür. Bu tip tümörler vücudun başka hiçbir yerine yayılamaz, bu nedenle daha az agresif olduğu varsayılır. Bu tip tümör hücrelerinin anormal büyümesi, beyin parankimine baskı yaparak semptom verebilir. Bening tümörlerin aksine malign tümörlerin sınırları belirsizdir, hızlı çoğalır ve diğer sağlıklı hücreleri istila eder. Bu tür bir tümör beyinde ortaya çıktığında, primer malign tümör olarak bilinir. Vücudun başka bir yerinde olup beyne yayıldığında ise sekonder malign tümör olarak bilinir (3).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) primer beyin tümörlerin içinde en yaygın olarak görülen gliomları histopatolojik ve klinik kriterlere göre grade I'den IV'e kadar sınıflandırmıştır. Astrositomlar, oligodendrogliomlar ve ependimomlar bu tümör grubunun en fazla görülen alt tipidir. Tüm primer SSS tümörlerin %27'sini bu tipteki tümörler oluşturmaktadır. Aynı zamanda primer SSS malign tümörlerinin %80'ni bu tümörlerden meydana gelmektedir. Astrositomlar tüm gliomların %70'ni oluşturmaktadır. Astrositomların içinde en yaygın olarak bilineni ise Glioblastoma Multiforme (GBM)'dir (4,5).

Astrositomların anatomik özellikleri en etkili şekilde BT ve MRG görüntüleme teknikleri kullanılarak görülebilir. Opak tutulumu ise kan beyin bariyerinin bozulduğu her patolojide görülebildiği için tanıyı güçleştirmektedir. Bu nedenden dolayı tümörün metabolik durumunu görüntüleyebilecek MRG spektroskopisi gibi teknikler altın standarttır (6).

Beyin farklı dokulardan meydana geldiğinden dolayı SSS tümörleri ve bunların tedavileri farklılıklar göstermektedir. Astrositomların prognozu; hasta yaşı, hastanın

performans durumu, semptomların süresi, grade, histolojik tip, postoperatif tümör büyüklüğü ile tayin edilir (7,8).

Bu çalışmada 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında kliniğimizde astrositom ön tanısıyla opere edilen 65 olgu değerlendirilmiştir. Değerlendirme yapılırken; olguların yaşları, cinsiyetleri, travma öyküleri, sigara kullanım durumları, başvuru semptomları, histopatolojik derece ve alt tip sınıflamaları, postoperatif radyoterapi öyküleri, mortalite oranları dikkate alınmıştır. İncelenen bütün bu parametreler arasında istatistiksel anlamlı bir fark olup olmadığı ortaya konmuştur.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Tarih boyunca SSS histolojisi ile ilgili yapılan sistematik çalışmalar incelendiğinde sınıflandırmaların 20. Yüzyıl başında Cajal ve Hortega tarafından yapıldığı görülmektedir. Daha sonra Bielschowsky ve Bodian nörohistokimya yöntemlerini bulup geliştirerek sınıflandırmanın başlangıcına öncülük ettikleri görülmektedir. Dünya çapında yaygın olarak kabul edilen sınıflandırma 1926 yılında Bailey ve Cushing ile başlamıştır. Bunları takiben yaygın sınıflandırmadaki gelişmeler 1933 yılında Cox, 1949 yılında 1949 yılında Kernohan, 1950 yılında ise Reingertz tarafından sürdürülmüştür (9).

Tarihte Gliom terimini ilk kez kullanan kişi Rudolf Virchow'dur. 1949 yılında Dr. Kernohan astrositomlar için 4'lü derecelendirme sistemini ve karmaşık histogenetik sınıflandırmayı: Astoristom, ependimom, nöroastrositom, medulloblastom, oligodendrogliom olarak 5 glial tümör kategorisine indirdi, 1950 yılında Dr. Ringertz 3'lü derecelendirme sistemini önermişti. Dr. Zülch ise 1965'te 5 dereceli derecelendirme yaklaşımını ortaya koydu. Dr. Zülch tarafından yayınlanan derecelendirme sistemi histolojik özelliklerden daha çok klinik davranış paternine dayanmakta idi. Ancak etkin bir tedavi yaklaşımının gelişmiş olmadığı o dönemlerde yalnız klinik davranışı dikkate alan derecelendirme eksik kalıyordu. Çünkü tümörler biyolojik agresif özellik taşımasına rağmen obstrüksiyona sekonder hidrocefali ve buna bağlı klinik bozulmalara sebep olduğundan dolayı yüksek dereceli tümör olarak yorumlanabilmekte idi. Bu durumlar göz önüne alındığında derecelendirme için hem klinik ve hem de histolojik malignitenin dikkate alınması gerektiği kararına varılmıştır (10,11,12,13).

1979 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından ilk sınıflandırma yapıldı. Daha sonraları WHO 1993, 2000, 2007 ve 2016 yılında bir sınıflandırma yaptı ve günümüze

kadar gelmiştir. Günümüzde kullanılan sınıflandırma sistemi ise WHO tarafından 2016 yılında yapılan son sınıflandırmadır (9,14). Günümüzde kullanılan 2016 WHO sınıflamasında tümörlerin fenotipik ve genotipik özelliklerinin birleştirilerek tanımlanması mümkün olmuştur (15). Aynı zamanda tümörlerde var olan genetik değişikliğin teröpatik hedef olarak kullanılabilmesi durumunda, pediatrik yaş grubunda birçok hastaya hedefli tedavi olanağı da sunulmaktadır (16).

1884 yılında Rickman Godlee'nin yapmış olduğu operasyon modern SSS tümör cerrahisinin başlangıç noktası kabul edildi. Mezolitik çağlarda kraniumda operasyon kalıntıları mevcut veya 19. Yüzyıldan önce SSS tümörlerin çıkarıldığına dair bilgiler olsa da modern antiseptik cerrahi tekniklerinin kullanıldığı ve lokalizasyonun nörolojik metotlar kullanılarak yapıldığı ilk modern cerrahi İngiltere'de Rickman Godlee tarafından yapılmıştı (17).

Santral sinir sisteminin sellüler bölümü nöronlar, glial hücreler, meninksler ve kan damarlarından meydana gelmektedir (18). Destekleyici glial dokudan köken alan nöroepitelyal tümörler olan gliomlar; astrositomlar, oliogodendriogliomlar ve epandimomlar olarak sınıflandırılır (19).

Astrositler merkezi sinir sisteminin savunma hücreleridir. Astrositomlar astrositlerden köken alırlar. Farklı morfolojik tipleri ve anaplastik tipleri birlikte bulunabilir. Erişkinlerde daha çok serebral hemisferde, çocuklarda ise serebellum, beyin sapı ve medulla spinaliste görünürler (20,21,22,23).

2.2. Anatomi

Beyin; transvers çapı 14 cm ve ön-arka çapı 16 cm, ağırlığı yaklaşık 1300 gramdır. Korteks kalınlığı ise ortalama 2.5 cm'dir. Beyin parankiminin %60'ı beyaz, %40'ı gri cevherden oluşmaktadır. Meninksler tarafından çevrelenen beyin kranial kavite, beyin sapı ve serebellumdan oluşur (24).

Falks cerebri beyni iki hemisfere ayırırken, tentoryum adı verilen dural katlantı infra-tentorial ve supratentorial bölümlerini birbirinden ayırır. Supratentorial kısım diensefelon ve telensefelondan oluşmaktadır. Telensefelon bölümü beynin kortekslerini oluşturup, frontal, parietal, oksitipal ve temporal korteksten oluşur. Diensefelonun içinde; pineal bölge, talamus, subtalamus ve hipotalamus yer almaktadır. Mezensefolon; kranial sinir çekirdeklerinin bir kısmını içermekte olup, tentorial çentiğin üstünde bulunur. İnfra tentorial bölgeyi pons, medullaoblangata ve cerebellum oluşturur. Pons cerebellumun anteriorunda olup, her iki cerebellar hemisfer arasında bilgi alışverişi sağlamaktadır. Medulla oblangata ise, cerebellum, pons ve spinal kord arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır (25).

Lateral ventriküller cerebral hemisferler içerisinde bulunmaktadırlar. Üçüncü ventrikül hipotalamus ve talamus arasında yer alırken dördüncü ventrikül beyin sapı ve cerebellumun ortasındadır. Tüm bu ventriküller bir araya gelerek dördüncü ventrikülü oluşturmaktadır. Aynı zamanda dördüncü ventrikül spinal kordun santral kanalı ile de bağlantılıdır. Spinal kord medullaoblangatanın bitiminden başlayıp, erişkin bireylerde genellikle L1 vertebra hizasında sonlanır (26,27,28).

Astrositlerin; gemistositik olanları gri cevherde bulunurken, fibröz astrositler yaygın olarak beyaz cevherde bulunurlar. SSS'de korteksten başlayıp spinal kordun sonlandığı gri ve beyaz cevherin olduğu her anatomik bölgede endotel hücrelere destek olup, kan beyin bariyerinin oluşumunda rol alırlar (24,29).

2.3. Embriyoloji

İntrauterin yaşamın üçüncü haftası içerisinde ektoderm'den köken alan nöral plaklar primitif çukurun önünde oluşmaya başlar. Nöral katlantılar, nöral plağın yukarı doğru kabarması ile meydana gelir. Bu katlantılar bir araya gelerek sefalik ve kaudal yöne ilerler ve nöral tüp oluşur. Embriyolojik döngünün 25. gününde kranial uç, 27. gününde ise kaudal uç kapanır. Nöral tüp tek katlı silindirik epitelden meydana gelir. Bu epitelin proliferasyonu nöroepitelyal hücreler oluşur. Nöron ve glial hücreler; astrositler,

ependimal hücreler, oligodendroglial hücreler ve mikroglia hücreleri meydana gelir (24,29,30,31).

2.4. Epidemiyoloji

Tanısı yeni konulmuş olan malignitelerin %2'sini santral sinir sistemi tümörleri oluşturmaktadır. Çocukluk evresinde ise malignitelerin %20'si bu tümörlerden oluşmaktadır (32). SSS tümörlerinin yaklaşık %50'sini glial tümörler, glial tümörlerinde %70-80'ini astrositomlar oluşturmaktadır (33,34,35).

Düşük dereceli glial tümörler çocukluk çağında, yüksek dereceli glial tümörler ise erişkinlerde daha yaygın olarak görülmektedir (36,37). 15 yaşına kadar görülen SSS tümörlerinin %40-45'i, bu yaştan sonraki SSS tümörlerinin ise %50-60'ı astrosit kökenlidir (38,39). Glial tümörlerin görülme sıklığı erkeklerde kadınlara oranla daha fazladır (34,40). Astrositomların lokalizasyonları 25 yaş altı hastalarda %67 oranında infratentorial iken, 25 yaş üstü hastalarda %90 oranında supratentorialdir. Glioblastoma multiforme (GBM) ve anaplastik astrositom (AA) tüm primer SSS tümörleri içinde sıklık olarak 1/5 ile 1/2 arasında değişkenlik gösterir (41). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir araştırmada siyahilerde beyazlardan daha az sıklıkta görüldüğünü gösteren önemli kanıtlar vardır (42).

Yıllar içinde astrositik tümörlerin sıklığında artış olduğu görülmektedir. Bu durumun çevresel faktörlerin etkisi tartışılmakla birlikte, gelişen teknoloji ile BT ve MRG incelemelerinin yaygın olarak kullanılmaya başlanarak tanıyı kolaylaştırması ve moleküler çalışmaların ilerlemesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir (43, 44).

2.5. Etyoloji

SSS tümörleri hakkında yapılan çalışmalar dikkate alındığında çok çeşitli risk faktörlerinin olduğu belirlenmiş olmasına rağmen, bu faktörlerin oldukça az bir kısmı direk olarak ilişkilendirilebilmiştir. Ailevi tümör sendromlarının birlikteliğinde SSS

tümörlerinin görülme sıklığında artış oluşturduğu gözlemlenmiştir. Nörofibrinomatosis (NF) tip 1 hastalarında pilositik astrositom riski arttığı görülmektedir (38, 45).

Tuberoskleroz hastalarında ise sebepandimal dev hücreli astrositom birlikteliği görülmektedir (46).

Ailesinde beyin tümörü öyküsü olan bireylerde riskin arttığı yapılmış olan çalışmalarda görülmektedir (47).

SSS tümörlerine neden olan faktörlerden biri de iyonize radyasyon olduğu yapılan araştırmalarla kabul görmüştür (48).

Telefonun kullanıldığı beyin yarımında astrositom insidansında artışın olduğu Hardell ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (49).

2.6. Sınıflandırma

Cruveilhier, ilk kez 1829 yılında SSS tümörlerini makroskopik olarak tanımlamıştır. Mikroskopik sınıflandırma ise ilk kez Bressler tarafından 1936 yılında yapılmıştır (50). 1860 yılında Virchow nöroglia tanımını beynin hücrelerarası matriksi olarak yapmıştır. SSS tümörlerinin glial hücrelerden geliştiğini, tümörlerin mikroskopik ve makroskopik karakterlerini inceleyerek aralarında bir ilişki kurulmasını sağlayan Virchow öne sürmüştür (51).

Sistemik sınıflamaya dair kabul görmüş olan ilk çalışma 1926'da Cushing ve Bailey tarafından yapılmıştır. Kernohan yapılan sınıflandırmanın karmaşık olmasında dolayı 1949 yılında daha basit bir sınıflandırma geliştirmiştir. Yapılan bu yeni sınıflandırma sayesinde histogenetik olarak yapılan karmaşık sınıflama 5 glial tümör kategorisine indirgenmiştir. Yeni kategori başlıkları ise; ependimoma, medullablastoma, astrositoma, nöroastrositoma ve oligodendroglioma olarak belirlenmiştir. Glial tümörler yeni sistemle birlikte 4 evrede gruplandırılmıştır. 1950 yılında ise Ringertz 3 evreli bir

sistem öne sürmüştür. Atipi varlığına göre skorlamanın yapılması fikri ise St Anne-Mayo tarafından önerilmiştir (Tablo 1) (50,52).

Tablo 1. Histopatolojiye Dayalı 4 Derecelendirme Sisteminin Tabloda Özeti

Ringertz	Grade 1 (İyi diferansiasyon)	Grade 2 (Anaplastik Astrositom)	Grade 3 (Glioblastrome Multiforme)	
Kernohan		Kernohan Grade 1 Kernohan Grade 2	Kernohan Grade 3-4	
WHO	Grade 1 Juvenil Piloitik Astrositom	Grade 2 —Astrositom varyantları —Fibriler astrositoma —Protoplazmik astrositoma —Gemiositik astrositoma	Grade 3 Anaplastik Astrositom	Grade 4 GBM varyantları
St. Anne-Mayo	Grade 1 Skor: 0	Grade 2 Skor:1	Grade 3 Skor: 2	Grade 4 Skor:3 veya 4

Gliom sınıflandırılmasında güncel olarak en yaygın kullanılan kriterler WHO tarafından belirlenmiştir. WHO tarafından SSS tümör sınıflandırması 1993, 2000, 2007 yıllarında yapılmıştır. Son revizyonu ise günümüzde halen kullanılmakta olan 2016 yılında yapmıştır (Tablo 2). WHO’nu yapmış olduğu son sınıflandırmada SSS tümörlerini özelliklerine göre 4 grade olarak belirtilmiştir (Tablo 3).

Daha önce yapılan sınıflamalarda anaplazi, mitoz ve nükleer atipi gibi ışık mikroskopi ile elde edilen histolojik bulgular kullanılmıştır (53,54,55). Bu sistemde diffüz infiltratif

gliomlarda farklı görüşlerin ortaya çıkmasında dolayı, moleküler belirteçlerin eklenmesiyle prognozun daha iyi belirlenebileceği anlaşılmıştır (56,57,58).



Tablo 2. WHO 2016 SSS tümörleri sınıflandırma tablosu (59).

Diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler Diffüz astrositom Diffüz astrositom IDH mutant Gemistositik astrositom IDH mutant Diffüz astrositom IDH wild tip Diffüz astrositom NOS Anaplastik astrositom Anaplastik astrositom IDH mutant Anaplastik astrositom IDH wild tip Anaplastik astrositom NOS Glioblastoma Glioblastoma IDH mutant Dev hücreli glioblastoma Gliosarkom Epiteloid glioblastoma Glioblastoma IDH wild tip Glioblastoma NOS Diffüz midline gliom Oligodendrogliom Oligodendrogliom IDH mutant ve 1p19q kodelesyon Oligodendrogliom NOS Anaplastik oligodendrogliom Anaplastik oligodendrogliom IDH mutant ve 1p19q kodelesyon Anaplastik oligodendrogliom NOS Oligoastrositik tümörler Oligoastrositom NOS Anaplastik Oligoastrositoma NOS Diğer astrositik tümörler Pilositik astrositom Pilomiksoid astrositoma Subependimal giant cell astrositom Pleomorfik ksantroastrositom Anaplastik pleomorfik ksantroastrositom Ependimal tümörler Subependimom Miksopapiller ependimom Ependimom Ependimom RELA fusyon-pozitif Anaplastik ependimom Diğer gliomlar Üçüncü ventrikülün kordoid gliomu Anjiosentrik gliomlar Astroblastoma Koroid pleksus tümörleri Koroid pleksus papillomları Atipik koroid plaksus papillomu Koroid pleksus karsinomları	Nöronal veya miks nöronal glial tümörler Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör Gangliositoma Gangliogliom Anaplastik gangliogliom Displastik serebellar gangliositom Desmoplastik infantile astrositom ve gangliogliom Papiller glionöronal tümör Roset formu glionöronal tümörler Diffüz leptomeingol glionöronal tümör Santral nörositoma Ekstraventriküler nörositom Serebellar liponörositom Paragangliom Pineal bölge tümörleri Pineositom Pineal parankimal tümör Pineoblastom Pineal bölgenin papiller tümörü Embriyonal tümörler Medullablastom, genetik tanımlı Medullablastom, WNT aktif Medullablastom, SHH aktif ve p53 mutant Medullablastom, SHH aktif ve p53 wild Medullablastom, nonWNT, non SHH Medullablastom grup 3 Medulloblastom grup 4 Medullablastom, histolojik tanımlı Medullablastom, klasik Medullablastom, desmoplastik nodular Medullablastom, ekstensif nodularity Medullablastom, large cell, anaplastik Medullablastom, NOS Embriyonel tümör çok katmanlı roset form, C19MC altered Embriyonel tümör çok katmanlı roset form, NOS Medulloepitelyom a CNS nöroblastoma CNS ganglionöroblastoma CNS embriyonel tümör, NOS Atipik teratoid, rabdoid tümör
--	---

Kranial ve parasipinal sinir tümörleri Schwannoma Melanotik schwannom Nörofibrom Perinörinom Hibrid sinir kılıf tümörü Malign periferik sinir kılıf tümörü Meningioma Menengioma Meningotelyal menengioma Fibröz menengioma Transizyonel menengioma Psammomatöz menengioma Anjiyomatöz menengioma Mikrositik menengioma Sekretuar menengioma Lenfoplasmatik yüzüklü, menengioma Metaplastik menengioma Kordoid menengioma Clear cell menengioma Atipik menengioma Papiller menengioma Rabdoid menengioma Anaplastik menengioma Mezenşimal, nonmeningotelyal tümörler Melenositik tümörler Meningeal melanositosis Menineal melanositoma Meningeal melanoma Meningeal melanomatosis	Lenfomalar Santral sinir sisteminin diffüz büyük B hücreli lenfoması <i>İmmün yetmezlikle ilişkili lenfomalar</i> <i>İntravasküler büyük B hücreli lenfoma</i> <i>SSS' nin düşük gradeli B hücreli lenfoması</i> <i>SSS'nin Thücreli lenfoması</i> <i>Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK pozitif</i> <i>Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif</i> <i>Duranın MALT lenfoması</i> Histiyoitik tümörler Langerhans hücreli histiyositoz Erdheim-Chester hastalığı Rosai-Dorfman hastalığı Juvenil ksantogranüloma Histiyoitik sarkoma GERM hücreli tümörleri Germinom Embriyonel karsinom Yolk sac tümör Choriokarsinoma Teratom Teratom, malign transformasyon Miks germ hücreli tümör Sellar bölge tümörleri Kraniofaringioma Granüler hücreli sellar bölge tümörü Pituositoma Spindle hücreli onkositoma Metastatik tümörler
--	---

Tablo 3. WHO Sınıflamasında SSS tümörleri gradelerinin özellikleri

Grade I	• Düşük proliferasyon gösteren hücreler • Mikroskopik görünümün normale yakın olması • Düşük malignite, genellikle uzun sağkalım • Sadece cerrahi rezeksiyon ile kür sağlanması mümkündür
Grade II	• Görece yavaş büyüyen hücreler • Komşu dokuların invazyonu mevcuttur. • Düşük proliferasyon. • Yüksek evreye progresyon olabilir
Grade III	• Histolojik malignite bulguları • Aktif anormal hücre yapımı • Komşu dokuların invazyonu • Nükleer atipi
Grade IV	• Mitotik olarak aktif • İleri derecede anormal mikroskopik bulgular • Neovaskülarizasyon, nekroz • Sıklıkla fatal

Tablo 4. WHO 2016 sınıflamasına göre tümörlerin evrelendirilmesi.

Grade	Alt Tip
Grade I	• Piloitik astrositom • Subependimal dev hücreli astrositom
Grade II	• Diffüz astrositom, IDH mutant • Gemistositik astrositom IDH mutant • Oligodendrogliom, IDH-mutant, 1p-19q co-deletion • Pleomorfik ksantoastrositom
Grade III	• Anaplastik astrositom, IDH mutant • Anaplastik oligodendrogliom, IDH mutant ve 1p-19q co-deletion • Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom
Grade IV	• Gliblastom, IDH-Wild tip • Gliblastom, IDH-mutant • Glioblastoma NOS • Diffüz orta hat gliomu, H3 K27M-mutant • Dev hücreli glioblastoma • Gliosarkom • Epiteloid glioblastoma

2.7. Histopatoloji

Glia hücre tümörleri, primer SSS tümörlerinin neredeyse %50'sini oluştururken, glial hücre tümörlerinin 2/3'sini astrositomlar oluşturur. Astrositomların derecelendirilmesi ve sınıflandırması histolojik açıdan heterojen grup oluşturmalarından dolayı karışıktır. Prognoz ve tedavi programının oluşturulması açısından tümörlerin derecelendirilmesi oldukça önemlidir. SSS tümörlerinde derecelendirme yapılırken malign hücre varlığı ve oranı esas alınır. Astrositomlar da ise operasyon esnasında alınan metaryale göre derecelendirme değişir (34,60,61).

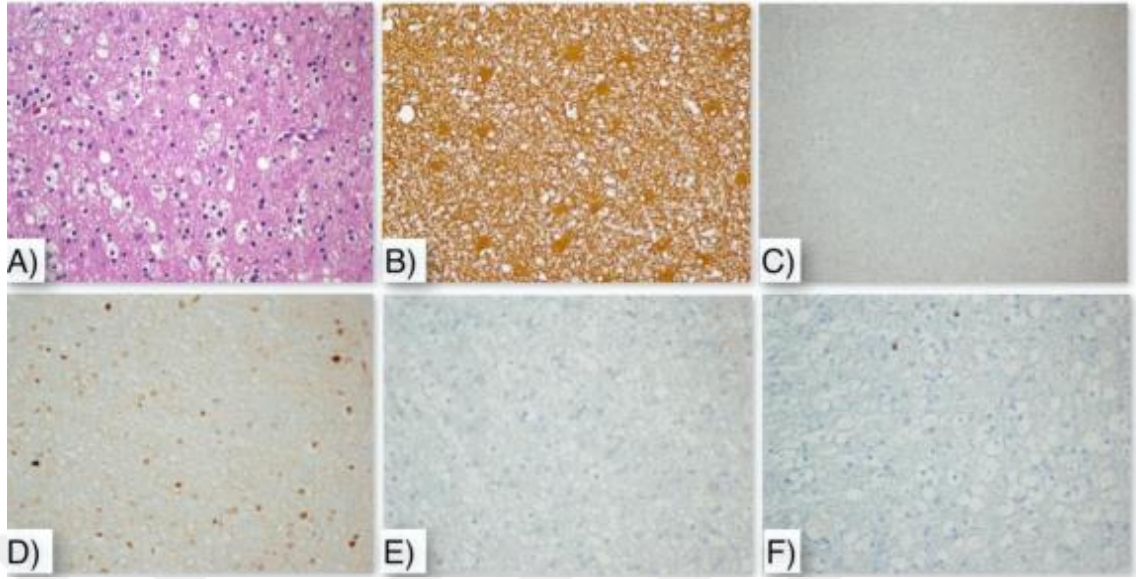
2.7.1 Diffüz Astrositomlar

WHO sınıflamasına göre Grade 2 astrositomlardır. Bu grup diffüz glial tümörlerin %10'dur. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla daha yüksektir. Genellikle genç erişkinlerde görülür (62). Sıklıkla frontal bölgede görülürler. Nöbet genellikle ilk başvuru şikayetidir. Diffüz-intfiltratif olarak görülürler. Büyük bir kısmı soliddir. Arasına kapsül olmadan sınırlı görülebilirler. Grimsi renkte, yumuşak ve jelatinöz özelliği fazladır. Nekroz yoktur ancak içinde kistik komponent olabilir. Bu tümörler, anaplastik astrositom ve glioblastoma farklılaşabilirler. (40).

Genel olarak iyi diffaransiye fibriler astrositlerin proliferasyonu ve orta derecede poliforfizim gösterirler. Hücre dansitesi düşük ve mitoz azdır. Hemoraji nadirdir. Vasküler proliferasyon yoktur. Astrositomları glial olmayan tümörlerden ayıran en önemli belirteç Glial fibriller asidik protein (GFAP)'dir (63).

Tipik olarak MRG'de kontrast tutmayan veya minimal kontrast tutan T1 hipointens ve T2 hiperintens kitlelerdir.

En yaygın mutasyonlar izostatrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonudur (IDH mutant, IDH wild-type, Not Otherwise Specified (NOS)). Alfa thalassemia/ mental retardation syndrome X-linked (ATR-X), telomerase reverse transcriptase (TERT) mutasyonları ve TP53 işlev kaybı sık görülür (Şekil 1) (64).



Şekil 1. Difüz Astrositom (WHO grade II)

A) Difüz infiltratif glial tümör izlenmektedir. Tümöral hücreler uzantılı sitoplazmalı, sitolojik atipisi hafif astrositik hücrelerdir (HEx400). B) GFAP pozitif (x400). C) IDH-1 negatif (x200). D) ATRX ile ekspresyon kaybı görüldü (x400). E) p53 negatif (x400). F) Ki67 ile proliferatif indeks %1-2 (düşük)(x400).

2.7.2 Anaplastik Astrositomlar

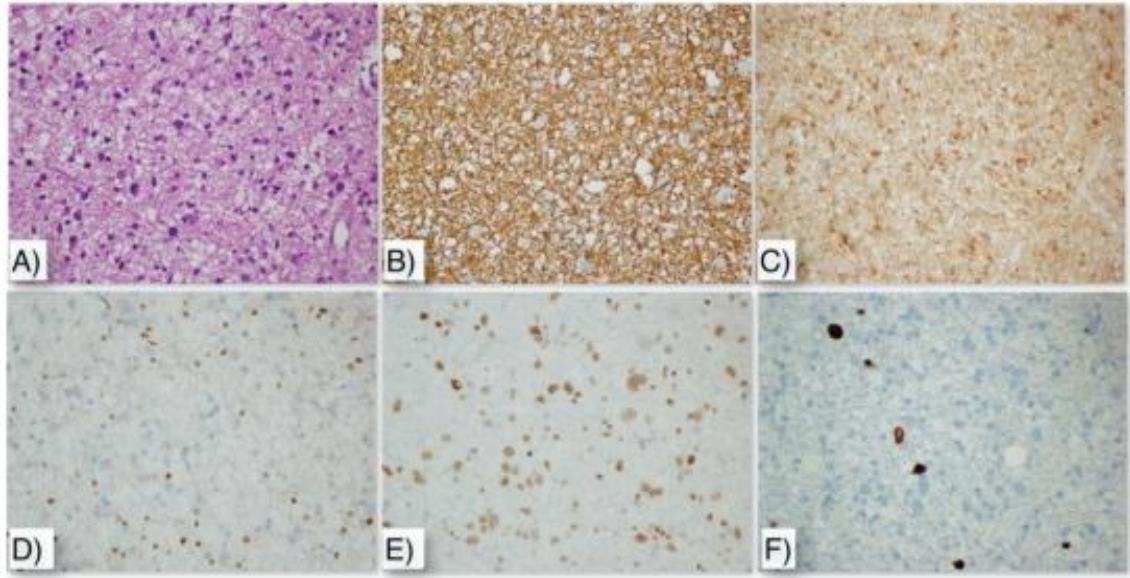
Anaplastik astrositomlar WHO sınıflandırmasına göre Grade 3 olarak değerlendirilirler. Primer SSS tümörlerinin %30'unu oluştururlar. En sık 5. dekatta görülürler. Biyolojik olarak infiltratif özellikte olup, anaplazi vardır. Makroskopik özelliği diffüz astrositomla aynıdır. Doku harabiyeti yapmadan infiltratif olarak yayılır. Komşu dokulara kitle etkisi yapar. Kliniklerinde intrakranial basınç artışı nedeniyle nöbetler görülebilir (65,66).

Histolojik olarak artmış mitotik aktivite ve artmış selülarite görülür iken nekroz ve mikrovasküler proliferasyon görülebilir (59).

Radyolojik olarak, MRG'de çevresel özellikte düzensiz kontrast tutulumları görülebilir. Ödem sıktır. Hemorajik alanlar görülebilir. Kalsifikasyon genellikle sık görülen bir bulgu değildir (62). Aynı zamanda kitle etkisi ve tümöral ödeme bağlı şift görülmektedir (64).

Bu tümörler diffüz astrositomlar gibi IDH varlığına göre kategorize edilirken ek olarak 9p ve 19q kayıpları da görülür (Şekil 2) (64).

Bu tümörlerin prognozları kötüdür. Beklenen beş yıllık survey oranı cerrahi rezeksiyonun durumuna göre %27,9'dur (67).



Şekil 2. Anaplastik Astrositom (WHO grade III)

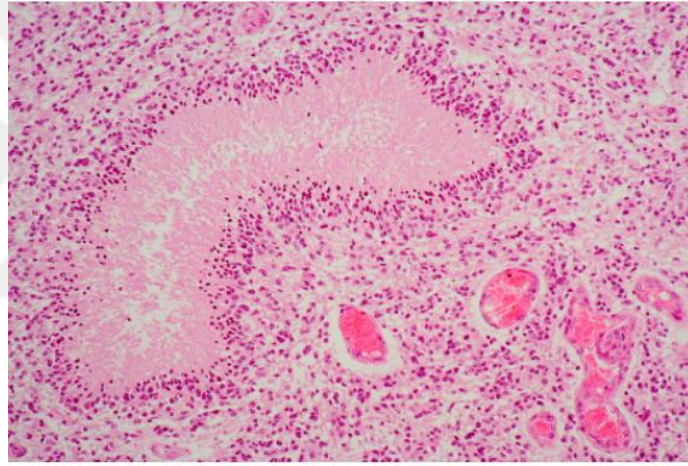
A) Difüz infiltratif glial tümör izlendi. Tümöral hücreler orta derecede selülarite gösteren, belirgin pleomorfik, düzensiz konturlu, kaba kromatinli astrositik hücrelerdir (HEx400). B) GFAP ve C) IDH 1 pozitifdir (x400). D) ATRX ile ekspresyon kaybı görüldü (x400). E) p53 pozitifdir (x400). F) Ki67 proliferasyon indeksi %4-5'tir (x400).

2.7.3 Glioblastoma (Glioblastoma Multiforme)

WHO sınıflamasına göre grade 4 tümörlerdir. En malign ve en sık görülen primer SSS tümörleridir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara nazaran daha fazladır. Ortalama olarak 56 yaşlarında görülür. Primer SSS tümörlerinin %15-20'si, tüm astrositomların %45-50'sidir. En çok frontal lob (%40), daha sonra temporal ve parietal lobda %25, en az ise oksipital lobda görülürler (68). Nöbet, stroke benzeri bulgular, nörolojik defisitler ve kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) bulguları klinikte görülen bulgulardır. %47

oranında mental durum değışiklikleri ve yaklaşık %32 oranında motor defisitler saptanır (69,70).

Makroskopisinde nekroz alanları belirleyicidir. Geniş, heterojen, santral nekrozu olan kistik, damarlanması fazla ve kalın duvarlı tümörlerdir. Hemoraji sık görülür. Mikroskopisinde ise çok çeşitli hücre formasyonları vardır. AA ve GBM alanları aynı tümör içinde görülebilir. Koagülasyon nekrozu spesifiktir. Hiperselülerite, bizar neklüoslar, endoteryal proliferasyonlar ve mitoz görülür (71). GBM hücrelerinde psödopalizidik nekroz tipiktir. Bu psödopalizidik nekroz, tümörün santral bölgelerinde kan akımının yetersiz olmasına bağılı oluşan nekrozdur. Diğer bir nekroz türü ise küçük regüler olmayan nekrotik alanların olduğı nekrozdur (Şekil 3) (72).



Şekil 3. Glioblastoma multiformede nekroz çevresinde psödopalizidik hücreler ve mikrovasküler proliferasyon (73)

Korpus kallosum (kelebek tipi gliom) ve korona radiata gibi beyaz cevher oluşumları ile invazyon gösterebilir. Subpial, subependimal ve subaraknoid yayılım görülebilir (74).

BT’de kontrast tutulumu heterojendir. Nekroz varlığından dolayı santral düşük dansite görülür. Periferik ödem yoğun olarak bulunur. Çevresel irregular halkalar sık görülür. MR da ise T1 ağırlıklıda miks sinyal değışiklikleri, homojen olmayan kontrast tutulumları olduğı için tümör sınırları çoğunlukla ayırt edilemez. T2 ağırlıklıda sinyal değışiklikleri neoplastik hücrelerin olduğunu gösterir. Ödem sıklıkla mevcuttur. Şiddetli ödem sifte neden olur (75,76).

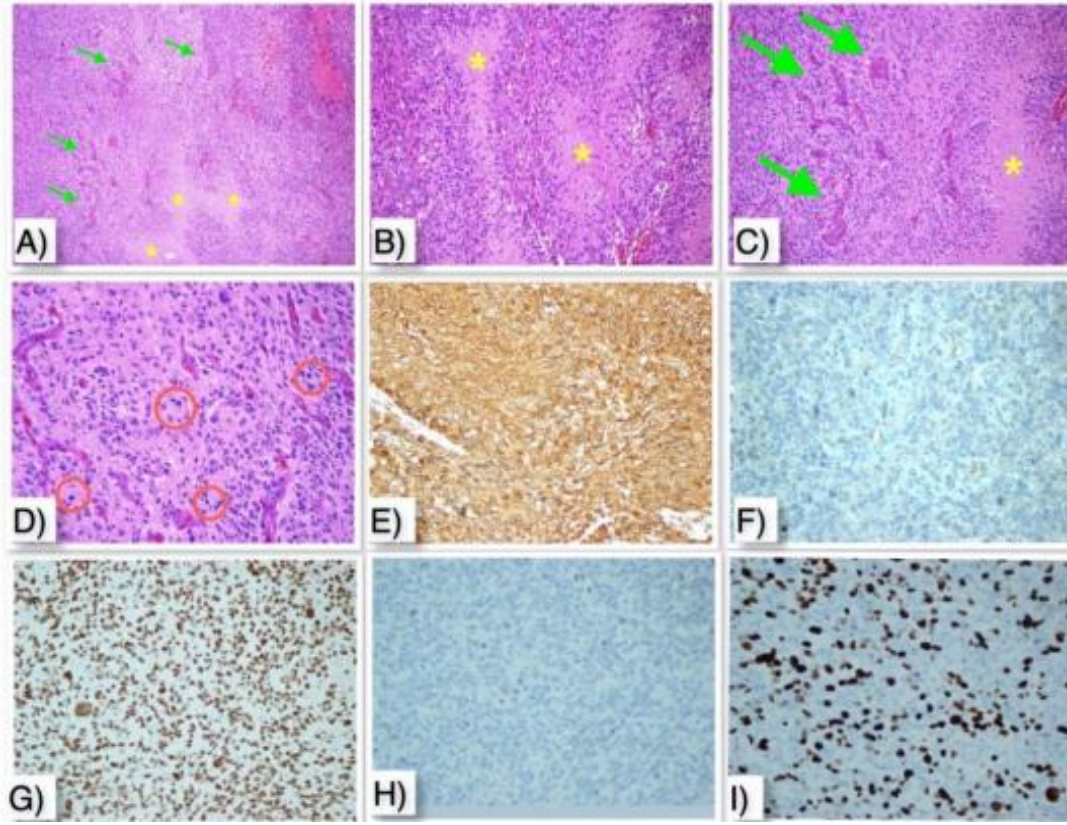
En son yapılan WHO sınıflamasına göre 3 grupta incelenir.

1. GBM IDH wild type: %90 oranında sık olarak beşinci dekattan sonra ve daha önce düşük grade glial tümör öyküsü olmayan hastalarda görülür.
2. GBM IDH mutant: %10 oranında genç hastalarda ve düşük grade glial tümöre sekonder gelişen tiptir.
3. GBM-NOS: değerlendirme yapılamayanlardır (Tablo 5) (74).

Tablo 5. IDH wild tip-mutand tip ayrımı

	IDH wild tip glioblastoma	IDH mutant glioblastoma
Sinonim	Primer glioblastoma, IDH wild tip	Sekonder glioblastoma, IDH mutant
Prekürsör lezyon	Tanımlanamaz, de novo gelişiyor	Diffüz astrositom, Anaplastik astrositom
Glioblastomalar arasındaki oran	%90	%10
Ortalama tanı yaşı	62	44
Erkek/kadın oranı	1,42:1	1,05:1
Klinik hikâye süresi	4 ay	15 ay
Ortalama Yaşam Süresi	9,9 ay	24 ay
Cerrahi+ Radyoterapi		
Cerrahi+ Radyoterapi+ Kemoterapi	15 ay	31 ay
Lokasyon	Supratentoriyal	Tercihen frontal
Nekroz	Yaygın	Sınırlı
TERT promotör mutasyon	%72	%26
TP53 mutasyon	%27	%81
ATRX mutasyon	İstisna	%71
EGFR amplifikasyonu	%35	İstisna
PTEN mutasyonu	%24	İstisna

P53 ve retinoblastoma yolu mutasyonları görülür. ATRX kaybı genellikle TERT promotor mutasyonları ile düzeltilir. Vakaların yaklaşık %50'sinde MGMT promotor metilasyonu görülür (Şekil 4) (77).



Şekil 4. Glioblastom (Grade WHO IV)

Glioblastomun diğer varyantları dev hücreli glioblastom, gliosarkom, epiteloid glioblastomdur.

Dev hücreli glioblastom WHO sınıflamasında Grade 4'tür. Genellikle temporal ve parietal loblara yerleşir

Gliosarkom en sık 50 yaş civarında görülür. WHO grade 4'tür. Mikroskopisinde glial ve mezenkimal komponentler birlikte mevcuttur. Ekstra kranial metastazla görülür.

Epiteloid glioblastomalar ise bol eozinofilik stoplazma, belirgin nukleotitler ve veziküler kromatin içeren rhabdoid hücreler bulunan epiteloid hücreler içerir. Çocuklar ve genç erişkinlerde yüzeysel serebral kitleler halinde görülür. (65).

Glioblastomun kesin tedavisi yoktur. 2 yıllık sağkalım genellikle %10-15 arasında değişmektedir. Cerrahiye ek tedaviler ile yaşam süresi 9 ile 12 ay uzatılabilir (70).

2.7.4 Diğer Astrositik Tümörler

2.7.4.1 Pilositik Astrositom

Tüm gliomların %5-10'unu oluşturur. Pediatrik gliomların ise 1/3'tür (12). Çocuklarda en sık görülen gliomdur. Üçüncü ventrikül çevresinde ve posterior fossada en sık görülen astrositik tümördür. Diğer yerleşim yerleri; optik sinir, talamus, nörohipofiz ve az olarakta beyin sapı ve bazal ganglionlardır. Serebellar astrositomların %85'ni oluşturur ve iyi sınırlıdır (34,78).

Mikroskopisinde paralel demetler halinde mikro kistik yapılar ile ilişkili uzun fibriller stoplazmik yapılar belirgindir. Mitoz nadir olarak bulunur. Eosinofilik hyalen (Rosenthal lifleri) yapılar karakteristiktir (79).

Tümör lokalizasyonuna göre survey değişkenlik gösterir. Total rezeksiyon sonrası survey %85 ila %95 arası değişir.

Kontrastsız BT'de, yuvarlak ya da oval iyi sınırlı izodens veya hipodens kitle olarak görülür. Kalsifikasyon %10 kadarında vardır. Solid olanlar homojen diğerleri geniş kistik yapıda ve kontrast tutan mural nodül şeklinde görülür. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de ise T1 ağırlıklı görüntülemelerde izo ya da hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens görünüm vardır. Solid tümör veya mural nodül homojen olmayan yoğun kontrast tutulumu gösterir (80).

2.7.4.2 Pleomorfik Ksantoastrositom

WHO grade 2'ye denk gelir. Çocukluk çağında görülür. Ancak erişkinde de görülebilir. Tüm astrositomların %1'inden azını oluşturur. Çoğu lezyon parietal ve temporal lobda, genellikle leptomeningeal yerleşimli, iyi sınırlıdır. Mitoz nadir ve nekroz yoktur. GFAP (+) boyanma ile belirlenir. Total rezeksiyon olanlarda prognoz iyidir. (81).

2.7.4.3 Subependimal Dev Hücreli Astrositom

WHO grade 1'e denk gelir. Daha çok çocukluk çağında görülür. Tüberoskleroz ile birlikte görülen nadir bir tümördür. Tipik olarak lateral ventrikül duvarından foramen monroya doğru gelişir. Obstriksüyon oluşturarak hidrosefaliye neden olur. Malign dönüşümü görülmemiştir. Prognoz subtotal rezeksiyondan sonra bile çok iyidir (79,81).

2.8. Klinik

SSS tümörlerinde klinik bulgular tümörün yerleşim yerine göre iki grupta ele alınır:

1. Tümörün yerleşim yerine göre olan fokal bulgular,
2. Tümörün yer kaplamasıyla oluşan ve beyin omurilik sıvısının (BOS) dolaşımını bozması ile oluşan kafaiçi basınç artışına bağlı genel bulgular,

Erken klinik bulguların ortaya çıkmasına kafa içi basıncının artışı neden olur. Yaygın olarak karşılaşılan bulgular; papil ödem, baş ağrısı, letarji, ekstremitelerde kuvvet kaybı bulantı ve kusmadır.

Baş ağrısına meninkslerde ağrıya karşı duyarlı olan sinir uçlarının irritasyonu ve gerilimi neden olabileceği gibi artan kafa içi basıncı da etkili olabilir. Lokal baş ağrısı genellikle bölgeseldir ve tümörün yerleşim yeri hakkında bilgi verir.

Görme kaybı intrakranial basıncın artmaya devam etmesine bağlı olabileceği gibi tümörün optik sinir trasesine basmasıyla da olabilir. Papil ödem genellikle intrakranial basınç artışının sonucudur. İntrakranial basınç artışında en korkulan komplikasyon herniasyonlardır. Ayrıca ilerleyen kafaiçi basınç artışına ve kranial sinir tutumlarına bağlı anizokori görülebilir. Bulantı ve kusma da kafaiçi basıncın artışına bağlı olarak görülür (63,27).

SSS tümörlü hastaların %30'unda genel olarak görülen ilk belirti nöbetlerdir. Tümör tiplerine bağlı olarak nöbetler farklı sıklıkta görülebilirler. GBM'lerde nöbet sıklığı %37'lerde iken, oligodendriogliomlarda %75 ile %95 arasında bildirilmiştir.

Tümörün yerleşim yerine bağlı olarak belirtiler değişik gösterebilir.

1. Frontal loba yerleşmiş olan tümörlerde; kişilik bozuklukları, nöbetler, anozmi ve broca afazisi,
2. Temporal loba yerleşmiş olan tümörlerde; parsiyel nöbetler ve wernicke afazisi,
3. Parietal loba yerleşmiş olan tümörlerde; vücut şemasında bozukluklar, gerstman sendromu, ekstremitelerde kuvvet kaybı ve duyu bozuklukları,
4. Oksipital loba yerleşmiş olan tümörlerde; görme alanı defektleri,
5. Postreior fossaya yerleşmiş olan tümörlerde; serebellar ve kranial sinirlerin tutulumu ve basısına bağlı bulgular,
6. Serebellopontin köşeye yerleşmiş olan tümörlerde; işitme kaybı ve fasial asmetri görülebilir. Bu bulgular tümörün farklı lokalizasyonda olup, belirtilen bölgelere bası yapması ile de görülebilir (62,63,64).

2.9. Radyolojik Görüntüleme

Astrositomların prognozu ve tedavisi: tümörün sınırlarının belirlenmesine, tümörün derecesine ve çeşidine bağlıdır. Astrositomların radyolojik olarak görüntülenmesinde girişimsel olmayan yöntemler arasında öncelikli tercih edilenler kontrastlı MRG, MRG kontraendike ise BT'dir (82). Bu yöntemlerde amaç;

- Tümörün anatomik yerleşiminin belirlenmesi,
- Tümör gradelendirilmesi ve evrelendirilmesi,
- Tümörün sağlıklı beyin parankimi ile ilişkisinin belirlenmesi,
- Operasyon planının belirlenmesi,
- Ayırıcı tanısının yapılabilmesidir (83,84).

Kanama ve enfarkt alanları gibi akut durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT) ilk seçenek olarak kullanılabilir. Kalsifiye alanlarda BT ile daha net ayırt edilir. Lezyonun gösterilmesinde ise öncelikli yöntem MRG'dir (85).

MRG yönteminde elde edilen bulgular, tümörün; peritümöral ödemi, ventriküler komşuluğu, kontrast tutulumu, fonksiyonel anatomik merkezlere yakınlığı, solid olup

olmaması ve kranial sinirlerle ilişkisini ortaya koyar. Bu bulgular klinik, cerrahi ve adjuvan tedavide yol göstericidir. Ayrıca kalsifikasyon, nekroz ve kistik oluşumlar sekonder tümörlerle ayırıcı tanıda önemli rol oynar (86).

Astrositomların diğer glial tümörlerden görüntüleme ile ayrımı oldukça zordur. Diffüz astrositomlar tipik olarak MRG'de kontrast tutmayan veya minimal kontrast tutan T1 hipointens ve T2 hiperintens kitlelerdir (64).

Anaplastik astrositomlar infiltratif büyüme nedeni ile BT'de heterojen lezyonlar olarak görüntülenirler. Kontrastlı BT'de ise yama tarzı kontrast tutulumu olabilir (70). Radyolojik olarak, MRG'de çevresel özellikte düzensiz kontrast tutulumları görülebilir. Ödem sıktır ve hemorajik alanlar görülebilir. Kalsifikasyon genellikle sık görülen bir bulgu değildir (62).

GBM'lerin BT'de kontrast tutulumu heterojendir. Santral nekroz varlığından dolayı santral düşük dansite görülür. Periferik ödem yoğun olarak bulunur. Çevresel irregular halkalar sık görülür (75). Vazojenik ödem, nekroz ve hemoraji GBM lehine bulgulardır. Genelde korpus kallozumu tutan kitlelerdir (87). MR da ise T1 ağırlıklıda miks sinyal değişiklikleri, homojen olmayan kontrast tutulumları olduğu için tümör sınırları çoğunlukla ayırt edilemez. T2 ağırlıklıda sinyal değişiklikleri neoplastik hücrelerin olduğunu gösterir. Ödem sıklıkla mevcuttur. Şiddetli ödem sifte neden olur (75,76).

Pleostik astrositomlar kontrastsız BT'de, yuvarlak ya da oval iyi sınırlı izodens veya hipodens kitle olarak görülür. %10 kadarında kalsifikasyon vardır. Solid olanlar homojen diğerleri geniş kistik yapıda ve kontrast tutan mural nodul şeklinde görülür. MRG de ise T1 ağırlıklı görüntülemelerde izo ya da hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens görünüm vardır. Solid tümör veya mural nodul homojen olmayan yoğun kontrast tutulumu gösterir (80).

Beyin parankiminde olan metabolitlerin oranını değerlendiren MR spektro ise lezyonun natürü hakkında bilgi verir. Azalmış N-asetil aspartat ve artmış kolin/kreatinin oranı yüksek evreli astrositom lehine iken, artmış laktat ise nekrozu gösterir (88).

Tümör evrelendirmesinde Perfüzyon MR (PWI) rölatif serebral kan volümünü ölçerek tümörün vaskülarizasyonu hakkında bilgi verebilmektedir (89).

2.10. Tedavi

Malign astrositom hastalarının genel tıbbi yönetimi; nöbetler, bilişsel işlev bozukluğu, peritümöral ödem ve venöz tromboembolizm gibi belirti ve semptomların tedavi edilmesini içerir (90). Deksametazom gibi kortikostereoid tedavisi peritümöral ödemde çoğunlukla kullanılır (91). Ayrıca venöz tromboembolizm için yüksek risk altında olan hastalara kontrendikasyon yok ise antikoagülasyon tedavisi başlamak riski azaltır (92). Depresyon beyin tümörü hastalarında sıklıkla karşımıza çıkar ve psikiyatrik destek gerektirir (93). Nöbet geçiren hastalarda antiepileptik tedavi başlanmalıdır. Fakat profilaktik tedavinin yararlılığı hakkında kesin kanıt yoktur (94).

2.10.1. Cerrahi Tedavi

Astrositomların cerrahi tedavisi sadece kitle etkisinin ortadan kaldırılmasını amaçlamaz. Aynı zamanda sağ kalım süresinin uzatılması ve histopatolojik tanının konulmasını da amaçlamaktadır. İlk seçenek öncelikle maksimum rezeksiyon olmalı, mümkün değilse subtotal rezeksiyon veya stereotaksik biyopsi seçeneği düşünülmelidir.

Astrositomlarda cerrahi amaç nörolojik hasara yol açmayan mümkün olan en geniş rezeksiyonun yapılmasıdır. Yapılan çalışmalarda subtotal veya total rezeksiyonun sağ kalım süresini arttırdığı ortaya konulmuştur (95,96)

1229 GBM hastasında Li ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, MRG’de kontrast tutulumu olan tümör sahasının yanında ek olarak hiperintens değişikliklerin olduğu alanlarında rezeksiyon sahasına eklenmesi ile subtotal rezeksiyon yapılan hastaların sağ kalım sürelerinin artmış olduğu görülmüştü (97).

2017 senesinde Pessine ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada rezeksiyon sınırı fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sekans değişikliklerinin en az

%45'nin rezeksiyonu sonrası hastalarda 2 yıllık sağ kalım sürecinin subtotal rezeksiyona kıyasla %12'den %54'e çıktığı görülmüştür (98).

Rezeksiyon miktarını arttırabilmek için intraoperatif BT, intraoperatif ultrason, intraoperatif MR, intraoperatif nöromonitörizasyon, nöronavigasyon ayrıca sodyum floresana uygun ameliyat mikroskopları kullanılmaktadır (99).

İntraoperatif MR kullanımı 2011 senesinde Senft tarafından yapılan çalışmada rezeksiyon alanını %68'den %98'e çıkarttığı bulunmuştur (100).

2.10.2. Kemoterapi

Astrositomların tedavisinde ilk yaklaşım genel olarak cerrahidir. Histopatolojisine ve derecesine göre kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) tedavisi şekillenir. Genelde I derece tümörlerde cerrahi yeterli iken, Grade II ve üstü cerrahi sonrası KT ve RT veya ikisinin kombinasyonu gereklidir (101).

Histolojik tiplerine göre oligoastrositom ve oligodendrogliom grupları astrositom gruplarına göre kemoterapiden daha fazla yarar sağlamışlardır (102). Anaplastik astrositomlarda IDH mutasyonu ve 1p19q ko-delesyonu olan tümörlerde yapılmış olan çalışmada prokarbazin, lomustin ve vinkristin tedavisinin sağ kalımı arttırdığı belirlenmiştir (103).

Hasta tolerasyonu ve uygulanabilirliğinin kolay olması nedeni ile temozolamid düşük dereceli astrositromlarda ilk akla gelen ajandır. Yüksek dereceli glial tümörlerde temozolamid daha az yan etkili olması nedeni ile daha güvenli bulunmuş, opere GBM hastalarında RT ile birlikte veya tek başına kullanılması standart hale gelmiştir (104).

2.10.3. Radyoterapi

Yüksek evreli astrositomlarda RT etkinliği gösterilmiş bir yöntemdir. 1970’li yıllarda yapılan çalışmalarda RT alan hastaların sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu gösterilmiştir (105). Ancak radyasyon tümör hücrelerinin yanında normal hücrelerinde ölümüne neden olarak vasküler ve parankimal hasara yol açmıştır (106). Tüm beyin RT yapılan hastalarda ve lokalize RT yapılan hastalar karşılaştırıldığında sağ kalım oranları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (107).

Yüksek evreli astrositomlarda günde 60 Gy’lik RT 30 gün olarak ve seçilen tümör dokusu ve 2-5 cm çevresi olacak şekilde RT verilmesi standardize edilmiştir (108).

RT toksisitesinin azaltılması için kullanılan diğer yöntem hiperfraksiyon RT’dir. Bu yöntemde toplam radyasyon dozu fraksiyonlara bölünerek tek seferde yüksek doz RT verilmesi ve tedavi süresinin kısaltılması planlanmıştır. Ancak hastaların sağ kalım süresinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (109).

Astrositomlar için stereotaksik radyocerrahi de kullanılan RT yöntemleri arasındadır. Bu yöntem tedavi süresini ve yan etkilerini azaltması ve hasta konforunu arttırmayı mümkün kılmaktadır (110).

2.11. Prognoz

Yüksek evreli astrositomlarda prognoz kötüdür. Prognozu belirleyen cerrahi rezeksiyon genişliği, hastanın yaşı, genetik profili, histopatolojik tanı, evre, tümörün lokalizasyonu ve Karnofsky skoruna bağlıdır (111).

Karnofsky skoru, hastaların fonksiyonel durumlarını baz alan bir puanlama sistemidir. 80-100 puan günlük aktivitelerini yapabilir, 50-70 puan yaşamında farklı seviyelerde yardıma ihtiyaç duyar ve 40 puan altı hastaneye yatışı gerektirir (112).

Günümüzde, KT, RT ve cerrahideki gelişmelere rağmen glioblastomada sağ kalım süresi 2 yıldan azdır. Anaplastik astrositomlu hastalarda ise 2 ile 5 yıl arasındadır (92,113).

Yaş, Karnofsky skoru ve rezeksiyonun kapsamı astrositomalarda en önemli prognostik faktörler olup, ayrıca IDH 1 ve IDH 2 mutasyonu olumlu prognostik faktörlerdir (114).



3. MATERYAL METOD

Bu çalışmaya, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında astrositom ön tanısıyla opere edilen 1 yaş ve 90 yaş arasında 65 hasta dahil edildi. Çalışmaya, kliniğimize baş vuran daha önce astrositom tanısı olmayan kişiler dahil edilirken daha önce astrositom tanısı olan ve radyoterapi ve kemoterapi tedavisi alan hastalar dahil edilmedi. Hastaların klinik, histopatolojik özellikleri, ameliyat yöntemleri ve sonuçları dosya bilgileri incelenerek retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların histopatolojileri WHO'nun 2016 yılında yayınladığı sınıflamaya uygun olarak değerlendirildi.

Hastalar hastaneye başvurduklarında Radyoloji Anabilim Dalı bilgisayarlı tomografi ünitesinde bulunan BT (Toshiba Aquilion Prime (80x2) (Toshiba Medical System, Japonya) cihazı ile görüntülemeler alındı. MRG ise Üniversitemiz Radyoloji Anabilim Dalından mevcut olan 1.5 Tesla gücündeki MRG cihazı (Philips Intera, Philips Medical Systems, Best, Netherlands) ile yapıldı.

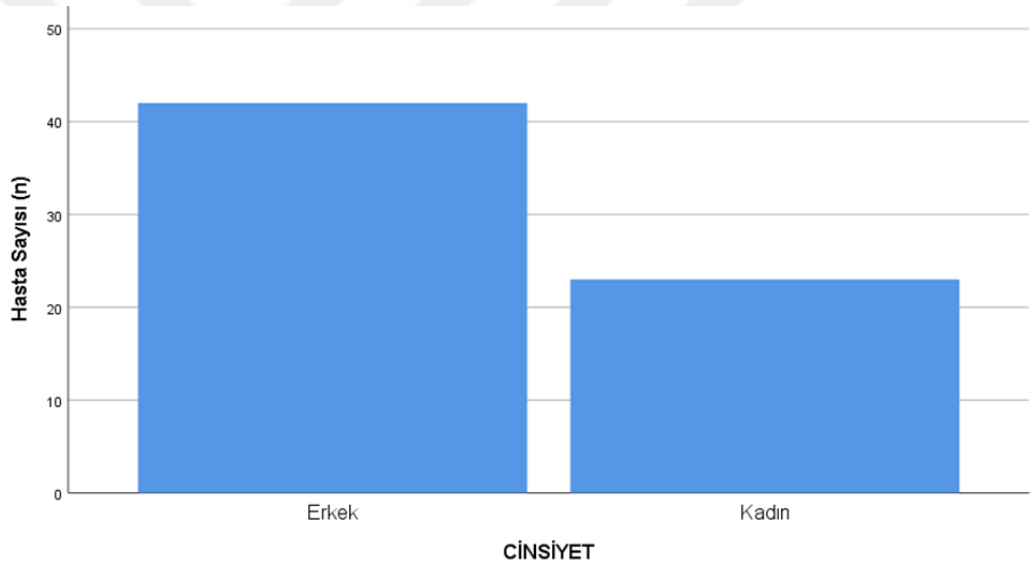
Elde edilen veriler EXCEL dosyasına girildi ve IBM SPSS 23 programına aktarılarak uygun istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Veri girişlerinde hata oluşmaması için analizlere geçilmeden önce verilerin kontrolleri yapıldı. Gruplar arasında kategorik değişken karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel histogramlar ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak sunuldu. Gruplar arasında sürekli değişken karşılaştırmasında normal dağılımın varlığına göre bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağ kalım analizi Kaplan Meier yöntemi ile analiz edildi. Sağ kalımı etkileyen faktörler logrank testi ile araştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS 23.0 (IBM Statistics, Newyork) paket programı ile yapılmıştır. Sunulan p değerleri iki-yönlü olup $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Cinsiyet ve Yaş Özellikleri

Kliniğimize astrositom tanısı ile opere edilip çalışmaya dahil edilen 65 hastanın 42'si (%64,6) erkek iken 23'ü (%35,4) kadındı (Şekil 5). Çalışmaya katılan olguların yaşları 6 ile 84 yaş aralığında olup, median yaşı hesaplaması 62 yıl bulunmuştur (IQR = 21 yıl).

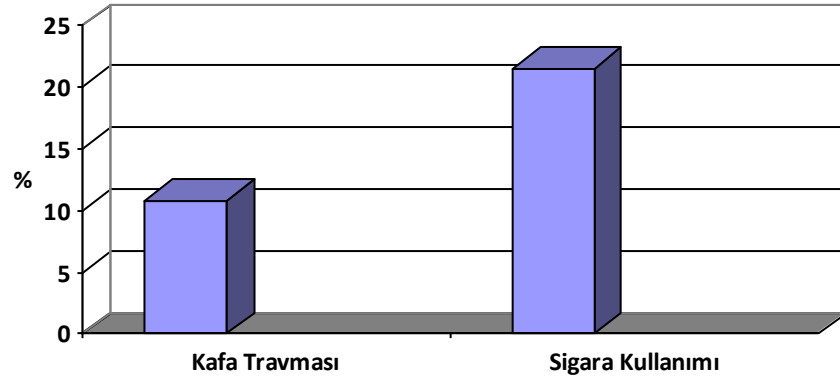
Hastaların 53 (%80,3)'ün tanısı glioblastoma idi. Glioblastoma tanısı konan hastaların ise 34'ü erkek (%64,2), 19'u kadındı (%35,8).



Şekil 5. Hastalarda cinsiyet özellikleri

4.2. Etyolojik Özellikler

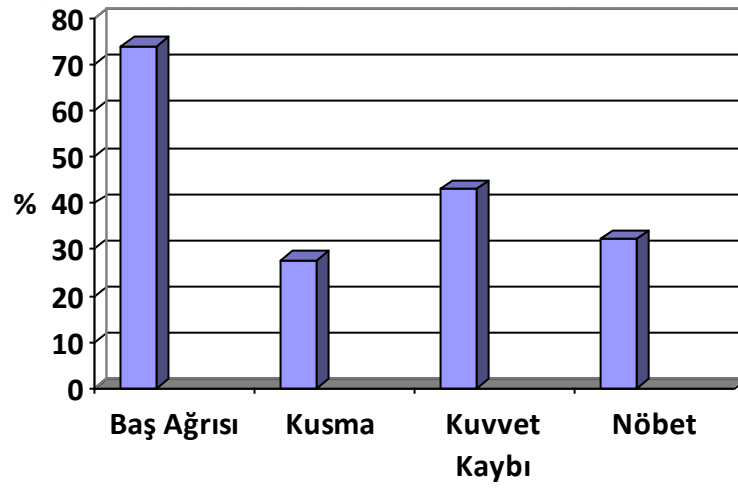
Hastaların anamnezlerinden alınan bilgiler incelenerek, kafa travması öyküsü ve sigara kullanım durumları değerlendirildi. Hastaların 58'inde (%89,2) travma öyküsünün olmadığı (Şekil 8), 51(%78,5) hastanında sigara kullanmadığı tespit edildi (Şekil 9). Etyolojiye göre dağılım Şekil 6'da gösterildi.



Şekil 6. Etiyolojik etkenlere göre dağılım.

4.3 Preoperatif Şikayetler

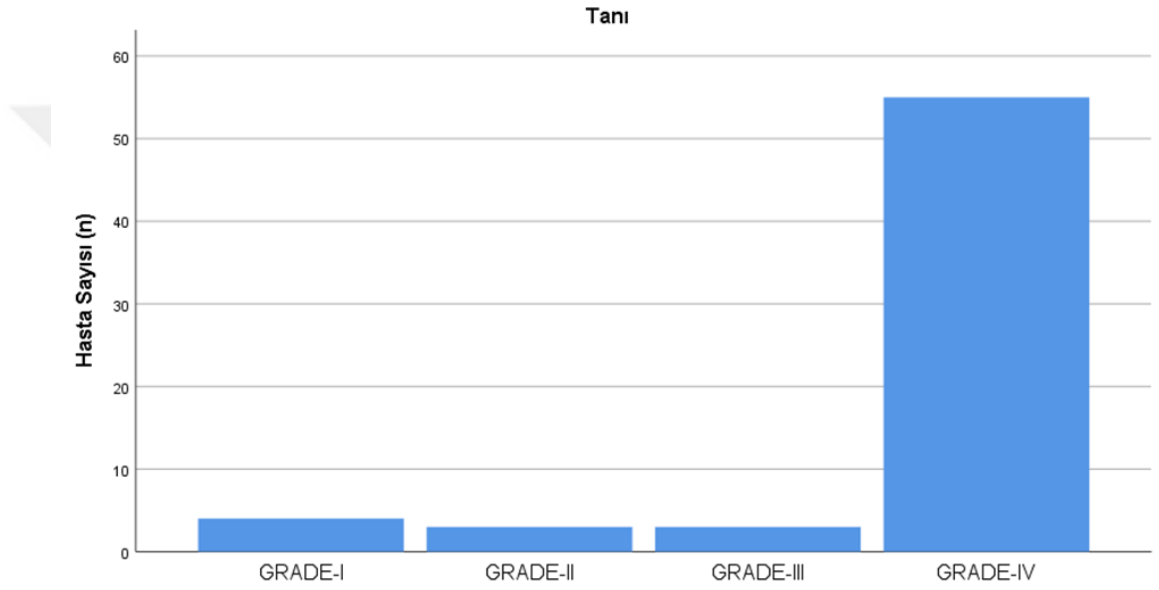
Olguların preop yakınmaları incelendiğinde baş ağrısı 48 hasta (%73,8) ile en sık şikâyet olarak görülmektedir. 18 hastada (%27,7) kusma, 28 hastada (%43,1) kuvvet kaybı, 21 hastada (%32,3) nöbet geçirme şikâyeti mevcuttur. Klinik bulgulara ait değerlendirme grafiği Şekil 7’de gösterildi.



Şekil 7. Hastaların preop şikayetleri.

4.4. Histopatolojik Dağılım

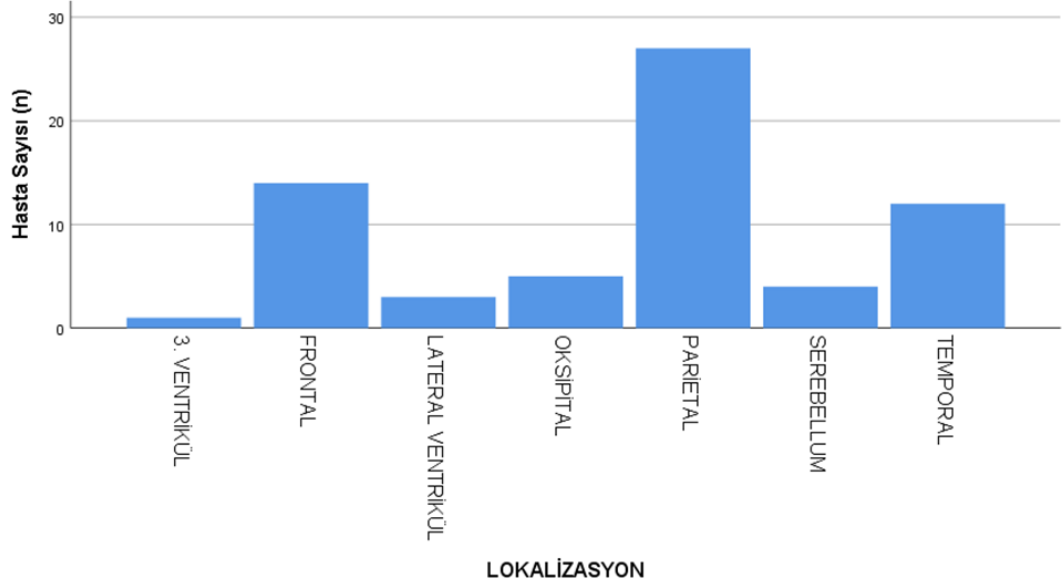
Çalışmamıza dahil edilen astrositom olgularımızın histopatolojik incelemesinde 2016 DSÖ sınıflaması kullanılmıştır. Hastaların 53 (%80,3)'ünün tanısı glioblastoma idi. 65 hastanın tamamı sınıflandırıldığında; Grade I'de 4 (%6,2), Grade II'de 3 (%4,6), Grade III'de 3 (%4,6), Grade IV'te 55 (%84,62) hasta mevcuttur. Tanılara ait veriler Şekil 8'de gösterildi.



Şekil 8. Hastalarda tanı dağılımı

4.5. Lokalizasyonlarına Göre Dağılım

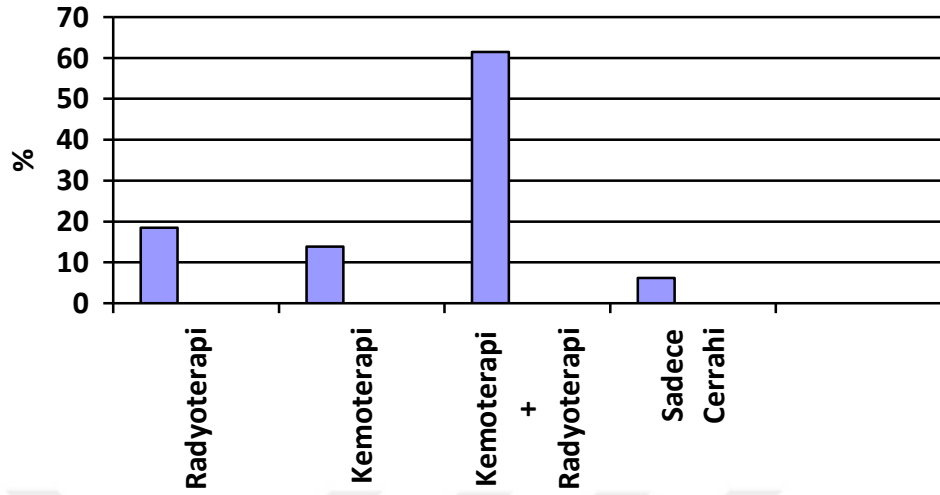
Çalışmaya dahil olan hastalardaki tümörler lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde, 26'sı (%39,4) parietal lob, 14'ü (%21,2) frontal lob, 12'si (%18,2) temporal lob yerleşimli olduğu görülmektedir. Tümörlerin lokalizasyona göre dağılımı Şekil 9'da gösterilmektedir.



Şekil 9. Lokalizasyona göre dağılım.

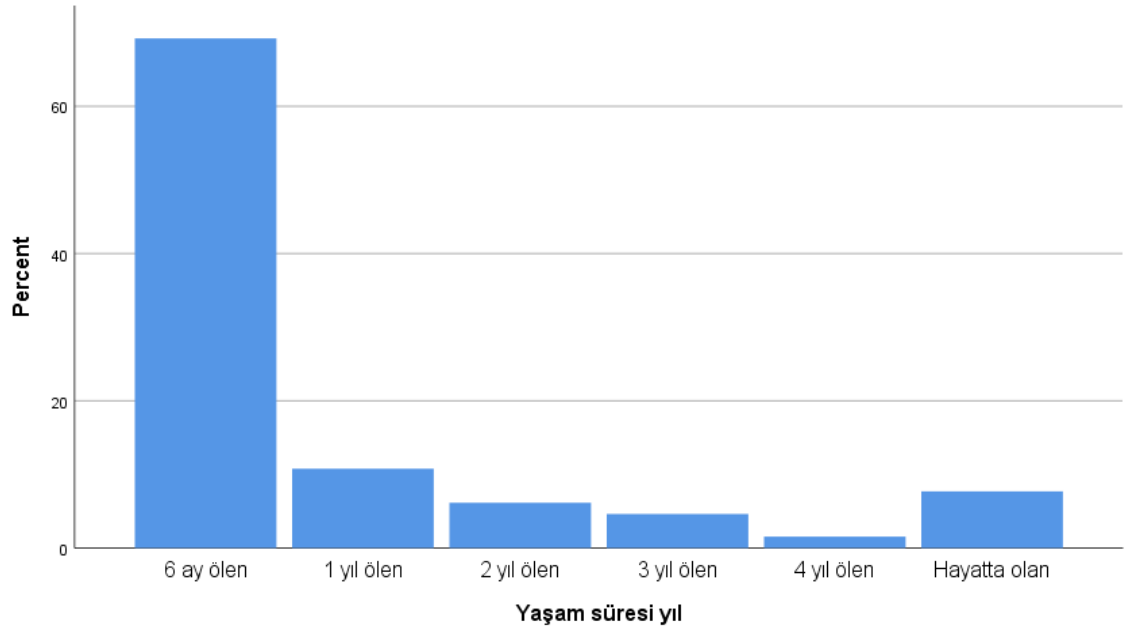
4.6. Postoperatif takip süreci

Postoperatif süreçte 12 (%18,5) hastaya sadece radyoterapi, 9 (%13,84) hastaya sadece kemoterapi, 40 (%61,5) hastaya kemoterapi ve radyoterapi tedavisi birlikte uygulanmıştır (Şekil 10). 4 (%6,2) hastaya ise Karnofsky performans skalası düşük olduğu için radyoterapi ve / veya kemoterapi uygulanamamıştır. Radyoterapi ve kemoterapi kombine tedavi alan 40 hastadan 5 (%12,5) tanesi yaşamına devam etmektedir. Çalışmaya dahil olan 65 hastanın 60'ı (%92,3) ex olurken; 5 (%7,7) hasta yaşamaktadır.



Şekil 10. Kemoterapi, Radyoterapi ve kombine tedavisi alan hastalar

Hastalar yaşam sürelerine göre değerlendirildiğinde; 45 hastanın (%69,2) 6 ay içerisinde ex olduğu görüldü. Bir yıl içerisinde 7 'si (%10,8), 2 yıl içerisinde 4' ü (%6,2), 3 yıl içerisinde 4'ü (%6,2), 4 yıl içerisinde 1'i (%1,5) ex oldu. Yaşamına devam eden 5 (%7,7) hastanın 4'ü tanıdan sonra 5 yıl geçmiş ve hala yaşamaktadır. Bir hasta ise tanıdan sonra yaşamının üçüncü yılını sürdürmektedir (Şekil 11).



Şekil 11. Hastaların yıllara göre yaşam süreleri

Ölen hastaların yaş medianı 63 yıl (IQR = 20 yıl) iken, yaşayanlarınki 30 yıl (IQR = 42 yıl) olarak bulunmuştur. Yaşlar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit etik ($p=0,008$). Hastaların cinsiyeti ve sigara kullanımı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken (sırasıyla $p=0,822$, $p=0,223$) travma öyküsü olmayan hastalar ile travma öyküsü olan hastalarda mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,028$).

Baş ağrısı, nöbet geçirme öyküsü, kusma ve kuvvet kaybının mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi mevcut değildi.

Tanıları bakımından karşılaştırıldığında Glioblastoma tanılı hastalarda mortalite diğer tanılara göre istatistiksel açıdan daha yüksekti ($p<0,001$). Yukarda açıklanan hasta özelliklerine ait bütün veriler **Tablo 6'** da görülmektedir.

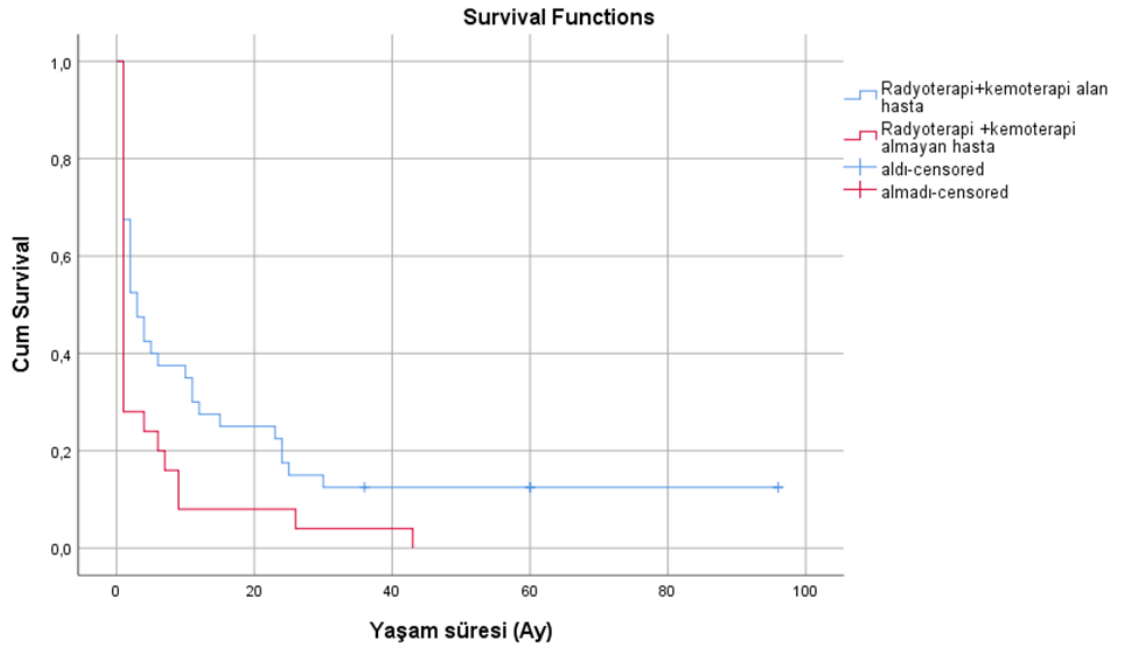
Tablo 6. Yaşayan ve ölen hastaların özellikleri.

	Yaşamayan (n= 60)	Yaşayan (n= 5)	<i>P-value</i>
Yaş(yıl), median (IQR)	63 -20	30-42	0. 008*
Cinsiyet, n (%)			0,822
Erkek	39 (%92,9)	3(%7.1)	
Kadın	21(%91,3)	2(%8,7)	
Sigara kullanımı n (%)			0,223
Evet	14 (%100)	0(%0)	
Hayır	46(%90,2)	5 (%9.8)	
Travma öyküsü			0,028**
Evet	5 (%71,4)	2(%28,6)	
Hayır	55 (%94,8)	3 (%5,2)	
Baş ağrısı			0,745
Evet	44(%91,7)	4(%8,3)	
Hayır	16 (%94.1)	1(%5.9)	
Nöbet geçirme			0,168
Evet	18(%85,7)	3(%14,3)	
Hayır	42(%95.5)	2 (%4,5)	
Kusma öyküsü			0,522
Evet	16 (%88,9)	2(%11,1)	
Hayır	44(%93,6)	3(%6,4)	
Kuvvet kaybı			
Var	27(%96.4)	1 (%3.6)	0,278
Yok	33(%89,2)	4(%10,8)	
Sadece Radyoterapi tedavisi	12 (%100)	-	0,268
Sadece Kemoterapi tedavisi	9(%100)	-	0,351
Kemoterapi + Radyoterapi Kombine Tedavisi	35(%92,3)	5(7,7)	0,661

Tanı			<0,001**
Gioblastoma	52 (%98,1)	1 (% 1,9)	
Diğerleri	8 (%66,7)	4(%33,3)	
Lokalizasyon			0,926
Temporal lob	11(%91,7)	1(%8,3)	
Diğerleri	49(%92,5)	4 (%7,5)	

*Mann Whitney U test, **Pearson Chi-Square

Kemoterapi ve radyoterapi kombine alan ve almayan hastaların prognozları değerlendirildiğinde, sadece radyoterapi alan hastalarda ortalama yaşam süresi $4,75 \pm 3,48$ ay (0,00-11,58), sadece kemoterapi alan hastalarda ortalama yaşam süresi $3,77 \pm 2,77$ ay (0,00-9,22) idi. Kombine tedavi alanlarda ortalama yaşam süresi $17,88 \pm 4,83$ ay (8,40-27,34) ($p=0,015$) idi. Şekil 12’ de kemoterapi alan ve almayan hastaların sağkalım grafiği gösterilmiştir.



Şekil 12. Kemoterapi + radyoterapi tedavisine göre sınıflandırılan hastaların sağkalım eğrisi.

5. TARTIŞMA

En sık görülen primer beyin tümörleri glial tümörlerdir. Tüm santral sinir sistemi tümörlerinin %40-%50' sini oluştururlar. Total olarak çıkartılmaları yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle diğer organ tümörleri ile kıyaslandığında oldukça zordur. Astrositomlar ise glial hücre tümörlerinin 2/3'nü oluştururlar. Yeni tanı konmuş olan malignitelerin %2'sini santral sinir sistemi tümörleri oluşturmaktadır (33,34,35,60,61).

Santral sinir sistemi tümörleri içinde, ilk 15 yaşındaki primer tümörlerin yaklaşık %40-45'i erişkin yaş grubunda ise %50-60'ı astrositer kökenli tümörlerdir. Yaş dağılımına göre bir inceleme yapıldığında, SSS tümörleri çocukluk çağında daha sıklıkla görülür. Yirmili yaşlardan yetmişli yaşlara ilerlerken giderek artan bir sıklık gösterirken, 70 yaşından sonra görülme sıklığında azalma meydana gelir. Hemen tüm yaş gruplarında ise erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre daha fazladır. Çocukluk çağı ile erişkinler arasında histopatolojik tiplerine göre görüme sıklığı belirgin bir farklılık gösterir.

Astrositoma ve medulloblastomalar, diğer tümörlere oranla çocukluk çağında daha sık görülürken, erişkin yaş grubunda ise belirgin olarak daha sıklıkla görülen tümörler glial tümörler ve meningiomalardır. Düşük dereceli glial tümörler çocukluk çağında, yüksek dereceli glial tümörler ise erişkinlerde daha yaygın olarak görülmektedir (36,37,38,39).

Yaş faktörü primer beyin tümörlerinin dağılımındaki en etkili faktördür. Erişkin yaş grubundaki en sık görülen primer beyin tümörü glioblastoma'dır. 14 yaş altı hasta grubunda glioblastoma ve anaplastik astrositomanın insidensi; 100,000'de 0,2-0,5 iken, 45 yaş üzerindeki hasta gruplarında 100,000'de 4-5'e çıkmaktadır.

Anaplastik astrositomaların yerleşim yerleri de benzer şekilde yaş ile değişkenlik göstermektedir. Astrositomların lokalizasyonları 25 yaş altı hastalarda %67 oranında infratentorial iken, 25 yaş üstü hastalarda %90 oranında supratentorialdir. Glioblastoma multiforme (GBM) ve anaplastik astrositom (AA) tüm primer SSS tümörleri içinde sıklık olarak 1/5 ile 1/2 arasında değişkenlik gösterir (34,41,41).

Çalışmamıza dahil edilen 65 hastanın 2'si çocukluk çağındadır. Bu 2 hastanın da tanısı Grade I olup düşük dereceli glial tümör sınıfındadır. Erişkin 63 hastanın 51'inin (%80) tanısı ise Grade IV (glioblastoma) olup yüksek dereceli glial tümör sınıfındadır. Sonuçlar değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Cinsiyet göz önüne alındığında, yapılan araştırmalar gösteriyor ki erkek popülasyonunda glial tümörlerin görülme sıklığı kadın popülasyonuna oranla daha fazladır (34,40). Yapmış olduğumuz çalışmada erkeklerde görülme sıklığı %64,6 iken kadınlarda %35,4 bulunmuştur. Sonuçlar literatür ile uyumaktadır.

Etyolojik açıdan bir değerlendirme yapıldığında, çok çeşitli risk faktörlerinin olduğu belirlenmiş olsa da doğrudan ilişkilendirilebilen etken sayısı oldukça azdır.

Çevresel ve genetik faktörlerin etkili olduğunu gösteren en önemli bulgulardan bir tanesi teknoloji açısından oldukça gelişmiş bir ülke olan Japonya'da, Amerika Birleşik Devletlerinden neredeyse 3 kat daha az primer beyin tümörü saptanmasıdır. Bütün Asya ülkelerinde de SSS tümörün görülme sıklığı azdır. Aynı ülkede yaşayan beyazlarda siyahilere göre görülme oranı daha fazladır (38,41,42).

Radyasyonun etkisi, çevresel faktörler içinde net olarak ortaya konulan en önemli faktördür. Her yaş döneminde tedavi ve veya tanı konulma amacı ile radyasyona maruz kalınma durumunda SSS tümörlerin görülme sıklığı artış göstermektedir. Erişkin yaş grubunda özellikle meningiom görülme sıklığı yüksek doz radyasyonla ilişkilidir. Ayrıca yüksek doz radyasyon ile yapılan hayvan deneylerinde glioblastoma multiforma oluşturulmuştur. Hardel yapmış olduğu bir çalışmada telefonun kullanıldığı beyin yarımında astrositom insidansında artış olduğunu bildirmiştir.

Kafa travmalarının SSS tümörlerinin oluşumu üzerinde etkisinde yapılan çalışmalar dikkate alındığında kesin olarak kanıtlanmış anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Tütün dumanının bazı kanserojen bileşenleri kan-beyin bariyerini geçemese de N-nitrozo bileşikler geçebilir ve bazı beyin tümörlerinin gelişiminde rol oynayabilecekleri varsayılmıştır. Bununla birlikte, Boffetta ve arkadaşlarının 2000 yılında, Norman ve ve

arkadaşlarının 1996 yılında yapmış oldukları çalışmalar; hamilelikte sigara kullanımı ile bebekte beyin tümörü oluşumu riski arasında net bir ilişki olmadığını göstermiştir. Yetişkinler üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları, Lee ve ark. (1997) ve Burch ve diğerleri. (1987), filtrelenmemiş sigara içilmesiyle yetişkin glioma riskinin arttığını göstermiştir, ancak fabrika çıkışlı sigaralarda anlamlı bir ilişki kuramamışlardır. (45,48,49). Yapmış olduğumuz çalışmada 65 hastanın 58' de (%89,2) travma öyküsü yokken, 51 (%78,5) tanesi sigara kullanmıyordu. Literatürle uyumlu olarak sigara kullanımı ile travma öyküsünün astrositom oluşumunda bir etken olduğu ön görülememektedir.

Astrositomlar erişkinlere daha çok serebral hemisferde, çocuklarda ise serebellum, beyin sapı ve medullaspinaliste görülürler. Glioblastoma'lar primer SSS tümörlerinin %15-20'si, tüm astrositomların %45-50'ini oluştururlar. En çok frontal lob (%40), daha sonra temporal ve parietal lobda %25, en az ise oksipital lobda görülürler (68). Nöbet, stroke benzeri bulgular, nörolojik defisitler ve kafaiçi basınç artışı sendromu (KİBAS) bulguları klinikte görülen bulgulardır. %47 oranında mental durum değişiklikleri ve yaklaşık %32 oranında motor defisitler saptanır (69,70).

Bu çalışmada, hastalar tümörlerin yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde, 26 tanesi (%39,4) parietal lob, 14 tanesi (%21,2) frontal lob, 12 tanesi (%18,2) temporal lob yerleşimlidir. Hastaların 53'nün (%81,5) tanısı glioblastoma idi. Hastaların tamamı değerlendirildiğinde Grade I hastası 4 (%6,2), Grade II hastası 3 (%4,6), Grade III hastası 3 (%4,6), Grade IV hastası 55 (%84,62) olduğu görüldü.

PSSS tümörlü hastaların %30'unda genel olarak ilk görülen belirti nöbet olup en sık görülen şikâyet baş ağrısıdır. Glioblastoma'larda nöbet sıklığı %37'lerdedir. Nöbetler temporal loba yerleşmiş olan tümörlerde daha sık görülürken parietal loba yerleşmiş tümörlerde kuvvet kaybı daha sık görülür (62,63,64).

Bizim çalışmamızda, klinik bulgular içerisinde baş ağrısı 48 hasta (%73,8) ile en sık şikâyet olarak görülmektedir. Kuvvet kaybı hastaların 28'inde (%43,1), nöbet 21 'inde (%32,3) görüldü.

SSS tümörlerinde genellikle ilk yaklaşım tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Sonraki tedavi süreci ise hastanın takibi sonucu elde edilen histopatolojik veriler ve tümör derecesine göre şekillenmektedir. Grade I tümörlerde cerrahi tedavi yeterliyken Grade II ve sonrası için cerrahiye takiben KT, RT veya her ikisinin kombinasyonuna gerek duyulmaktadır. RTOG 9802 çalışmasında 251 düşük dereceli gliomlu hastada; sadece RT ve RT + PCV (prokarbazin, lomustin ve vinkristin) KT'si alan hastalar karşılaştırılmıştır.

Yapılan çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde 5,9 yıllık takip sonucunda 5 yıllık sağ kalımın, kombine tedavi alan hastalarda %72, yalnızca RT alan hastalarda %63 olduğu ve kombine tedavinin sağ kalım süresinde olumlu bir etkisi olduğu görülmüştür. Histolojik alt tiplere bakıldığında ise oligodendrogliom ve oligoastrositom grupların astrositoma göre KT'den daha fazla yarar sağladığı ifade edilmiştir (101,102,103,104).

Yüksek evreli astrositomlarda günümüz standart tedavisi göz önüne alındığında cerrahi rezeksiyon sonrası RT verilmesi sağkalımı anlamlı düzeyde artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak radyasyon tümör hücrelerinin yanında normal hücrelerinde ölümüne neden olarak vasküler ve parankimal hasara yol açmıştır. Tüm beyin RT yapılan hastalarda ile lokalize RT yapılan hastalar arasında bir karşılaştırma yapıldığında sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (105,106,107).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan sadece radyoterapi ve sadece kemoterapi alan hastaların tamamı ex olurken, radyoterapi ve kemoterapi kombine tedavi alan hastalardan ise %7,7'si 5 yıllık sağ kalımın ardından hala yaşamına devam etmektedir. Elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu olarak kombine tedavinin 5 yıllık sağ kalım üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

Yaşam süreleri yüksek dereceli gliomların kısa olup; glioblastomlar için yıllık sağkalım %35, beş yıllık sağkalım %5'tir. Anaplastik astrositomların beş yıllık sağkalımı %26, anaplastik oligodendrogliomların ise %50 civarındadır. Bu prognozu yaş, performans durumu, O (6)-metilguanin- DNA metiltransferaz (MGMT) metilasyonu, IDH1,

IDH2 mutasyonu, 1p19q kodelesyonu, rezeksiyonun genişliği etkilemektedir (62). Yapmış olduğumuz çalışmada, hastaların mortaliteleri tanıları dikkate alınarak karşılaştırıldığında Glioblastoma tanılı hastalarda mortalite değerinin literatürle uyumlu şekilde diğer tanılara göre istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu görüldü.



6. SONUÇ

Elde ettiğimiz bulgular genel literatürle uyumluluk göstermektedir. Erkek hasta popülasyonunda astrositomların görülme sıklığı kadınlara oranla daha fazla ve sigara ve kafa travmasının astrositom gelişiminde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Hastalarda en sık baş ağrısı şikâyeti görülmüş olup, hastaların değerlendirilmesinde dikkate alınması gerekmektedir. Genel literatürdede belirtildiği gibi yapmış olduğumuz çalışmada da erişkin yaş grubunda en sık görülen astrositik tümör glioblastoma olup, yüksek mortalite ile seyretmektedir. Total veya subtotal rezeksiyon sonrası radyoterapi ve kemoterapi kombine tedavisi uygulanan hastalarda, kliniğimizde yapılan çalışmada da sağ kalım sürelerinde olumlu etki yarattığı görülmüştür.

Literatürde astrositomların tüm tiplerini içeren çalışmalar mevcut değil iken, astrositomların alt tiplerini ele alan çalışmalar bulunmaktadır. Yapmış olduğumuz çalışmadaki hasta sayısının kısıtlılığına rağmen tüm astrositik tümörler üzerine yapılmış bir çalışma literatüre sunulmuştur. Daha geniş hasta popülasyonu ile etyolojik faktörlerin ve postoperatif dönemde sadece radyoterapi ve sadece kemoterapinin survey üzerine etkisinin ayrıntılı olarak değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. McNeill, K.A. (2016). Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* 34:981-98.
2. Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66(1):7-30.
3. Saeeda, N., Arshia, R., Muhammad, I.R., Faiza, A., Muhammad, I. (2019). A Deep Learning-Based Framework for Automatic Brain Tumors Classification Using Transfer Learning, Springer Science+Business Media.
4. Ostrom, Q.T., Gittleman, H., Fulop, J., Liu, M., Blanda, R., Kromer, C., Wolinsky, Y., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J.S. (2015). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 17(Suppl4): iv1-iv62.
5. Arsal A., 2007, Yüksek Grade’li Glial Tümörlerde Temodal Kullanımı Etkileri, Bezm-i Alem Vakıf Güreba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 74, İstanbul.
6. Gönül, G., 1997, Glial Tümörlerde Malignite Derecelendirilmesi ve Prognoz Belirlenmesinde Talyum-201 Spectr’in Yeri ve Önemi, T.C Sağlık Bakanlığı İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 68, İzmir.
7. Levin, V.A., Leibel, S.A., Gutin, P.H.: Neoplasms of the Central Nervous System. In: DeVita VT Jr., Hellman S., Rosenberg S.A., eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 7th ed., 1997, pp 2022-2082.
8. Mahaley, M.S., Mettlin, C., Natarajan, N. (1989). National Survey of Patterns of Patterns of Care for Brain-tumor Patients, *Journal of Neurosurgery* 71(6): 826-836.
9. Beyin Tümörlerinin Patolojisi ve Sınıflandırılması, Bölüm 73, *Temel Nöroşirürji, Cilt 1.*, Aydın S., Ender, K., Mehmet, Z.
10. Kernohan JW, Mabon RF. (1949). A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 24(3):71-75.
11. Ringertz N: Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand* 27(1):51-64, 1950.
12. Zulch KJ. (1965). *Brain Tumors: Their Biology and Pathology*, 2nd edn. New York: Springer Publishing Co. Inc.

13. Zulch KJ. (1965). Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System. Geneva: World Health Organization.
14. Kliehues P, Burger PC, Scheithauer BW. (1993). WHO international histological classification of tumors. In: Histological typing of tumours of the central Nervous System. 2nd edn. New York: Springer-Verlag.
15. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131:803-20.
16. Ayça E.D. (2019). Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflaması-Geçmişten Güncele, *Türk Nöroşirjü Dergisi*, 29(3):217-225.
17. Funakoshi Y, Hata N, Kuga D, Hatae R, Sangatsuda Y, Fujioka Y, et al. Pediatric glioma: An update of diagnosis, biology, and treatment. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):758.
18. Girolami U.D., Frosch M.P., Anthony D.C. (1994). The Central Nervous Systems. In: Cotran RS, Kumar V.R., Robbin S.L., editors. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1296-1343.
19. Brada M.: CNS Tumors. In *Textbook of Clinical Onkology*.
20. Bigner DD, McLendon RE, Bnner JM (eds). (1998). *Russell & Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System*. 6th ed., Edward Arnold.
21. Burger PC, Scheithauer BW. (2007). Tumors of the Nervous of the Central Nervous System. *Atlas of Tumor Pathology*, series 4, fascicle 7, American Registry Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.
22. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee WK. (2007). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon.
23. Rubinstein U. (1982). Supplement. Tumors of the Central Nervous System. *Atlas of Tumor Pathology*. 2 nd series, fascicle 6. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology.
24. Dere F., Nöroanatomi, 1. Baskı, Adana: Ç. Ü. Basımevi, 1990; 10-113.
25. EC Halperin, CA Perez, LW Brady. (2008). *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th edition.
26. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi, Ankara ODTÜ Yayıncılık 2007; 326.

27. Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji, Uludag Üniversitesi Basımevi, Bursa 2006; 381.
28. Öge AE. Nöroloji, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004; 730.
29. Robbins S.L., Kumar V., Basic Patology, 4th Ed., Philadelphia: WB. Saunders Company, 1987: 940-942.
30. Fitoz S. Beyin gelişimi. “Türk Manyetik Rezonans Derneği, Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları, Mayıs 2006, Ankara”. Sempozyum Bildiri Kitabı (Editör: Erden İ); 1-9.
31. Junqueira, LC, Carneiro J. Temel Histoloji, (Çeviri Editörleri: Aytekin Y, Solakoglu S), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2006; 512.
32. Daumas-Duport, Scheithauer B, O’Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. Cancer 1988; 15: 2152–65.
33. Canda M.Ş. (1994). Astrositomlar Histopatolojik ve Prognostik Bulgular, Turkish Journal of Neoplasia. 3(1): 25-27.
34. Russel D.S., Rubinstein L.J., Tumors of Neuroglial Cells. In Russel DS 5th ed. Pathology of the Tumors of the Nervous System. London, Edward Arnold:1989, 83-247.
35. Sabuncu N., Demirtal E. (1988). Intrakranial Astrositomlar. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Cilt 27: Sayı 4, 1177-84.
36. Gilles FH. Classifications of childhood brain tumors. Cancer 1985; 56: 1850– 57.
37. Giles GG, Gonzales MF, Kaye HA, Laws ER(ed). Brain Tumors. 2nd edn. Churchill Livingstone 2001; 51–70.
38. Mendelsohn AC, Howley A, Israel S, Gray JE, Lindsten T. The molecular basis of cancer. Cancer Chemoprevention. Lippman SM, JJ Lee. Saunders 2008; 59: 711- 7.
39. Kliehues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumours of the central nervous system. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France. J Neurupathol Exp Neurol 2002; 3: 215-25.
40. Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS. (1991). Astrocytic Neoplasms. In: Barry BK 3th ed. Surgical PATHology of the Nervous System and its Coverings. USA: Churchill-Liöingstone inc. 193-437.

41. Schonberg BS, Schonberg DC, Christine BW et al: The epidemiology of primary intracranial neoplasms of childhood: a population study. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 51-6.
42. Ohaegiobula SC, Sddeqi N, Ikerionwu S: Intracranial tumors in Enugu, Nigeria. *Cancer* 1980; 46: 2322-24.
43. Sarkar C, Jain A, Suri V. Current concepts in the pathology and genetics of gliomas. *Indian J Cancer* 2009; 46: 108-119.
44. Davis FG, Bruner JM, Surawicz TS. The rationale for standardized registration and reporting of brain and central nervous system tumors in population-based cancer registries. *Neuroepidemiology* 1997;16: 308–16.
45. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology* 2002; 279–99.
46. Doygun M, Bekâr A, Kofralı E, Aksoy A, Tolunay T. Subependimal dev hücreli astrositoma ile birlikte olan tuberoskleroz olgusu. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 1992; 3: 213–5.
47. Malmer B, Henriksson R, Gronberg H. Different aetiology of familial low grade and high grade glioma? Anationwidw cohort study of familial glioma. *Neuroepidemiology* 2002; 21(6):279-86.
48. Ron E. Cancer risks from medical radiation. *Health PHYS* 2003;85(1):47- 59.) (. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J. Natl. Cancer Inst* 2002;94(20):1555- 63.
49. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Use of mobile phones and cordless phones is associated with increased risk for glioma and acoustic neuroma. *Pathophysiology* 2012 Dec 20. doi: 10.1016/j.pathophys.2012.11. 001.
50. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ. A simplified classification of gliomas. *Mayo Clin Proc* 1949; 24: 71–75.
51. Van de Kelft E. Molecular pathogenesis of astrocytoma and glioblastoma multiforme. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139: 589-99.
52. Ringertz N. Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1950; 27: 51-64.

53. Coons S.W., Johnson P.C., Scheithauer B.W., Yates A.J., Pearl D.K. (1997). Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary glioms. *Cancer* 79:1381–93.
54. Fuller C.E., Schmidt R.E., Roth K.A., Burger P.C., Scheithauer B.W., Banerjee R. et al. (2003). Clinical utility of fluorescence in situ hybridization (FISH) in morphologically ambiguous glioms with hybrid oligodendroglial/astrocytic features. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:1118–28.
55. Kim B.Y., Jiang W., Beiko J., Prabhu S.S., DeMonte F., Gilbert M.R., et al. (2014). Diagnostic discrepancies in malignant astrocytoma due to limited small 59 pathological tumor sample can be overcome by IDH1 testing. *J Neurooncol* 118:405–12.
56. Van Den Bent, M.J. (2010). Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on gliom: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol* 120:297-304.
57. Brat D.J., Verhaak R.G.W., Aldape K.D., Yung W.K.A., Salama S.R., Cooper L.A.D., et al. (2015). Cancer genome atlas research network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade glioms. *N Engl J Med* 372(26):2481–98.
58. Suzuki, H., Aoki, K., Chiba, K., Sato, Y., Shiozawa, Y., Shiraishi, Y., Shimamura, T., Niida, A., Motomura, K., Ohka, F., et al. (2015). Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III glioms. *Nat Genet* 47:458–68.
59. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD. The 2007 WHO classification of Tumors of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97- 109.
60. Krouwer HGJ., Davis RL., Silver P., Prados M. (1991). Gemistocytic astrocytomas. A reappraisal, *J. Neurosurg* 74:399-406.
61. Okazaki H. (1989). Neoplasms and Related Lesions in *Fundamentals of Neuropathology*, ed 2, pp: 203-274, New York, Igaku-Shoin.
62. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J et al. (2015b). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol* 17: iv1–iv62.
63. Hoshino T., Rodriguez LA., Cho KG. (1988). Prognostic Implication of the Proliferative Potential of Low Grade Astrocytomas. *J. Neurosurg*, 69: 839-42.
64. 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 (6):803-20.

65. Robson, D.K., Pathology & Genetics. Tumours of the Nervous System. World Health Organisation Classification of Tumours. P. Kleihues and k. Cavenee (eds). IARC Press, Lyon, 2000. No. of pages: 314. ISBN: 92 832 2409 4. The Journal of Pathology, 2001. 193(2): p. 276-276.
66. Haney, S.M., et al., Tracking tumor growth rates in patients with malignant gliomas: a test of two algorithms. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. 22(1): p. 73- 82.
67. Wick W, Hartmann C, Engel C et al. (2009). NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. J Clin Oncol 27: 5874–80.
68. Oktar N. Yüksek Dereceli Glial Tümörler. Temel Nöroşirürji. 2. baskı. Kofralı E, Ziyal İ (ed). Ankara, Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2010, s.1037-48.
69. Forstin M., Albert FK., Kunze S., et all. (1993). Extirpation of Glioblastomas: Mr and CT follow up of Residual Tumör and Regrowth Patterns., AJNR, 14: 77-87.
70. Markett J, DeVita VT, Rosenberg SA, Hellman S (eds). (2005). Glioblastoma Multiforme 1st ed. Jones & Bartlett Pub.
71. Baumert BG, Stupp R, van den Bent M et al. (2002). Therapy with continuous temozolomide for low grade glioma, inclusion based on genetic classsification: two study proposals of the EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Neuro-Oncol 4 (suppl): 57.
72. Kleihues P CWK. (2000). Pathology and genetics of tumors of nervous system. In: Pathology and genetics of the tumors of the nervous system.
73. Abdelzaher E. Glioblastoma multiforme. PathologyOutlines.com.
74. Ohgaki H, Kleihues P (2013) The definition of primary and secondary glioblastoma. Clin Cancer Res 19:764–72.
75. Dean BL., Drayer BP., Bird CR et all. (1990). Gliomas: Classification with MR Imaging, Radiol, 174: 411-5.
76. Watanabe B., Tanaka R., Takeda N. (1992). Magnetic Resanance Imaging and Hitopathology of Cerebral Glimos, Neuroradiol 35: 463-9.
77. Brennan C, Momota H, Hambardzumyan D et al. (2009). Glioblastoma subclasses can be defined by activity among signal transduction pathways and associated genomic alterations. PLoS One 4. e7752.

78. Hosokawa Y., Tsuchihashi Y., Okabe H., et all. (1991). Pleomorphic Xantoastrocythomas, Cancer 68: 853-9.
79. Smirnootopoulos JG., Parisi J., Murphy F. (1989). Cerebral Hemispheric Astrocytoma. Radiologic-pathiologic Papillama, third ventricle, AR 152: 1333-38.
80. Nazzaro JM., Edwand A., Neuwl MD. (1990). The Role of Surgery in the MAnagment of Supratentorial Intermediate and High-grade Astrocytomas in Adults. J. Neurosurg 73:331-44.
81. Keleş E, Aydın S, Mandel NM, Selek U. Düşük dereceli glial tümörler. Temel Nöroşirürji. 2. baskı. Kofralı E, Ziyal İ (ed). Ankara, Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2010, s.1019-35.
82. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. Primary brain tumours in adults. Lancet. 2003;361(9354):323-31.
83. Grant R. Overview: Brain tumour diagnosis and management/Royal College of Physicians guidelines. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75 Suppl 2:ii 18- 23.
84. Schneider JP, Trantakis C, Rubach M, Schulz T, Dietrich J, Winkler D, et al. Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme--a quantitative radiological analysis. Neuroradiology. 2005;47(7):489-500.
85. Guerin C, Lateral J, Hruban RH, et al. The glucose transporter and blood-brain barrier of human brain tumors. Ann Neurol. 1990;28(6): 758-65.
86. Lee YY, Van Tassel P. Intracranial oligodendrogliomas: imaging findings in 35 untreated cases. AJR Am J Roentgenol 1989; 152: 361-9.) (Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1996; 16: 1413-38.
87. Barnett G. (2007). High-Grade Gliomas Diagnosis and Treatment.
88. Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T. (2000). Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. Am J Neuroradiol.
89. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. (2007). Intracranial Mass Lesions: Dynamic Contrast-enhanced Susceptibility-weighted Echo-planar Perfusion MR Imaging. Radiology.

90. Shugg D, Allen BJ, Blizzard L, et al. Brain cancer incidence, mortality and case survival: observations from two Australian cancer registries. *Int J Cancer*. 1994;59(6):765-70.
91. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):e395-e403.
92. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med*. 2008;359(5):492-507.
93. Litofsky NS, Farace E, Anderson F Jr, et al. Depression in patients with high grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project. *Neurosurgery*. 2004;54(2):358-366, discussion 366-357.
94. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. (2012). Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.
95. D'Amico RS, Englander ZK, Canoll P, Bruce JN. (2007). Extent of Resection in Glioma—A Review of the Cutting Edge. *World Neurosurgery*.
96. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. (2016). Association of the extent of resection with survival in glioblastoma a systematic review and meta-Analysis. *JAMA Oncol*.
97. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. (2015). The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg*.
98. Pessina F, Navarria P, Cozzi L, Ascolese AM, Simonelli M, Santoro A, et al. (2017). Maximize surgical resection beyond contrast-enhancing boundaries in newly diagnosed glioblastoma multiforme: is it useful and safe? A single institution retrospective experience. *J Neurooncol*.
99. De Leeuw CN, Vogelbaum MA. Supratotal resection in glioma: A systematic review. *Neuro Oncol*. 2019;21(2):179–88.
100. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. (2011). Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: A randomised, controlled trial. *Lancet* 90 *Oncol*.
101. Perkins A, Liu G. Primary brain tumors in adults: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2016;93(3):211-7.

102. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and 68 vincristine chemo therapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 2012;30(25):3065- 70.
103. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term followup of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013;31(3):344-50.
104. MR Gilbert, M. Wang, KD Aldape, R. Stupp, M. Hegi, KA Jaeckle, et al. Dose-Dense Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Randomized Phase III Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2013;31(32):4085-91.
105. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, Maccarty C, Mahaley MS, Mealey J, et al. (1978). Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*.
106. Tabatabaei P, Visse E, Bergström P, Brännström T, Siesjö P, Bergenheim AT. (2017). Radiotherapy induces an immediate inflammatory reaction in malignant glioma: a clinical microdialysis study. *J Neurooncol*.
107. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS, Selker RG, VanGilder JC, et al. (1989). Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg*.
108. Brada M. Radiotherapy in malignant glioma. *Ann Oncol*. 2006;17(suppl_10):x183–5.
109. Brada M, Sharpe G, Rajan B, Britton J, Wilkins PR, Guerrero D, et al. (1999). Modifying radical radiotherapy in high grade gliomas; shortening the treatment time through acceleration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.
110. Navarria P, Ascolese AM, Tomatis S, Reggiori G, Clerici E, Villa E, et al. (2016). Hypofractionated stereotactic radiation therapy in recurrent high-grade glioma: A new challenge. *Cancer Res Treat*.
111. Pollo B. (2011). Neuropathological diagnosis of brain tumours. *Neurol Sci*.
112. Crooks V, Waller S, Smith T, Hahn TJ. (1991). The use of the Karnofsky performance scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *Journals Gerontol*.

113. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352:987– 96.
114. Weller M, Pfister SM, Wick W, et al. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol*. 2013;14(9): 370-9.

