

**T. C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GLİAL TÜMÖRLERDE İNDOLAMİN 2,3- DİOKSİJENAZ-1
EKSPRESYONU**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Münir KAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Asude AKSOY**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

DEKAN V.

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ulvi DEMİREL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Asude AKSOY _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sürecinde bana her fırsatta yardımcı olan tez danışmanım Onkoloji AD. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Asude AKSOY'a, tezimdeki immünohistokimyasal çalışmaları yürüten Patoloji AD. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gökhan ARTAŞ'a, çalışmanın istatistiksel analizlerini özenle yapan F.Ü. Biyoistatistik AD. Arş. Gör. Kübra Elif AKBAŞ'a, olguların klinik bilgilerine erişmemde yardımcı olan Onkoloji poliklinik sekreteri Sami IŞIK'a ve tüm patoloji laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

İhtisasımı yaparken bilgi ve birikimleriyle bana yol gösteren F.Ü. İç Hastalıkları AD.'nin değerli öğretim üyelerine ve bugüne kadar üzerimde emeği olan bütün öğretmenlerime, beraber çalıştığımız, çalışma ortamımızın her zaman yardımlaşma içinde ve dostluk havasında geçmesini sağlayan ve bir kısmı artık uzman olan değerli asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca emeklerini esirgemeyen iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan sevgili annem, babam, kardeşlerim ve tüm sevenlerime,

İyi ve kötü günümde yanımda olan, uzun bir ömrü beraber geçirmeyi istediğim sevgili eşim Canan'a, aydınlık geleceğim oğlum Enes ve kızım Zehra'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Gliomalar yetişkinlerde en sık görülen primer intraserebral tümörlerdir. Glial tümörlerin çoğunda kötü prognoz vardır. Glioma insidansı 3-5/100.000'dir. Yüksek dereceli glial tümörlerde ortalama sağkalım 15 aydır. İndolamin 2, 3-dioksijenaz-1'in (IDO-1), kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasındaki rolü nedeniyle kanser immünoterapisinde önemli bir rol oynadığı anlaşılmaktadır. IDO-1 kanser hücrelerinin hücre döngüsünü uyarır, kemoterapötik ajanlara karşı çoklu ilaç direncinin kazanılmasına neden olur. IDO-1'in aşırı ekspresyonu bazı kanserlerde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Glial tümörlerde IDO-1 ekspresyonunun gösterilmesi; glial tümörlerin tedavisinde IDO-1'i hedef alan yeni tedavilerin kullanılabileceği öngörülmektedir.

Bu çalışmada glial tümör tanılı olgularda IDO-1 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi araştırıldı. Bu çalışmaya 25 kontrol beyin dokusu, 25 düşük dereceli glial tümör (grade 1-2), 25 yüksek dereceli glial tümör (grade 3-4) olgusu dahil edildi. IDO-1 ekspresyonu ROC analizinde elde edilen cut-off değerine göre "düşük" ve "yüksek" IDO-1 olarak kategorize edildi. IDO-1'in ekspresyon dereceleri, olguların klinikopatolojik özellikleri ile sağkalım arasındaki ilişkiler, Kaplan Meier ve cox regresyon analizi kullanılarak % 95 güven aralığında, $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık içerisinde değerlendirildi.

Çalışmada IDO-1 ekspresyonu normal beyin dokusuna göre yüksek dereceli glioma olgularında yüksek bulunurken ($p < 0.001$), düşük dereceli glioma olgularında normal beyin dokusuna göre anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). IDO-1 ekspresyonu yüksek dereceli olgularda düşük dereceli olgulara göre daha yüksek bulundu ($p = 0.001$). IDO-1 ekspresyon düzeyleri ile ortalama sağkalım (OS) arasında negatif bir korelasyon bulunup, IDO-1 ekspresyon düzeylerinin bağımsız bir prognostik faktör olarak OS'ye etki ettiği görüldü ($p = 0.001$).

Yüksek IDO-1 düzeyleri glial tümörlerde kötü prognozu gösteren, aynı zamanda OS'yi öngörmeye kullanılabilecek bir molekül olarak değerlendirilebilir. Hedef tedavilerin ön planda olduğu günümüzde, IDO-1'i hedef alan tedavilerin glioblastoma multiforme için gelecekte önemli bir terapötik hedef olabilir.

Anahtar kelimeler: Glioma, glioblastoma, beyin, indoleamin 2,3-dioksijenaz-1

ABSTRACT

INDOLAMIN 2,3- DIOXYGENASE-1 EXPRESSION IN GLIAL TUMORS

Gliomas are the most common primary intracerebral tumors in adults. Most glial tumors have poor prognosis. The incidence of glioma is 3-5 / 100,000. The average survival in high grade glial tumors is 15 months. Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 (IDO-1) appears to play an important role in cancer immunotherapy due to its role in the escape of cancer cells from the immune system. IDO-1 stimulate the cell cycle of cancer cells and lead to multiple drug resistance to chemotherapeutic agents. Overexpression of IDO-1 has been associated with poor prognosis in some cancers. Demonstration of IDO-1 expression in glial tumors; Treatments targeting IDO-1 will be strategic new targets that can be used in the treatment of glial tumors.

In this study, the relationship of IDO-1 expression with clinicopathological parameters in patients with glial tumor was investigated. This study included 25 control brain tissues, 25 low-grade glial tumors (grade 1-2), 25 high-grade glial tumors (grade 3-4). IDO-1 expression was categorized as “low” and “high” IDO-1 according to the cut-off value obtained by ROC analysis. The expression levels of IDO-1, the relationship between the clinicopathological features of the cases and survival were evaluated using the Kaplan Meier and cox regression analysis with a 95% confidence interval and $p < 0.05$ statistical significance.

In our study, IDO-1 expression was higher in high-grade glioma cases than in normal brain-textured cases ($p < 0.001$), but there was no significant difference between low-grade glioma cases and normal brain-tissue cases ($p > 0.05$). IDO-1 expression was higher in high grade cases than in low grade cases ($p = 0.001$). A negative correlation was found between IDO-1 expression levels and mean survival (OS), IDO-1 expression levels were seen to affect the mean survival (OS) as an independent prognostic factor ($p = 0.001$).

High IDO-1 levels can be evaluated as a molecule that shows poor prognosis in glial tumors and can also be used to predict OS. Today, where target therapies are at the forefront, IDO-1 targeted therapies may be an important therapeutic target for glioblastoma multiforme in the future.

Keywords: Glioma, glioblastoma, brain, indoleamine 2,3-dioxygenase-1

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. GLİAL TÜMÖRLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ	2
1.2. Epidemiyoloji	4
1.3. Etiyoloji	5
1.4. Sınıflandırma	6
1.4.1. Astrositomlar (DSÖ Grade I)	8
1.4.1.1. Pilositik Astrositomlar (DSÖ Grade I)	8
1.4.2. Diffüz Düşük Dereceli Gliomalar (DSÖ Grade II)	9
1.4.2.1. Diffüz Astrositomlar (DSÖ Grade II)	10
1.4.2.2. Oligodendroglioma (DSÖ Grade II)	11
1.4.3. Diffüz Yüksek Dereceli Gliomalar (DSÖ Grade III)	12
1.4.3.1. Anaplastik Astrositom (DSÖ Grade III)	13
1.4.3.2. Anaplastik Oligodendroglioma (DSÖ Grade III)	14
1.4.4. Ependimal Tümörler (DSÖ Grade I-II-III)	14
1.4.5. Glioblastoma Multiforme (DSÖ Grade IV)	16
1.5. Moleküler Belirteçler	18
1.5.1. IDH Mutasyonu	19
1.5.2. 1p/19q Ko-Delesyonu	20
1.5.3. O6-Metilguanin-DNA Metiltransferaz Promoter Metilasyonu (MGMT)	20
1.5.4. TERT (Telomeraz Revers Transkriptaz) Promoter Mutasyonları	21
1.5.5. P53 Proteini	21
1.5.6. BRAF Mutasyonu	22
1.5.7. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)	22
1.5.8. Indolamin 2,3-Dioksijenaz-1 (IDO-1)	23
2. GEREÇ ve YÖNTEM	26
2.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Metodu	26

2.2. İmmünohistokimya	26
2.3. İstatistiksel Değerlendirme	28
3. BULGULAR	29
3.1. Klinik Bulgular	29
3.2. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular	31
3.3. Sağkalım Analizleri	32
4. TARTIŞMA	38
5. KAYNAKLAR	44
6. ÖZGEÇMİŞ	58



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	DSÖ 2016 Sınıflamasına Göre Glial Tümörler	7
Tablo 2.	Primer ve Sekonder GBM'in Karakteristik Özellikleri	16
Tablo 3.	Gliomlarda Tanısal Moleküler Markırlar	19
Tablo 4.	Olguların Klinikopatolojik Özellikleri	29
Tablo 5.	Bazı Klinik Özellikler ile IDO-1 Ekspresyon Oranları Arasındaki İlişki	30
Tablo 6.	Düşük ve Yüksek Dereceli Gliomalar Arasındaki IDO-1 Ekspresyonlarının Kontrol Grubuna Göre Değerlendirilmesi	31
Tablo 7.	Olguların Bazal Özellikleri ile IDO-1 Oranları Arasında Korelasyon İlişkisi	31
Tablo 8.	Olguların Histopatolojik Özellikleri	32
Tablo 9.	Histopatolojik Belirteçler ile IDO-1 Ekspresyon Oranları Arasındaki İlişki	32
Tablo 10.	Tek ve Çok Değişkenli Analizlere Göre Sağkalımı Etkileyen Faktörler	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Yetişkinlerde Primer Beyin Tümörlerinin Yıllık İnsidansı	4
Şekil 2.	Moleküler Değişikliklere Göre Düşük Dereceli Gliom Algoritması	10
Şekil 3.	Gliomlarda Önemli Genetik Değişiklikler	11
Şekil 4.	GBM Karsinogenezinden Sorumlu Moleküler Değişiklikler	17
Şekil 5.	İmmün Toleransta IDO-1 Yolu Aktivitesinin Mekanizmaları	24
Şekil 6.	Kontrol Beyin Dokusunda IDO-1 İmmün Reaktivitesi	27
Şekil 7.	Düşük Dereceli Glial Tümörde IDO-1 İmmün Reaktivitesi	27
Şekil 8.	Yüksek Dereceli Glial Tümörde IDO-1 İmmün Reaktivitesi	28
Şekil 9.	Kaplan Meier Analizinde Olguların Gradelerine Göre Sağkalım Grafiği	33
Şekil 10.	İndolamin 2,3-Dioksijenaz-1'in Cut-off Değerinin ROC Eğrisi Grafiği	34
Şekil 11.	Kaplan Meier Yöntemiyle IDO-1 Düzeylerine Göre PFS Grafiği	35
Şekil 12.	Kaplan Meier Analizinde; Ki-67 Düzeylerine Göre Ortalama Sağkalım Grafiği	36
Şekil 13.	Kaplan Meier Analizinde; IDO-1 Düzeylerine Göre Ortalama Sağkalım Grafiği	36

KISALTMALAR LİSTESİ

ALL	: Akut Lenfoid Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ATRX	: Alfaa Talasemi / X'e Bağlı Mental Retardasyon Sendromu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CDK	: Cyclin Bağımlı Kinaz
CDKN	: Cyclin Bağlı Kinaz İnhibitörü
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit ilişkili Antijen-4
DC	: Dentritik Hücreler
DGG	: Düşük Grade Gliom
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	: Epidermal Growth Faktör Reseptörü
ER	: Östrojen Reseptörü
FGFR	: Fibroblast Growth Faktör Reseptörü
GBM	: Glioblastoma Multiforme
İDH	: İzositrat Dehidrogenaz
IDO-1	: İndolamin 2,3- Dioksijenaz-1
IGE	: İmmünglobulin E
KT	: Kemoterapi
Kyn	: Kinurenin
MGMT	: Metil Guanine-DNA Metil Transferaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NF2	: Nörofibrom 2
NK	: Naturel Killer
NSCLC	: Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri
OS	: Ortalama Sağkalım
PDGFRA	: Platelet Derived Growth Faktör Reseptör A
PFS	: Progression Free Survival
PSA	: Prostat Spesifik Antijen

PXA	: Plemorfik Xantoastrositom
PTEN	: Phosphatas Tensin Homologu
RB1	: Retinablastom geni
RT	: Radyoterapi
ROC	: Reciever Operator Characteristics Curve
SSS	: Santral Sinir Sistemi
ST	: Supratentoriyal
TERT	: Telomeraz Ters Transkriptaz
TCA	: Trikarboksilik Asit
TP53	: Tümör Protein 53
TREG	: Regülatör T Cell
Trp	: Triptofan
TZM	: Temozolamid
VEGF	: Vasküler Endotel Growth Faktör

1. GİRİŞ

Gliomalar, beyin parankiminde ortaya çıkan primer beyin tümörlerinin büyük çoğunluğunu oluşturur. "Glioma" terimi, normal glial hücelere (yani astrositler, oligodendrositler ve ependimal hüceler) benzer histolojik özelliklere sahip tümörleri belirtir. Yaygın olarak kullanılan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırılması, tümörleri köken aldığı hücelere göre ayırt eder ve bunları I'den IV'e kadar sınıflandırır. Yavaş büyüyen lezyonlar genel olarak düşük dereceli gliomalar olarak adlandırılırken, daha hızlı ilerleyen tümörler yüksek dereceli gliomalar olarak adlandırılır (1).

Malign gliomlar (Grade III- IV astrositoma) primer beyin tümörlerinin % 16'sını oluşturur. İnsidansı 3-5/100.000'dir. Genellikle 40-60 yaşlarında görülür. Erkekler kadınlardan 1.6:1 daha yüksek insidansa sahiptir (2). Gelişiminde genetik ve çevresel faktörler önemli rol oynar (3). Grade IV gliomların (glioblastoma multiforme) ortalama sağkalım süresi 15 aydır. Standart tedavi cerrahi ile tümör rezeksiyonu ve eş zamanlı radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) uygulanmasıdır (4).

Temozolamid (TMZ), yüksek dereceli gliomlarda radyoterapi ile eş zamanlı ya da tek başına kullanılan DNA alkilleyici kemoterapotik ajandır. TMZ, DNA'nın kritik bölgesindeki guaninin O6 pozisyonuna metil grubu ekleyerek hasar oluştururlar. Bu hasarlar kanser hücrelerinin G2/M hücre siklusunda durdurulmasını sağlayarak, apoptozise yol açarlar (5). Maksimum rezeksiyon ve multimodal tedaviye rağmen glioblastoma multiforme (GBM) hastalarının %70'inde nüks gelişmektedir. Yeniden rezeksiyon, nörolojik defisitler ve kötü prognoz yeni tedavi hedeflerini bulmaya yöneltmiştir (6, 7). Halen klinik deneme aşamalarında olan monoklonal antikörler ve immün kontrol noktası blokajı immünoterapi araştırmaları devam etmektedir (8).

Bevacizumab monoklonal bir antikordur, vasküler endotel büyüme faktörünü (VEGF) inhibe ederek antianjiogenik etki gösterir. Son zamanlarda, tekrarlayan GBM hastalarında bevacizumab sitotoksik ajan olan irinotekan ile birlikte tedavide kullanılmaktadır (9).

İndolamin 2,3-dioksijenaz-1, insanlarda 8p12 kromozomu üzerinde bulunan INDO (veya IDO-1) geni tarafından kodlanır (10). Enzim, triptofanın pirol halkasının parçalanması ve bir oksijen molekülünün eklenmesi

yoluyla triptofanın N -formil-kinurenine katabolizmasında birinci aşamadan sorumlu olan, 407 amino asit içeren bir sitoplazmik proteindir. IDO-1 aktivasyonu, etkilenen hücrelerde birçok tümörde değişikliğe neden olur ve tümöre özgü immün yanıtın baskılanmasıyla sonuçlanır (11, 12). Malign tümörlerin immün sisteme karşı direncinde indolamin 2, 3-dioksijenaz-1'in (IDO-1) rol oynadığı düşünülmektedir. İndolamin 2,3-dioksijenaz-1 aşırı ekspresyonu, triptofana kıyasla Kinurenin konsantrasyonunu artırır, bu nedenle Kyn / Trp oranı, kanser invazivliğini ve ilerlemesini izlemek için prognostik bir klinik-patolojik marker olarak kullanılabilir (13). IDO-1 ekspresyonu özellikle düzenleyici T hücrelerinin (Tregs) salgılanmasıyla T hücre proliferasyonunu inhibe ederek ve apoptozisine neden olarak antitümör immünitesi dahil immün yanıtın baskılanmasında rol oynamaktadır (14, 15).

Klinik kullanıma elverişli yeni potansiyel ilaçların hazırlanması da tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile olmaktadır.

Bu çalışmamızda, glial tümörlerde IDO-1 ekspresyonunun ne düzeylerde olduğunu ve sağkalım üzerine etkisini araştırılması hedeflenmiştir.

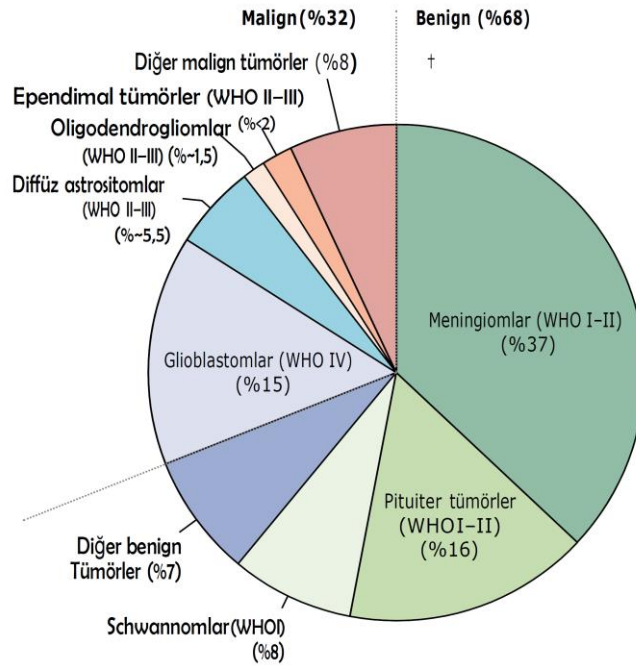
1.1. GLİAL TÜMÖRLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Gliomalar erişkinlerde en sık görülen primer malign beyin tümörleridir. Merkezi sinir sisteminin herhangi bir yerinde olabilirler, ancak esas olarak beyinde ve glial dokuda ortaya çıkarlar. Gliomların histolojik sınıflaması tümör hücrelerinin non neoplastik hücrelerle morfolojik benzerlikleri ile belirli yapısal özelliklerine dayanır. Bu nedenle DSÖ sınıflamasında birçok gliom astrositik, oligodendrogliyal, mikst oligo-astrositik veya ependimal tümör olarak sınıflandırılır. Astrositik tümörler sık olanlarıdır, GBM en malign olanıdır. Erişkinlerdeki birçok astrositik, oligodendrogliyal ve oligoastrositik tümör çevresindeki beyin dokusunu infiltre eder. Bu nedenle bu tümörlere “diffüz gliomlar” adı verilir (1). Düşük dereceli diffüz gliomlar (DSÖ grade II) malign progresyon göstererek anaplastik (DSÖ grade III) gliomlara ve sonunda sekonder GBM'lere (DSÖ grade IV) dönüşürler. Bugüne kadar gliomların tanı ve derecelemesindeki altın standart, histopatolojidir. Bununla beraber, gliomların histolojik sınıflaması gözlemciler arası belirgin farklılığa yol açmakla birlikte, birçok tümör klinikte çok farklı davranışlar sergileyebilir. Sonuçta, daha iyi bir prediksyon ve uygun bir tedavi planlaması için

daha ileri ve objektif sınıflamaya gereksinim vardır. Genetik değişiklikleri ortaya koyan bilgiler son yıllarda hızla artmıştır. Kısacası, DSÖ grade II astrositomların yarısından fazlasında tümör supresör gen TP53 ve kromozom 17'deki LOH' (loss of heterozygosity) bulunur. İlaveten, kromozom 7 uzun kolunda kazanımlar bulunur. Tam tersine, oligodendrogliyal tümörler sıklıkla kromozom 1 kısa kolu kaybı ile kromozom 19 uzun kolu kaybını birlikte gösterirler. Oligoastrositik tümörler genetik olarak ya oligodendrogliyal ya da astrositik tümörlere yatkınlık gösterir (16). Son zamanlarda DSÖ grade II ve III astrositik, oligodendrogliyal ve oligoastrositik tümörlerde sıklıkla izositrat dehidrogenaz (IDH1) ve daha az olarak IDH2 mutasyonları gösterilmiştir. Bu da histolojik ve biyolojik birbirlerinden farklı olan tümörlerin benzer ortak inisyatörlerle yola çıktığını göstermektedir (17). Anaplastik (DSÖ grade III) astrositomlar sıklıkla CDKN2A, CDKN2B ve 9q21 üzerindeki p14 ARF gibi tümör supresör genler, kromozom 6, 11, 22q ve diğerleri gibi delesyonlardan oluşan ek progresyon-ilişkili genetik değişiklikler içerirler. Bunlara ek olarak, CDK4 veya CDK6 amplifikasyonu veya RB1 inaktive eden değişiklik de anaplastik astrositomlarda bulunmaktadır. Primer GBM'lerin çoğunluğu yaşlı hastalarda kısa bir klinik öykü sonrasında görülür. Primer GBM'lerin genetik yapısı, gliomların progresyonu sonucu ortaya çıkan sekonder GBM'lerden farklıdır. Primer GBM'de sıklıkla EGFR ve PTEN mutasyonu bulunmasına rağmen, IDH1 mutasyonu görülmez. Hâlbuki sekonder GBM'lerde sıklıkla TP53 ve IDH1 genlerinde mutasyon vardır. Ayrıca, array-CGH (comparative genomic hybridization) yöntemiyle elde edilen bilgilerle, bazı istisnaları olmakla birlikte, farklı astrositom tipleri ile primer ve sekonder GBM'leri birbirlerinden ayırt etmek mümkün olabilmektedir (18). Diffüz gliomlardaki bu muhteşem moleküler temele rağmen, klinik pratikte kullanılan moleküler biyomarkır sayısı sınırlıdır. Bu biyomarkırlar; oligodendrogliomalarda 1p/19q ko-delesyonu, anaplastik astrositomlar ve GBM'deki MGMT promoter hipermetilasyonu, diffüz gliomlardaki IDH1 ve IDH2 mutasyonları ile pilositik astrositomlardaki BRAF mutasyonları en bilinenlerdir (19).

1.2. Epidemiyoloji

Gliomalar yetişkinlerde en sık görülen primer intraserebral tümörlerdir. Gliomlu hastaların çoğunda kötü prognoz vardır (20). Glioma insidans oranları histolojik tip, tanı yaşı, cinsiyet, ırk ve ülkeye göre önemli ölçüde değişmektedir. Gliomanın ve çeşitli glioma histolojik tiplerinin tutarlı bir şekilde tanımlanamamasının yanı sıra veri toplama tekniklerindeki farklılıklar, farklı kaynaklardan insidans oranlarının karşılaştırılmasında zorluklara neden olabilir. Primer beyin tümörleri, tüm kanserlerin yaklaşık % 2'sini oluşturur. Tüm gliomlar için yaşa göre düzeltilmiş genel insidans oranları 100.000 kişi için 4.67 ile 5.73 arasında değişmektedir (21). Menenjiyomlar en yaygın benign primer beyin tümörleridir, bunu hipofiz tümörleri ve schwannomlar takip eder. Gliomlar malign beyin tümörlerinin % 75'ini oluşturur ve bunların yarısından fazlası GBM'dir (Şekil 1).



Şekil 1. Yetişkinlerde Primer Beyin Tümörlerinin Yıllık İnsidansı

Yetişkinlerde en yaygın ve en ölümcül glioma alt tipi olan GBM'in yaşa göre ayarlanmış insidansı 100.000 kişi başına 0.59 ile 3.69 arasında değişmektedir. Anaplastik astrositom ve GBM yaşla birlikte görülme sıklığında artış gösterir ve 75-84 yaş grubunda zirve yapar. Oligodendrogliomalar ve oligoastrositomlar en çok 35-44 yaş grubunda görülür. Yaşlı insanların mikroskopik olarak doğrulanmış glioma

tanısı olma olasılığı daha düşüktür, bu da yaşa bağlı insidans oranlarını etkileyebilir (22). Genel olarak, gliomalar erkeklerde ve kadınlarda benzer oranlarda ortaya çıkan pilositik astrositoma hariç, erkeklerde kadınlardan daha yaygındır (22). Amerika Birleşik Devletleri'nde gliomalar, Hispanik olmayan beyazlarda siyahlardan, Asya / Pasifik Adalılarından ve Amerika Yerlileri / Alaska Yerlilerinden daha yaygındır (1).

1.3. Etiyoloji

Glial tümörlerin etiyolojisi konusunda çeşitli faktörler ileri sürülmüş olup, bu konuda kesin bir sonuca ulaşılamamıştır. Travma, hormonal faktörler, çevre ve genetik faktörler önemle üzerinde durulanlardır. Birçok çevresel faktör incelenmiş olup, özellikle terapötik dozda iyonize radyasyona maruziyet en önemli nedendir. Kanserojen içeren petro-kimya ürünleriyle temas ve manyetik alanlarda çalışanlarda glial tümörlerin görülme sıklığının arttığı ile ilgili çalışmalar vardır. Düşük frekanslı manyetik etkili cep telefonlarıyla ilgili yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmış olup kesin bir ilişki bulunmamıştır (23). Sitomegalovirüs benzeri bazı enfeksiyonlarda ve yüksek immünglobulin E (IgE) durumlarında gliom vakalarının daha az görüldüğüyle ilgili yayınlar mevcut olup, bu durumun mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmasıyla birlikte bağışıklık sisteminin uyarılmasının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Yapılan meta-analizlerde alerjilerin glioma gelişme riskini yaklaşık % 40 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, alerji süresi ile zamanlama ve glioma riski arasındaki ilişkilere ilişkin bulgular tutarsızdır (24). Gliomlar nadir görülen ailesel sendromlarla ilişkilidir. Nörofibromatozis tip 1 de pilositik astrositom (özellikle optik gliomlar), nörofibromatozis tip 2 de ependimom, tuberoz sklerozda subependimal dev hücreli astrositom insidansı artmıştır (25). Ayrıca Li-Fraumeni sendromunda ve Trucot sendromunda glioma insidansı artmıştır. Yapılan çalışmalarda glial tümörler ailesel sendromların % 1'inden daha azında görülmüştür (26). İsveç'te yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada, glial tümörlü hastaların birinci dereceden akrabalarında, glioma görülme riski anlamlı derecede yüksek bulunmuş, bu hastaların % 13.6'sında p53 gen mutasyonu saptanarak genetik yatkınlık ortaya konmuştur. Primer GBM'de genellikle 10. kromozomda heterozigot kayıplar, sekonder GBM'de ise p53 geninde mutasyonlar ve delesyonlar vardır (27).

1.4. Sınıflandırma

Merkezi sinir sistemi histolojisi ile ilgili sistematik çalışmalara bakıldığında sınıflandırmalar, 20.yüzyıl başında Cajal ve ark.'nın bulduğu ve geliştirdiği nörohistokimya yöntemleriyle başlar (28). İlk yaygın benimsenen sınıflandırma Bailey ile başlayıp, Cox, Kernohan ve Ringertz ile sürmüştür. Dünya Sağlık Örgütü tarafından sırasıyla 1979, 1993, 2000 ve son olarak 2007 yılındaki sınıflamalarla bugüne kadar gelinmiştir. 1993'deki sınıflama ile derece I-IV arasında tümörler benigneden maligne doğru sınıflandırılmıştır. Merkezi sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırılması onkogenezdaki hücre tipine, nöroglial fibrillerin varlığına veya yokluğuna, büyümesinin makroskopik özelliklerine ve hücrel atipi derecesine göre yapılmaktadır. DSÖ tarafından 2007 yılındaki histolojik kriterlere dayanılarak yapılan sınıflandırmada, tüm tümörler 7 ana gruba ayrılmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, özellikle nadir görülen santral sinir sistemi tümörlerinin genetik temelinin açıklığa kavuşturulmasıyla bu tümörlerin yeniden sınıflandırılmasına katkı sağlamıştır. DSÖ'nün 2016 yılında yapılan güncellemesi ile 2007 DSÖ santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırılmasına moleküler parametreler eklenmiştir (29) (Tablo 1). 2007 DSÖ sınıflamasında yaygın gliomalar; astrositik tümörleri (DSÖ Derece II ve III), oligodendrogliomaları (DSÖ Derece II ve III), oligoastrozitoma (DSÖ Derece II ve III) ve GBM'leri (DSÖ Derece IV) tüm astrositik tümörler birlikte gruplandırılmıştı. 2016 DSÖ santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflamasında, astrositik ya da oligodendrogliol olsunlar, tüm yaygın gliomalar, esas olarak büyüme düzenlerine, davranışlarına, 1p/19q ko-delesyonları, telomeraz promoter mutasyonları ve IDH' deki bir mutasyona bağlı olarak tek bir başlık altında gruplandırılmıştır. Piloitik astrositoma, subependimal dev hücreli astrositoma ve pleomorfik ksantoastrozitomalar daha sınırlı büyüme göstermesi, IDH gen değişikliğine sahip olmaması veya BRAF mutasyonuna sahip olmasıyla diğer glial tümörlerden ayrılır (29, 30). 1p/19 ko-delesyonu içeren tümörler oligodendroglioma; izositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonu olup 1p/19q delesyonu olmayanlar da astrositoma olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 1. DSÖ 2016 Sınıflamasına Göre Glial Tümörler (29)

Diffüz Astrositik ve Oligodendrogliyal Tümörler	Derece
Diffüz astrositom, IDH- mutant	II
Gemistositik astrositom, IDH- mutant	
Diffüz astrositom, IDH-wild tip	
Diffüz astrositom, NOS	
Oligodendrogliom, IDH- mutant ve 1p/19q ko-delesyonu	II
Oligodendrogliom, NOS	
Anaplastik astrositom, IDH- mutant	III
Anaplastik astrositom, IDH-wild tip	
Anaplastik oligodendrogliom, IDH- mutant ve 1p/19q ko-delesyonu	III
Anaplastik oligodendrogliom, NOS	
Anaplastik astrositom, NOS	
GBM, IDH-wild tip	IV
Dev hücreli GBM	
Gliosarkom	
Epiteloid GBM	
GBM, IDH- mutant	IV
GBM, NOS	
Diffüz orta hat gliomu, H3K27M- mutant	IV
Diğer Astrositik Tümörler	
Pilositik astrositom	I
Pilomiksoid astrositom	
Subependimal dev hücreli astrositom	I
Pleomorfik ksantoastrositom	II
Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom	III
Ependimal Tümörler	
Subependimoma	I
Ependimoma	II
Anaplastik ependimoma	III

IDH: İzositrat dehidrogenaz, NOS: Başka şekilde tanımlanmamış, IDH-wild tip:IDH mutasyonu yok

Astrositomlarda aynı zamanda TP53 gen ve ATRX mutasyonları izlenmektedir. 1p/19q ko-delesyonları ilk olarak oligodendrogliomlarda tanımlanmıştır. Klinik çalışmalarda bu belirtecin anaplastik oligodendrogliomlarda kemoterapiye cevaplı olguları gösterdiği bulunmuştur. 1p/19q ko-delesyonu klinik davranışı tahmin etmek konusunda paha biçilmez bir biyolojik belirteçtir. 1p/19q ko-delesyonu taşıyan hastaların daha selim ve tedaviye cevaplı bir biyolojilerinin olduğunu göstermiştir. Dolayısı ile günümüzde 1p/19q ko-delesyonu taşıyan hastaları için adjuvan tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Diffüz infiltratif gliomlar arasında, İzositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonu varlığı “düşük dereceli glioma” olarak tanımladığımız tümör biyolojisinin belirteçidir ve oligodendrogial, astrositik tümörleri tanımlar. Moleküler sınıflama IDH mutant ve wild tipleri birbirinden ayırt eder. IDH wild tip genellikle pediatrik glial tümörlerde, pilositik astrositoma, PXA, ependimom ile en sık erişkin gliomlarında bir alt tip olan primer GBM’de görülür. IDH mutasyonlu erişkin grade II ve III gliomlar ile sekonder GBM, IDH wild tip gösterenlerden çok daha iyi bir prognoza sahiptir (31). IDH-mutant tümörler, DSÖ grade-III ve grade-IV tümörler arasında görülebilse de bunlar aynı grade olan ve IDH mutasyonu taşımayan tümörlerden çok daha iyi gidişli ve tüm tedavi yöntemlerine daha duyarlıdır (32). Difüz infiltratif glial tümörlerin tamamı ele alındığında (DSÖ grade II, III ve IV tümörler) IDH mutasyonu taşımayan tümörlerin çok büyük bir kısmı GBM genetik yapısı taşırlar. Bu genetik yapı histolojik dereceden bağımsızdır. IDH-mutant difüz gliomlardan çok daha agresif bir klinik gidişe sahiptirler.

1.4.1. Astrositomlar (DSÖ Grade I)

Astrositomlar yetişkin yaşta görülen glial tümörlerin % 80’ini oluşturmaktadır. Daha çok serebral hemisferlerde bulunmaktadır. Histolojik özelliklerine göre incelendiğinde I. ve II. derece astrositomlar, III. derece anaplastik astrositom, IV. derece GBM olarak sınıflandırılabilirler.

1.4.1.1. Pilositik Astrositomlar (DSÖ Grade I)

Pilositik astrositomlar en yaygın infiltratif düşük dereceli gliomalardır. Esas olarak beyincik, omurilik ve optik sinirlerde ortaya çıkma eğilimindedirler, optik sinir gliomları özellikle nörofibromatoz tip 1 hastalar arasında siktir. Pilositik

astrositomlar, RAS-RAF-MEK-ERK sinyal yolundaki değişikliklerle tanımlanmıştır (33). Bu tümörlerin prognozu genel olarak çok iyi olup, total rezeke edilenlerin 10 yıllık genel sağkalım oranı % 100'dür. Subtotal rezeke edilmiş pilositik astrositomlar için adjuvan kemoterapi veya radyoterapinin rolü tartışma konusudur (34).

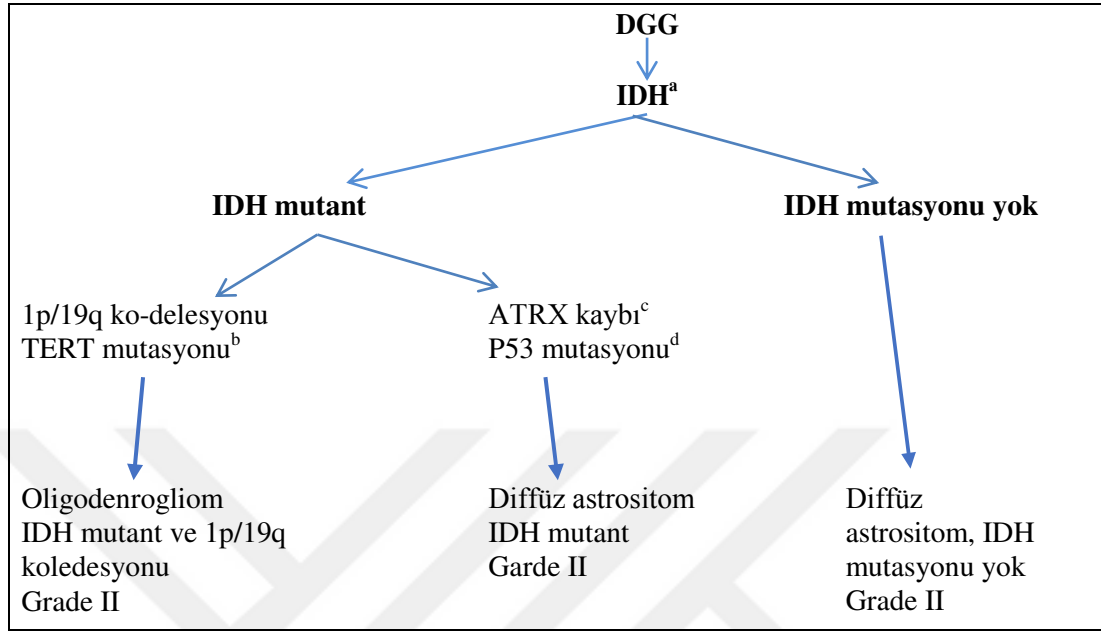
1.4.2. Diffüz Düşük Dereceli Gliomalar (DSÖ Grade II)

Diffüz düşük dereceli gliomalar, genellikle yavaş büyüyen iyi huylu bir tümör olarak kabul edilmesine rağmen, klinik çalışmalar, bunların ilerleyici neoplastik lezyonlar olduğunu ve % 70'in üzerinde bir on yıl içinde anaplastik bir glioma varyantına veya ikincil bir GBM'e dönüşeceğini göstermektedir. Grade I gliomların çoğunluğunu pilositik astrositomlar oluşturmakta olup, öncelikle pediatrik popülasyonda ortaya çıkan malign progresyon potansiyeli düşük ve histolojik olarak benign tümörlerdir. Grade 2 gliomlar ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından diffüz astrositom, oligodendrogliom, oligoastrositom olarak tanımlanmaktadır. Düşük dereceli gliomlar heterojen bir tümör grubu olup moleküler ve histopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır (29).

İzositrat dehidrogenaz 1 ve izositrat dehidrogenaz 2 mutasyon durumu, 1p/19q ko-delesyonu, p53 mutasyonu, ATRX mutasyonu, TERT promotor mutasyonu histopatolojik sınıflamayı etkilemektedir. Bu hastalar için erken ve maksimum güvenli rezeksiyon ilk tedavidir (35, 36). Üç histolojik düşük dereceli gliom çeşidinden oligodendrogliomalar oligoastrositomlu astrositomlardan daha iyi bir prognostik görünüme sahip olup, sonradan moleküler test ve gen mutasyonu uygulanarak alt gruplara ayrılır. Gliomaların tanı, prognoz ve tedaviye yanıtının öngörülmesini sağlayan biyobelirteçler arasında; izositrat dehidrojenaz 1 ve 2 (IDH1 / 2), 1p/19q ko-delesyonu, p53 ve telomeraz ters transkriptaz (TERT) gen mutasyonları vardır. IDH1 mutasyonları IDH2'den daha sık görülür ve gliomaların % 65-80'inde görülür. 1p ve 19q co-delesyonu oligodendrogliom tümörlerin karakteristiğidir (37).

Düşük dereceli gliomlar genelde 40 yaş altında, nörolojik bulgusu olmayıp, IDH mutasyonu ve 1p19q delesyonu olan total rezeksiyon yapılabilen tümörlerdir (38). IDH-wild tip düşük dereceli tümörler yüksek riskli grup olup, GBM benzeri

klirik seyir gösterir. IDH-wild tip düşük dereceli tümörler GBM gibi tedavi edilmelidirler (39) (Şekil 2).



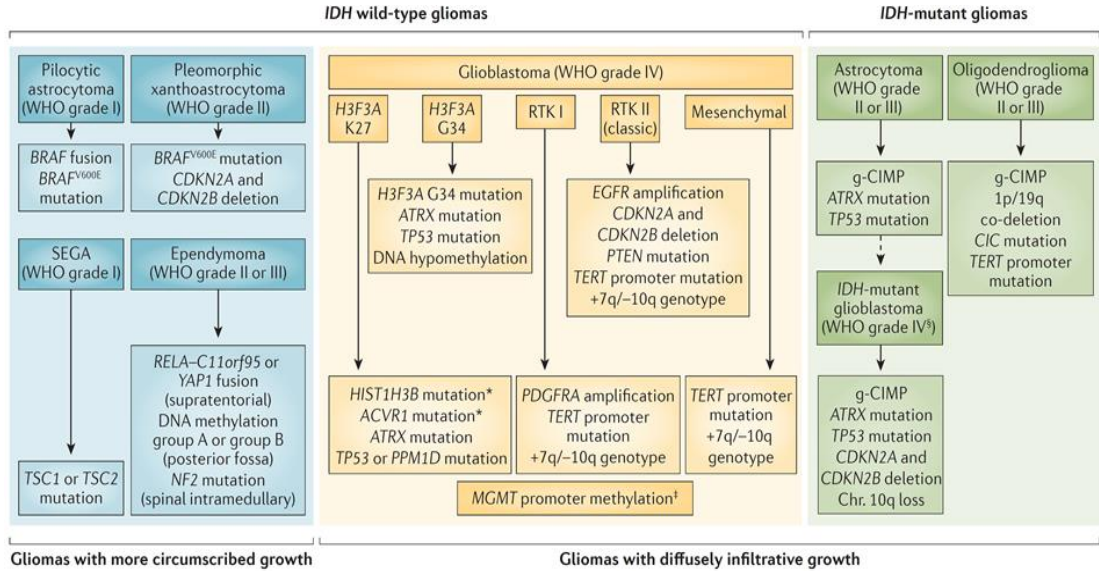
DGG: Düşük dereceli gliom, **IDH:** İzositrat dehidrogenaz, **TERT:** Telomeraz revers transkriptaz, **ATRX:** Alfa talasemi/ mental retardasyon

Şekil 2. Moleküler Değişikliklere Göre Düşük Dereceli Gliom Algoritması (39)

1.4.2.1. Diffüz Astrositomlar (DSÖ Grade II)

Diffüz astrositomlar çoğunlukla genç yetişkinleri etkileyen yaygın beyin tümörleridir. En sık frontal, paryetal ve temporal loblarda bulunur. Beyin parankimine yaygın invazyon göstermeye eğilimli tümörlerdir. Diffüz astrositomlar belirgin hücrel farklılaşma gösterip, yavaş büyüme ile karakterizedir. Bu tümörler komşu beyin parankim dokularına invazyon ile zamanla malign formasyona dönüşebilirler. Histolojik olarak orta derece nükleer atipi, az mitotik aktivite ve iyi diferansiye tümörlerdir. Diffüz astrositomlar 2016 DSÖ sınıflamasına göre IDH1/IDH2 mutasyonu ve ATRX mutasyonları barındırırlar (40). İzositrat dehidrogenaz (IDH) geninde mutasyona sahip olup olmadıklarına göre alt gruplara ayrılırlar. IDH1 mutasyonu, % 70'inde tespit edilirken, IDH2 mutasyonu % 6'sında bulunur. Diffüz astrositomlar özellikle IDH mutasyonu içerip, 1p/19q ko-delesyonu bulundurmamasıyla oligodendrogliomlardan ayrılır. Diffüz astrositomlarda genetik olarak IDH mutasyonunun bulunması IDH-mutant tip, IDH mutasyonunun gösterilmemesine IDH-wild tip ve genetik testin yapılamadığı yapılırsa bile tanı

koydurucu bulguların olmadığı durumlarda NOS (not otherwise specified) tip diye moleküler alt gruplara ayrılır. Moleküler sınıflama IDH mutant ve wild tipleri birbirinden ayırt eder (Şekil 3). IDH mutasyonlu diffüz astrositomlar, IDH wild tip gösterenlerden çok daha iyi bir prognoza sahiptir (31). Retrospektif klinik çalışmalarda IDH mutant diffüz astrositomların prognozlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (41). IDH mutasyonlu diffüz astrositomlar, IDH wild tiplere göre, gençlerde fazla görülürken yaşlılarda nadiren ortaya çıkar. IDH mutant diffüz astrositomların ayırt edici özellikleri; frontal lob yerleşimli olması, tanı sırasında tümörün büyük boyutu, radyolojik olarak daha fazla kontrastsız alanlar veya hiç kontrastlanmayan alanların varlığı, nekrotik alanların azlığı ve daha yaygın kistik komponentli olmalarıdır (42).



Şekil 3. Gliomlarda Önemli Genetik Değişiklikler

ATRX, a-talasemi / X'e bağlı mental retardasyon sendromu; CDKN, sikline bağlı kinaz inhibitörü; EGFR, epidermal büyüme faktörü reseptörü; IDH, izositrat dehidrojenaz; MGMT, O-6-metilguanin-DNA metiltransferaz; NF2, nörofibromin 2; PDGFRA, platelet derived growth faktör reseptörü-a; PPM1D, protein fosfat 1D; PTEN, fosfat ve tensin homologu; RELA, transkripsiyon faktörü p65; RTK, tirozin kinaz reseptörü; SEGA, subependimal dev hücreli astrositom; TERT, telomeraz ters transkriptaz; TP53, tümör proteini p53; * (H3F3A) K27 mutasyonu; özellikle yaygın intrinsik pontin gliomaların alt kümelerinde bulunur. Low grade astrositomlar progrese olup ikincil glioblastomlara dönüşür.(kesik ok).

1.4.2.2. Oligodendroglioma (DSÖ Grade II)

Oligodendrogliyal tümörler, tüm glial tümörlerin yaklaşık % 5-10'unu oluşturur. Oligodendrogliomalar, çoğunlukla genç erişkinleri etkileyen düşük insidanslı glial tümörlerdir. Genelde serebral hemisferlerde ağırlıklı olarak da frontal

lobda bulunur. Yavaş büyüyen, izositrat dehidrojenaz 1 veya 2 mutasyonları ve 1p/19q ko-delesyonu olan infiltratif tümörlerdir. Grade II oligodendrogliomalar düşük mitotik indeksi olan iyi diferansiye tümörlerdir (29). Oligodendrogliomalar, IDH-mutant ve 1p/19q ko-delesyon olarak alt gruba ayrılır. Oligodendrogliomalar alt gruplara ayrılırken, IDH mutasyonu ve 1p/19q ko-delesyonu tespit edilmediği durumlarda NOS tip olarak gruplandırılır. Oligodendrogliomaların yaklaşık % 80'inde IDH mutasyonu pozitifdir. Genellikle IDH-1 ve 1p/19q ko-delesyonu mutasyonları birlikteliği en sık meydana gelir. 1p/19q ko-delesyonu, oligodendrogliomanın ayırt edici bir genetik özelliği olup, aynı zamanda kemoradyoterapiye cevabının ve iyi prognozun göstergesidir. Oligodendrogliomalar ATRX ve TP53 mutasyonları göstermez, bu gerçek astrositomlardan kolaylıkla ayırt edilmesini sağlar (43). Oligodendrogliomaların grade II den grade III oligodendrogliomaya ilerleyebileceği, ancak daima astrositik bir öncüden türediği görülen grade IV GBM'e yol açmayacağı unutulmamalıdır.

1.4.3. Diffüz Yüksek Dereceli Gliomalar (DSÖ Grade III)

Diffüz yüksek dereceli gliomalar tüm malign SSS tümörlerinin % 78'i, tüm primer intrakraniyal tümörlerin % 40'nı oluşturur. Bunlar DSÖ'ne göre grade III ve grade IV tümörlerdir. Diffüz yüksek dereceli gliomalar anaplastik astrositomlar, anaplastik oligodendrogliomalar ve anaplastik oligoastrositomları içerir. Yüksek gradeli gliomaların prognozu kötüdür. Prognoz ve sağkalımları dereceler ve alt grupları arasında farklılık gösterir (44). Yüksek gradeli gliomalarda tümör biyolojisinin oluşmasına neden olan genetik alt yapının ortaya konması tümör tiplerinin, prognoz ve tedaviye yönelik hassasiyetlerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Anaplastik astrositom yaygın infiltran, malign, astrositik, DSÖ tarafından grade III anaplastik glioma olarak tanımlanan primer beyin tümörüdür. Anaplastik astrositomlu hastaların sağkalımı moleküler patolojilerine bağlı olarak değişir. Anaplastik astrositomlar daha çok nöbet semptomları ile gelirken, anaplastik oligodendrogliomalar ise daha çok kanama semptomları ile gelirler. Anaplastik oligodendrogliomaların ortalama yaşam beklentisi 11 yıldır, ancak zamanla derece yükseltirler. Diffüz yüksek dereceli gliomalar temel yaklaşım, güvenli total rezeksiyon ve kemoradyoterapidir (45).

1.4.3.1. Anaplastik Astrositom (DSÖ Grade III)

Anaplastik astrositomlar gliomaların yaklaşık % 10'unu oluştururlar. Ortalama görülme yaşı 46'dır. Histolojik olarak anaplazi kanıtları taşımaları, biyolojik olarak infiltratif özelliklerinden dolayı kötü huylu olarak değerlendirilirler. Düşük dereceli astrositomlara göre daha hızlı büyürler. Tümör hücreleri infiltratiftir ve radyodiagnostik yöntemlerde kitle etkisi ve tümör çevresinde içinde tümör hücrelerinin de olduğu ödem oluştururlar. En sık olarak serebral hemisferlerde tercihen frontal (%40) olmak üzere temporal (%25) ve parietal (%25) loblarda yerleşim gösterirler. Nöbetler hastaların yaklaşık yarısında başlama semptomu olarak dikkat çeker (46, 47). Anaplastik astrositomun yaklaşık dörtte biri de novo tümörü olarak ortaya çıkarken, dörtte üçünün düşük dereceli astrositomdan dönüşümün bir sonucu olduğu tahmin edilmektedir (48). Anaplastik astrositom tüm malign SSS tümörlerinin % 4'ünü ve tüm gliomaların % 10'unu oluşturur. Konvansiyonel tedavi ile medyan genel sağkalım ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 3 ve % 28'dir. Anaplastik astrositomlar, hipervasküler komponent içeren tümörlerdir (47).

Anaplastik astrositomlar IDH mutant, IDH-wild tip ve NOS diye alt gruplara ayrılır. Anaplastik astrositomlarda 1p/19q ko-delesyonu ve IDH mutasyonu en iyi prognoza sahip alt tipleridir. IDH mutasyonu olan ve 1p/19q ko-delesyonu olmayan anaplastik astrositomların prognozu daha iyi olup, IDH-wild tip olanlar en kötü prognoza sahiptir ve GBM ile birçok moleküler benzerlik gösterirler. Anaplastik astrositomları tanımlayan tek bir moleküler belirteç yoktur, TP53 ve ATRX mutasyonları en sık (>% 70) görülen mutasyonlardır ve anaplastik astrositomları 1p/19q ko-delesyonuyla tanımlanan oligodendrogial tümörlerden ayırmaktadır (49). IDH mutasyonları, çoğu anaplastik astrositom ve sekonder GBM patogeneğinde kritik bir rol oynar. IDH mutasyonunun varlığı, yaş ve metil guanin metil transferaz (MGMT) promoter metilasyon durumundan bağımsız olarak pozitif bir prognostik faktördür (50). NOA-04 çalışmasında anaplastik astrositomlarda IDH mutasyonunun, 1p/19q ko-delesyonu ya da MGMT metilasyonundan daha üstün pozitif etkiye sahip bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. IDH-wild tip anaplastik astrositumlu hastalarda, MGMT promoter metillenmemiş tümörlerin sadece RT ile daha iyi tedavi edildiği çalışmada gösterilmiştir (51).

1.4.3.2. Anaplastik Oligodendroglioma (DSÖ Grade III)

Anaplastik oligodendrogliomalar tüm beyin tümörlerinin % 0.5'ini, oligodendrogliomların da üçte birini oluşturur. Anaplastik oligodendrogliomalar, KT'ye benzersiz şekilde duyarlı nadir bir primer beyin malign tümörüdür ve benzersiz histopatolojisi ve prognostik farklılıkları vardır. Hem izositrat dehidrojenaz (IDH) mutasyonu hem de 1p/19q ko-delesyonu içeren moleküler patolojik bulgular gösterir. Tipik histolojik özelliklere sahip ancak tam bir moleküler patolojik tanı içermeyen bazı anaplastik oligodendrogliomalar NOS olarak sınıflandırılır (52). Oligodendrogliomaların klinik yönetimi ve prognozu histopatolojik derece ile yakından ilişkilidir. Anaplastik oligodendroglioma agresif davranış gösteren malign tümör olarak kabul edilir ve maksimum güvenli rezeksiyondan sonra RT ve KT gerektirirken, düşük dereceli oligodendroglioma hastaları genellikle daha az postoperatif tedaviye tabi tutulur ve daha iyi sağkalım sonuçları elde edilir (35).

1p/19q ko-delesyonuna ek olarak, IDH1/2'deki mutasyonlar oligodendrogliomaların büyük çoğunluğunda bulunmaktadır. TERT promotöründeki mutasyonlar oligodendrogliomaların ~ % 80'inde bulunur ve oligodendrogliol olmayan düşük dereceli gliomalarda yaygın olarak görülen ATRX mutasyonlarından ayrılır (53, 54). Anaplastik oligodendroglioma hastalarının klinik prognozları; 1p/19q ko-delesyonu olan anaplastik oligodendroglioma hastalarının klinik prognozu kemoradyoterapiye daha duyarlı olduğundan, 1p/19q ko-delesyonu olmayan hastaların klinik prognozundan daha iyidir. 1p/19q ko-delesyonu içeren anaplastik oligodendrogliomalar, IDH ve TERT mutasyonları da içerir. 1p/19q ko-delesyonu oligodendrogliomalarda en sık birlikte bulunulan kromozomal anormalliktir (55). 1p/19q ko-delesyonu ile birlikte TERT mutasyonu varlığında oligodendrogliomalar çok iyi bir prognoza sahipken, sadece TERT mutasyonları içeren oligodendrogliomalar daha kötü prognoza sahiptirler (55, 56).

1.4.4. Ependimal Tümörler (DSÖ Grade I-II-III)

Ependimomlar nöroektodermal kökenli olup, SSS tümörlerinin yaklaşık % 2'sini temsil eder ve tüm gliomaların % 7'sini oluşturur. En sık çocuklarda ve genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Bu yüzden tanı düzeyi pediatrik popülasyonda daha yüksektir. Ependimomlar familial kanser sendromlarla da birlikte olabilmektedir.

Örnek olarak, nörofibromatozis tip 2’de (NF2) spinal ependimom insidansı artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü’nün sınıflamasına göre ependimomlar histopatolojik derecesine göre 3 gruba ayrılmıştır. Miksopapiller ve subependimomlar grade I lezyonlardır. Histolojik olarak en iyi olanlardır. Grade II lezyonlar klasik, sellüler, papiller ve berrak hücreli alt grupları içerir. Bunlar anaplastik tipin özelliklerini içermediklerinden ve benzer biyolojik davranış gösterdiklerinden aynı grupta sınıflandırılmışlardır (57). Grade III lezyonlar anaplastik tiplerdir ve en çok malign davranış gösterenlerdir. Ependimomlarda histolojik temelli sınıflandırma ile sınırlı klinik fayda vardır.

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında ependimomlarda histolojik sınıflandırmaya RELA füzyon-pozitif moleküler parametreleri eklemiştir. RELA füzyon-pozitif ependimom, çocuk ve genç yetişkinlerde supratentoriyal (ST) grade II-III ependimomlarda farklı bir alt kümeyi tanımlar (29, 58). RELA gen füzyonu, Supratentoryal ependimomların % 70’inde bulunur. Bu RELA füzyonu NF-kB yolunu aktive ederek kontrolsüz tümör büyümesine neden olur. KT’ye dirençli olduklarından total cerrahi rezeksiyon temel tedavi olup tüm gradelerde bağımsız prognostik faktördür. Subtotal rezeksiyonlarda yeniden total rezeksiyon yapılmalıdır (59).

Ependimomlarda moleküler evreleme için operasyondan 2-3 hafta sonra kraniospinal MRG ve BOS sitolojisi yapılmalıdır. Grade I ependimomlar infiltratif değildir ve sıklıkla sadece total rezeksiyon ile tedavi edilirler. Total rezeke edildiğinde gözlenmelidir. Ameliyat sonrası RT genellikle yetişkin grade I ependimomlarda, subtotal rezeke intrakraniyal grade II ependimomlarda ve grade III ependimomlarda kullanılır. RT ayrıca dereceye bakılmaksızın subtotal olarak rezeke edilen spinal ependimomlarda kullanılır (59, 60).

Ependimomların tedavisinde yıllar boyunca kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen, hastaların önemli bir kısmı (% 23-66) nükseder. Nüks durumunda, şu anda standart bir tedavi olmadığı için bu tür tümörleri tedavi etmek sıklıkla zordur. Kurtarma tedavisi, yeniden cerrahi olarak eksizyon, RT veya tek başına ya da kombine halinde sistemik KT’den oluşur (61, 62).

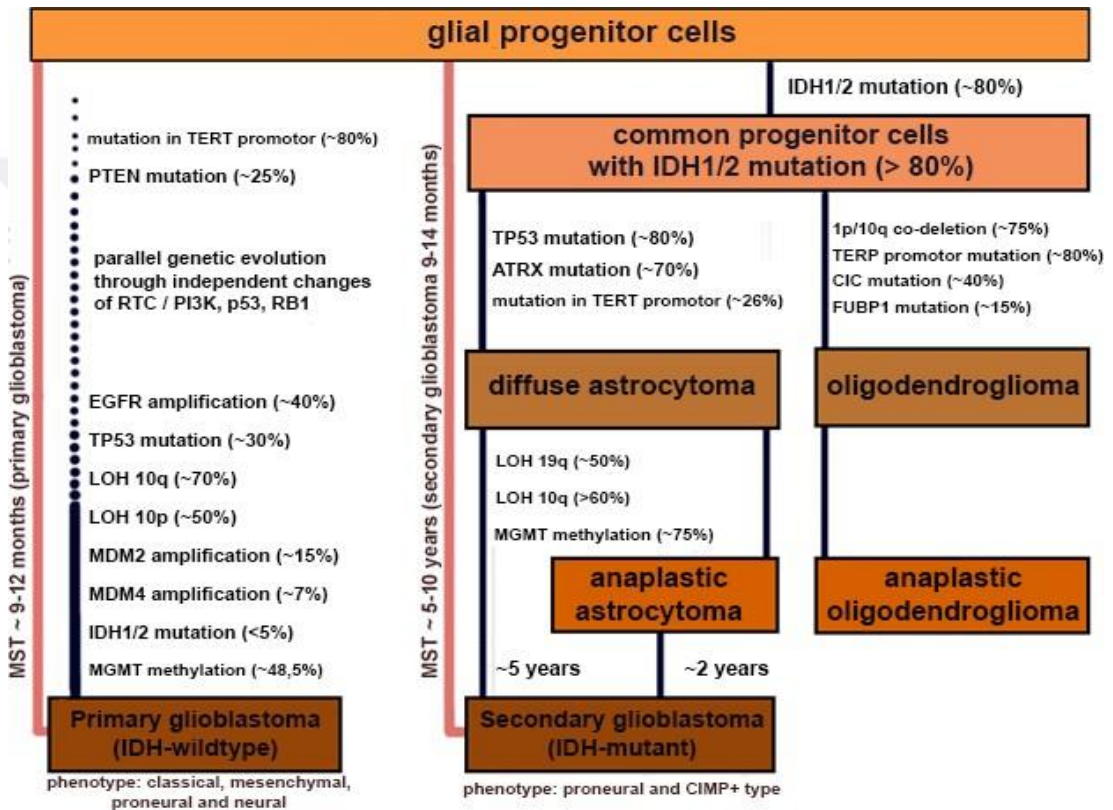
1.4.5. Glioblastoma Multiforme (DSÖ Grade IV)

Glioblastoma multiforme (GBM), tüm primer beyin ve merkezi sinir sistemi neoplazmlarının % 16'sını oluşturan en yaygın primer malign beyin tümörüdür. GBM, düşük OS oranları son derece sınırlı tedavi ve kötü prognoz ile karakterizedir. GBM için en sık yerleşim yeri serebral hemisferlerdir; bu tümörlerin % 95'i supratentoryal bölgede ortaya çıkarken, bu tümörlerin sadece yüzde birkaçı beyincik, beyin sapı ve omurilikte ortaya çıkar. Tüm primer gliomaların % 61'i beyin dört lobunda görülür. Frontal bölgede (% 25), temporal bölgede (% 20), parietal bölgede (% 13) ve oksipital bölgede (% 3) bulunur (63). GBM'lerin etiolojisinde çevresel ve mesleki maruziyet ile ilişkileri büyük ölçüde yetersiz olup, iyonize radyasyon GBM gelişme riskini arttıran bilinen birkaç risk faktöründen biridir. Vinil klorür, böcek ilaçları, sigara, petrol ürünleri, sentetik kauçuk ürünler ve diğer çevresel maruziyetler, GBM'lerin gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Cep telefonlarından kaynaklanan elektromanyetik alanların, formaldehit ve non-iyonize radyasyonun GBM'e yol açtığı kanıtlanmamıştır. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların bir sonucu da olabilir (64). Primer ve sekonder GBM'ler arasında moleküler değişiklikler ve gen ekspresyon paternleri farklılık göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Primer ve Sekonder GBM' in Karakteristik Özellikleri (65)

Özellik	Primer GBM	Sekonder GBM
IDH mutant	< % 5	~ % 80
Kanser tanısı	Yeni tanı	diffüz astrositom: anaplastik astrositom
GBM oranı	% 90	< % 10
GBM tanı yaşı	62	44
Cerrahi ve RT tedavi ile sağkalım	9.9 ay	24 ay
Cerrahi, RT ve KT tedavi ile sağkalım	15 ay	31 ay
Lokalizasyonu	Supratentoriyal	Genellikle frontal
Nekroz	Çoğunlukla	kısmi
TERT mutasyonu	% 72	% 26
TP53 mutasyonu	% 27	% 81
ATRX mutasyonu	Seyrek	% 71
EGFR mutasyonu	% 35	Seyrek
PTEN mutasyonu	% 25	Seyrek

Nörofibromatoz tip 1 ve 2, tüberoskleroz, Li-Fraumeni sendromu, retinoblastom ve Turcot sendromu gibi bazı genetik hastalıklarda artmış glioma riski olup; bununla birlikte, gliomu olan hastaların % 1'inden azında kalıtsal bir hastalık vardır. GBM'ler, IDH gen mutasyonunun durumuna bağlı olarak üç alt tipte sınıflandırılırlar: Primer GBM (IDH-wild tip), sekonder GBM (IDH-mutant) ve sınıflandırılmamış GBM (NOS) (66). Klinik özelliğe göre; birincil GBM ve ikincil GBM'ler olarak değerlendirilebilir.



Şekil 4. GBM Karsinogenezinden Sorumlu Moleküler Değişiklikler (67)

Primer GBM için tipik olan genetik değişiklikler epidermal büyüme faktör reseptörünün (EGFR) aşırı ekspresyonu, fosfat ve tensin homolog (PTEN) mutasyonları ve 10q kromozom delesyonudur. İkincil GBM'de izositrat dehidrogenaz 1 (IDH1) mutasyonları, p53 mutasyonları ve kromozom 19q delesyonu sıklıkla görülür. GBM'lerin % 20'sinde WNT sinyal regülatörü FAT1'in somatik mutasyonları ve fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3) füzyon transkriptleri dahil olmak üzere genetik varyasyonların olduğunu gösteren çalışmalar vardır (66, 67) (Şekil 4).

Glioblastoma multiforme tedavisindeki temel zorluklar, hastalığın yeri, karmaşık ve heterojen biyolojisi ile ilgilidir. Cerrahi yaklaşımlar, RT ve adjuvan KT'deki ilerlemeler, GBM hastalarının hayatta kalma ve yaşam kalitesinde kademeli iyileşmeler göstermiştir, ancak prognoz halen kötüdür (68). Cerrahi yaklaşım standart tedavinin temel bileşenidir. Tümör tipine bağlı olarak cerrahi; tümör yükünün azaltılması, kontrol nöbetleri, nörolojik defisit tersine çevrilmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi gibi birçok şeyi başarabilir (69). GBM lokal olarak çok invaziv bir tümördür ve cerrahi ile tam olarak tedavi edilemez. Nüks etme vakalarının yaklaşık % 80'inde genellikle orijinal lezyon sınırındaki 2-3 cm içinde meydana gelir. Cerrahi tedaviyi takiben kalan tümör hücrelerini yok etmek için RT gerekir. RT'nin yüksek dereceli gliomları olan hastaların yaşam beklentilerini arttırdığı gösterilmiştir (70). Hastaların sağkalımlarını iyileştirmek için kemoterapötik ajanlar GBM tedavisinde etkin bir biçimde kullanılmaktadır. Bunlardan temozolomid (TMZ), karmustin ve lomustin (CCNU) gibi alkilleyici ajanlar daha avantajlı ve GBM'de klinik olarak kullanılmaktadır (69). Temozolomid GBM hastaları için şu an için tek standart KT'dir. RT'yle birlikte veya yardımcı olarak TMZ'in oral uygulaması, en azından TMZ tedavisinin yüksek fiyatını karşılayabilecek ülkelerde GBM hastaları için standart bir tedavi haline gelmektedir (71). Karboplatin, oksaliplatin, etoposid ve irinotekan, yukarıda belirtilen ilaçlara cevap vermeyen hastalar için ikinci basamak olarak kullanılan ilaçlardır. Prokarbazin ve vinkristin TMZ baskınlığından önce karmustin ile birlikte kullanılabilen ilk basamak ilaç olarak kullanılmıştır. GBM için diğer kemoterapötik yaklaşımlar arasında anti-VEGF monoklonal antikorlar (Bevacizumab), anti-FGF antikorları, EGFR'yi hedefleyen monoklonal antikorlar (Erlotinib ve Gefitinib) ve tirozin kinaz inhibitörleri bulunur (69).

1.5. Moleküler Belirteçler

Gliomalarındaki ana moleküler belirteçler IDH, 1p/19q ko-delesyonu, MGMT, TERT, ATRX, p53 ve IDO-1 olup, tanı açısından önemli belirteçlerdir (Tablo 3).

Tablo 3. Gliomlarda Tanısal Moleküler Markırlar

Tümör	Moleküler markır
Astrositom	IDH1/2, TP53, ATRX
Oligodendroglioma	IDH1/2, 1p/19q ko-delesyonu, TERT
GBM	IDH1/2, TERT, MGMT metilasyonu
Diffüz orta hat gliomu	H3K27M, ATRX, TP53
H3K27M-mutant	

IDH: İzositrat dehidrogenaz, **TP53:** Tümör protein p53, **ATRX:** Alfa talasemi X' e bağlı mental retardasyon sendrom, **MGMT:** O6-metilguanin-DNA metiltransferaz

1.5.1. IDH Mutasyonu

İzositrat dehidrogenaz esas olarak karaciğer, kalp kası ve iskelet kasında bulunan bir moleküldür. IDH, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon, glutamin metabolizması, lipogenez, glikoz algılama ve hücrel redoks durumunun düzenlenmesi dahil olmak üzere bir dizi hücrel süreçte yer alır. IDH, izositratın alfa-ketoglutarata (α -KG) oksidatif dekarboksilasyonunu katalize eder ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfatın, redükte nikotinamid adenin dinükleotit fosfata (NADPH) indirgenmesinde önemli bir rol oynar (72). IDH1/2, NADP + bağımlı izositrat dehidrogenaz 1/2 enzimlerini üreten genler olup, IDH1 ve IDH 2 olmak üzere iki IDH varyantından; NADP'ye bağımlı IDH (IDH1 ve IDH2) ve NAD'a bağımlı IDH (IDH3) olarak ayrılır. Bunlar arasında IDH1 sitoplazma ve peroksizomlarda bulunur ve ökaryotlarda antioksidasyon etkileri vardır. Ek olarak, IDH1 in vivo ortamda antioksidan etki gösterdiği ve lipid sentezini desteklediği görülmüştür. Mitokondride bulunan IDH2, çoklu dokularda trikarboksilik asit (TCA) döngüsünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Esas olarak hücrel enerji metabolizmasında rol oynar. IDH1 ve IDH2 mutasyonları DNA metilasyonuna neden olup, tümör oluşumunda rol alır (73). IDH mutasyonlarının grade II ve III gliomların % 80-90'ında mevcut olduğu bulunmuştur. Hem IDH 1 hem de IDH2 mutasyon varlığında, IDH mutant tip olarak bilinir. IDH 1 ve IDH 2 negatif olduğu zaman IDH wild tip olarak bilinir. IDH testi mevcut değilse veya tam olarak gerçekleştirilemiyorsa veya sonuç vermiyorsa, IDH NOS olarak tiplendirilir (74, 75).

1.5.2. 1p/19q Ko-Delesyonu

1p/19q ko-delesyonu, oligodendrogliomlar üzerinde yapılan kromozomal analiz çalışmaları sırasında 1994 yılında tanımlanmıştır. Bu kromozomal değişiklik 1. kromozomun kısa kolu ve 19. kromozomun uzun kolunun, sentromer olarak isimlendirilen kromozom merkezinden itibaren delesyonu ile karakterizedir. 19. kromozomdaki kayıplar hem astrositom hem de oligodendrogliomlar içinde sık olarak rastlanmasına rağmen, 1p/19q ko-delesyonu oligodendrogliomlar için patognomoniktir ve tanı için artık olmazsa olmaz kabul edilmektedir. Morfolojik olarak oligodendrogliom komponentinin olması oligodendrogliom tanısını koymak için yeterli değildir, moleküler testlerle de desteklenmesi gereklidir (76). 1p/19q ko-delesyonu ilk tanımlanmasının üzerinden 20 yıldan fazla bir zaman geçmiş olmasına rağmen, bu delesyonun tümör gelişiminde nasıl etkili olduğu net olarak ortaya konulamamıştır. Tümör oluşumu konusunda 1q ve 19p arasında bir translokasyon olayı sonrasında geride kalan artık parça olduğunu iddia eden araştırmacılar vardır (77). 1p/19q ko-delesyonu, klinik seyri tahmin etmek konusunda paha biçilmez bir biyolojik belirteçtir. İlk olarak 1998 yılında Cairncross ve ark. 1p/19q ko-delesyonlu anaplastik oligodendrogliom hastalarının 2/3'ünün KT'den yarar gördüğünü ve toplam sağkalım sürelerinin bu hastalarda daha uzun olduğunu göstermiştir. 1p/19q ko-delesyonu sağkalım ile ilişkili güçlü bir prognostik faktördür ve ayrıca RT'nin yanı sıra KT'ye yanıt için öngörücü bir faktördür (78).

1.5.3. O6-Metilguanin-DNA Metiltransferaz Promoter Metilasyonu (MGMT)

O6-metilguanin DNA metiltransferaz metilasyonu geni temozolomid gibi alkilleyici KT'nin etkilerine direnç geliştiren DNA onarım enzimini kodlar. Temozolomid (TMZ) gibi alkilleyici ajanlar, guanindeki O6 pozisyonuna bağlanıp, DNA replikasyonunu engelleyerek hücre apoptozisini tetikler. MGMT proteini istenilen DNA hasarını onararak kemoterapötik etkisini azaltır (79). MGMT promoter metilasyonu, yüksek dereceli gliomların %35-45'inde ve düşük dereceli gliomların yaklaşık % 80'inde bulunur.

Klinik çalışmalarda, MGMT promoter metilasyonunun yüksek dereceli gliomlarda progresyonsuz OS'la ilişkili güçlü ve bağımsız bir prognostik faktör

olduğu gösterilmiştir. GBM hücrelerinde MGMT promoter hipermetilasyonu olan hastalarda, DNA onarımı yapılamadığı için, alkilleyici ajanların sitotoksik etkileri artar. Glial tümörlerde MGMT promoter hipermetilasyonu, KT'ye yanıtın bir prediktörüdür. MGMT promoter hipermetilasyonu olan GBM hastalarının TMZ ile iki yıllık sağkalım oranları % 49 ve 5 yıllık OS oranları % 14 civarındadır. Buna karşılık, yalnızca RT almış olan hipermetillenmiş MGMT promoter olan GBM hastalarının iki yıllık sağkalım oranları yalnızca % 24 ve 5 yıllık OS % 5'tir. Kemoradyoterapi almayan hipermetilasyonsuz MGMT promoterlu GBM hastalarının 2 ve 5 yıllık OS oranları % 2 ve % 0 iken, kemoradyoterapi alan hipermetilasyonsuz MGMT promoterlu GBM hastalarının 2 ve 5 yıllık OS oranları % 15 ve % 8'dir (80). Bu nedenle, yüksek derecede MGMT aktivitesine sahip bir tümör, bu konumda DNA'yı hedefleyen KT'lere dirençli olacaktır (81).

1.5.4. Telomeraz Revers Transkriptaz Promoter Mutasyonları (TERT)

Genellikle TERT geninin promoter bölgesinin TERT geninin etkinleştirici bölgesindeki nokta mutasyonları telomeraz enzim aktivitesinin artmasına neden olmakta ve gliomların da aralarında bulunduğu birçok tümördeki temel telomer uzunluğunu koruma mekanizmasını oluşturmaktadır. Bu mutasyonlar glioblastomların % 70 ila % 83'ünde, oligodendrogliomların % 74 ila % 78'inde, oligoastrositomların % 25 ila % 50'sinde ve astrositomların % 10 ila % 25'inde bulunmaktadır (54). TERT promotör mutasyonları ve uzun telomer uzunluğu gliomalarda kötü OS ve RT direncini öngörür, ancak TERT mutasyonlarının prognozun belirlenmesindeki rolü ile ilgili mevcut çalışmalar tartışmalı olup sonuçlar gliomun IDH mutasyonu taşıyıp taşıymasına bağlıdır. TERT mutasyonu esas olarak GBM'de ve oligodendrogliomada görülür (82). IDH-mutant olup, 1p/19q kaybı göstermeyen düşük dereceli gliomlarda TERT mutasyonu olan ve olmayanlar arasında OS açısından bir fark gözlenmemiştir. IDH mutant olmayan düşük dereceli gliomlarda ise TERT mutasyonu varlığı daha kısa OS ile ilişkilendirilmiştir (55).

1.5.5. P53 Proteini

Tümör proteini p53, kromozom 17'nin kısa kolunda bulunan bir tümör baskılayıcı gendir. p53 kaybı DNA hasarı, hipoksi, onkogen aktivasyonu, mikrotübül

bozulması ve oksidatif hasara yol açar, bu da SSS tümörlerinden medulloblastom, GBM ve IDH-mutant astrositomların % 56-58'inde patogeneze rol alır (83). Hedgehog sinyal yolağı aktivasyonu WNT ile aktive edilen ve hedgehog yolağı aktif grupları, medulloblastomda tümör oluşumuna yol açan aktivasyon hücreleri sinyal yollarını gösterir. 2016 yılında DSÖ sınıflandırma güncellemesinde medulloblastom, moleküler özelliklere ve histolojik özelliklere göre sınıflandırılmıştır (84). C19MC değişikliği C19MC bölgesinin kromozom 19 üzerindeki amplifikasyonu, H3 K27M mutasyonu, H3F3A geninde histon H3.3'ü kodlayan bir mutasyon ve RELA füzyonu kromozom 11q13 kromotripsini tümör oluşumunda rol oynar (29, 85). Bazı çalışmalara göre TP53 mutasyonları olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilmekte ise de, morfolojik özelliklerin dahil edildiği çok değişkenli analizlerde bağımsız bir etki oluşturmadığı gösterilmiştir.

1.5.6. BRAF Mutasyonu

BRAF, RAS-RAF-MEK-ERK hücre sinyal yolunu düzenleyen protein kinazdır. BRAF mutasyonlarında tümör hücrelerinin büyümesine yol açar. Özellikle pilositik astrositomlarda ve IDH- wild tip epitelyal GBM'lerde BRAF mutasyonları yüksek oranda bulunur (86).

1.5.7. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)

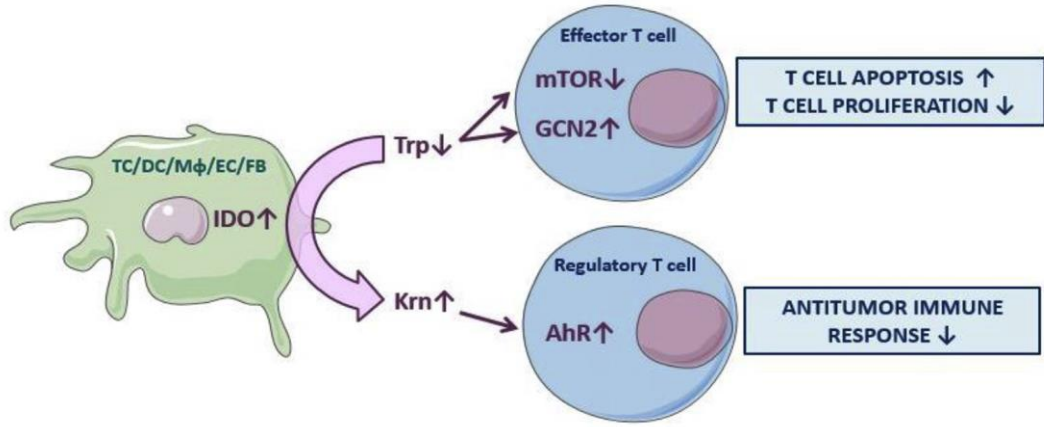
Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), 7p/12 kromozom bandı üzerinde bulunan tirozin kinaz reseptör ailesinden olan transmembran bir glikoproteindir. EGFR 4 tirozin kinazdan oluşan ErbB reseptör ailesinin bir üyesidir: EGFR (ErbB-1), HER2 / neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) ve Her 4 (ErbB-4). EGFR sinyal yolunun uyarılması, MAPK yolunun hücre içinde aktivasyonuna, DNA sentezine ve hücresel çoğalmaya yol açar (87). EGFR tümör oluşumunda güçlü bir onkogendir. EGFR'nin farklı derecelerdeki astrositomlarda ve GBM'lerde aşırı ekspresyonu, amplifikasyonu ve delesyonları olduğu bulunmuştur. GBM'lerin yarısından fazlasında EGFR gen değişiklikleri tespit edilmiştir. GBM'lerde EGFR amplifikasyonunun invazyon, proliferasyon ve kemoradyoterapiye direnci arttırdığı gösterilmiştir (88). Gliomalarda EGFR mutasyonu ile gelişen KT direncinin çeşitli mekanizmaları bildirilmiştir. Başlangıçta, EGFRVIII mutasyonunun, EGFRvIII suprese eden tümörlerde Bcl-X L'nin up-regülasyonu yoluyla EGFR

ekspresyonundan bağımsız apoptotik proteinleri düzenlediği gösterilmiştir. Bu mekanizma, EGFRvIII ekspresyonu olan tümörlerde GBM rekürrensine neden olmaktadır (89). EGFR, GBM'lerde umut verici bir terapötik hedef gibi görünmektedir. GBM'lerde, EGFR'nin % 40 oranında amplifikasyona uğradığı, % 60 oranında eksprese edildiği ve vakaların % 24-67'sinde delesyona uğradığı gösterilmiştir. EGFR amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu tümör dokusunda homojen olarak bulunduğundan dolayı EGFR hedefli tedavilerde büyük bir avantaj sağlamaktadır (90).

1.5.8. İndolamin 2,3-dioksijenaz-1 (IDO-1)

İndoleamin 2,3-dioksijenaz-1, insanlarda 8p12 kromozomu üzerinde bulunan INDO (veya IDO-1) geni tarafından kodlanır. Enzim, triptofanın pirol halkasından ayrılması ve bir oksijen molekülünün eklenmesi yoluyla triptofanın *N*-formil-kynurenine katabolizmasındaki ilk aşamadan sorumlu 407 amino asit ve hem (Fe²⁺) içeren bir sitoplazmik proteindir (12). İnsanlarda IDO-1, aynı biyokimyasal reaksiyonu katalize eden evrimsel bir paraloga (indolamin-2,3-dioksijenaz 2; IDO2) ve fonksiyonel bir ortologa (triptofan-2,3-dioksijenaz; TDO) sahiptir, ancak IDO2 ve TDO aktivitelerini önemli ölçüde kısıtlayan yüksek doku özgüllüğü ve IDO-1'den çok daha düşük ekspresyon seviyesi gösterir (91). IDO-1 normal fizyolojik rolünde, sindirim sistemi ve akciğerlerdeki mukozal yüzeylerde antijenik zorluklara karşı bağışıklık aktivasyonunun modüle edilmesinde önemlidir. IDO-1'in indüksiyonu ve daha sonra doku mikro ortamında triptofanın tükenmesi, kanser hücreleri ve toksoplazmoz, tripanosomlar ve Chlamydia gibi enfeksiyöz patojenler üzerinde antiproliferatif bir etki yapar (92). IDO-1'in immüno-koruyucu rolü, hücre içi patojenlerin çoğalmasını ve yayılmasını önleyen triptofan (Trp) metabolitlerinin (L-Kin, L-hidroksinkinurenin, 3-hidroksiantranilik asit, kinolinik asit, pikolinik asit) doğrudan anti-patojen etkisi ile desteklenmiştir. Ancak sonraki çalışmalar, efektör T hücrelerinin proliferasyonunu güçlü bir şekilde inhibe eden IFN- γ stimülasyonu üzerine yüksek seviyelerde IDO-1 üreten doku makrofajlarını tanımlamıştır (93). Trp metabolitlerinin birikmesinin, düzenleyici T hücrelerinin (Treg) farklılaşmasını engelleyerek ve efektör T hücrelerinin apoptozuna sebep olup immünosupresyona neden olduğu gösterilmiştir. Trp metabolitleri, lenfositler için

toksiktir, düzenleyici T hücrelerinin farklılaşmasını indükler, CD4 + T hücrelerinin baskılanmasına yardımcı olur ve düzenleyici T hücrelerinin etkisini artırır, monositlerin ve lenfositlerin bağışıklık fonksiyonlarını modüle eder, efektör T hücrelerinin apoptozunu indükler ve düzenleyici T hücrelerinin proliferasyonunu teşvik eder. Trp metabolitleri kanser hücrelerinin hücre döngüsünü uyarır, kemoterapötik ajanlara karşı çoklu ilaç direncinin kazanılmasına neden olur ve efektör T hücresi proliferasyonunu inhibe eder. Daha sonra, IDO-1 ve Trp metabolitlerinin immüno-koruyucu ve immünsüpresif rolleri arasındaki dengenin, mevcut lokal faktörlerin, sitokinler (örneğin IL-6, IL-12, CD40, IFN- γ , CTLA4, Foxo3a) tarafından sıkı bir şekilde kontrol edildiği anlaşılmıştır (94, 95) (Şekil 5).



Şekil 5. İmmün Toleransta IDO-1 Yolu Aktivitesinin Mekanizmaları

İndolamin 2, 3- dioksijenaz- 1 tümör immün-kaçış mekanizmalarında rol oynar. IDO-1 aşırı ekspresyonu immünsüpresyon ve immüntolerans ile sonuçlanır. IDO-1 kaynaklı immünsüpresyon mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Artmış IDO-1 ve Kyn seviyelerinin; doğal öldürücü (NK) hücre fonksiyonunu inhibe ettiği, efektör T hücreleri ile Treg hücrelerinin aktivasyonunu önlediği, tolerojenik dentritik hücreleri (Tol-DC) ve miyeloid türevi baskılayıcı hücreleri aktive ederek immünsüpresyonda rol oynadığı görülmüştür. Trp tükenmesi, T hücresi apoptozunu ve antijen sunan hücre aracılı enflamasyonu uyaran rapamisin kompleksi 1'in (mTORC1) mekanik hedefini inhibe eder (96). İmmünsistemin tümör oluşumunu önleme sürecinde, tümör hücreleri “eliminasyon”, “denge” ve “kaçış” olarak adlandırılan aşamalardan geçer. İlk “eliminasyon” aşamasında, transforme edilmiş hücreler efektör T hücrelerin ve NK hücrelerin etkisi ile tanınır ve yok edilir. Bu

aşamada IDO-1, tümör mikro ortamı içinde düşük seviyelerde üretilir ve tümör proliferasyonunu inhibe eder. “Denge” aşamasında, hayatta kalan tümör hücreleri bağışıklık sisteminin sürekli saldırısı ile “düzenlenir” ve mutasyonlar biriktirir. “Kaçış” fazında, IDO-1, tümör mikroçevresine alınan tümör hücreleri ve tolerojenik bağışıklık hücreleri tarafından büyük miktarlarda üretilir (97). Artan IDO-1 aktivitesi, efektör T hücresi ve NK hücresi fonksiyonlarını önleyen yüksek Kyn üretimine yol açar. Paralel olarak IDO-1, Treg hücrelerinin ve DC'lerin aktivasyonunu ve genişlemesini indükler. Bu da antitümör T hücrelerinin işlevini daha da baskılamaktadır. Bu mekanizmalar topluca tümör büyümesini destekleyen bir immünsüpresif tümör mikroçevresi oluşturur. IDO-1 pozitifliği tümörlerin çoklu ilaç direnci ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve hasta sağkalımı ile ters orantılıdır. Bu nedenle, IDO-1 pozitif tümörlerinin zamanında teşhisi ve terapötik düzeltilmesi, klinik tezahürü önlemek için çok önemlidir (98).

İndoleamin 2, 3- dioksijenaz- 1 aşırı ekspresyonu, Trp'ye kıyasla görece Kyn konsantrasyonunu artırır, bu nedenle Kyn/Trp oranı, kanser invazivliğini ve ilerlemesini izlemek için prognostik bir klinik-patolojik markır olarak kullanılabilir. Buna göre, artmış sistemik Kyn/Trp oranı ve yüksek IDO-1 (H-IDO-1) aktivitesi, serviks kanseri ve GBM tanısı alan hastaların kötü prognozu ve düşük sağkalımı ile ilişkilendirilmiştir (99). IDO-1'in protein ekspresyonunun, bir dizi tümör örneğinde yüksek olduğu bulunmuştur; bu nedenle, IDO-1 immün süpresyonunu baskılamak uygun bir terapötik hedef olabilir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Metodu

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Patoloji AD ve Tıbbi Onkoloji BD arşivinden 2014-2019 yılları arasında takip edilen ve çeşitli nedenler ile opere edilmiş (beyin kanaması, travma vb) 25 kontrol beyin dokusu, 25 düşük dereceli glial tümör (grade 1-2) ve 25 yüksek dereceli glial tümör (grade 3-4) olgusu dahil edildi. Olguların doku örneklerine ait preparatlar Fırat Üniversitesi Patoloji AD arşivinden çıkarılmıştır. Etik kurul (Tarih: 24.01.2019, Onay No: 02-06) onayı alındıktan sonra, çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 1-Glial tümör doku tanısının olması
- 2-Düşük dereceli glial tümör tanılı olgular
- 3-Yüksek dereceli glial tümör tanılı olgular
- 4-Olgulara ait patoloji preparatlarının hastane patoloji arşivinde mevcut olması

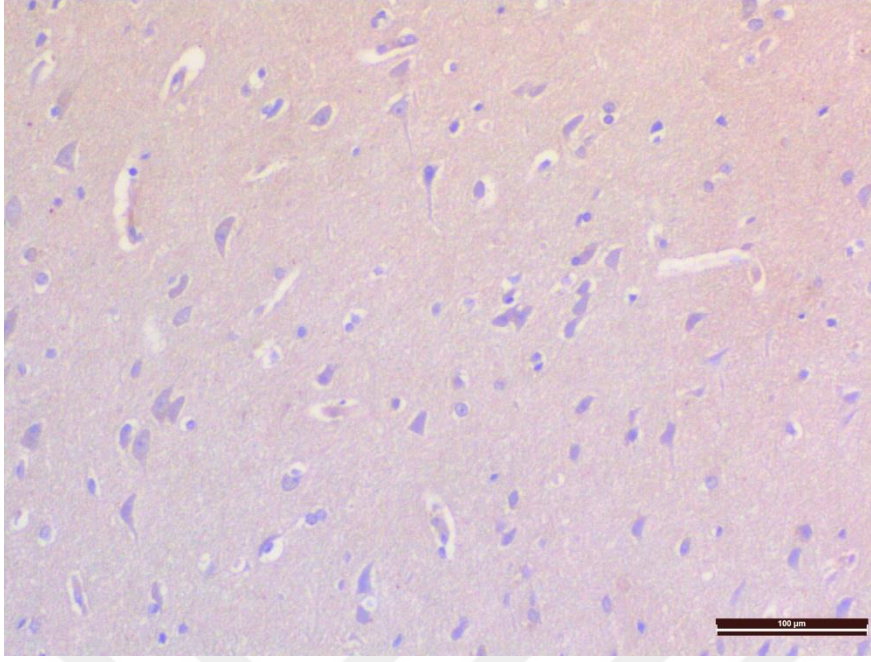
Araştırma dışı bırakılma kriterleri:

- 1-Takibi eksik olgular
- 2-Patoloji preparatı hastanemizde bulunamayan olgular

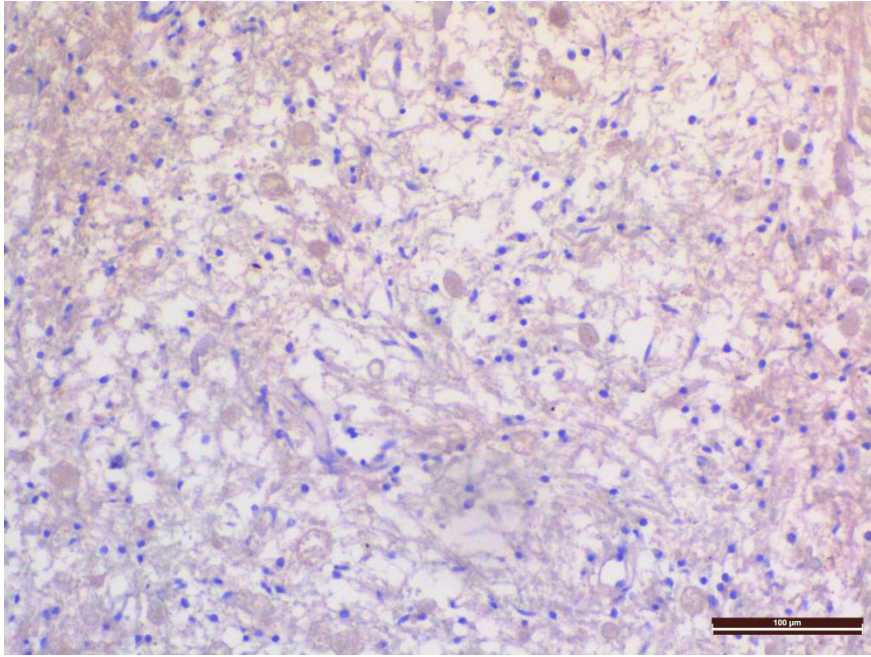
2.2. İmmünohistokimya

Parafin bloklardan 4–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. IDO-1 primer antikor (anti-mouse IDO-1 Antibody, 122402, Biolegend, USA) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295).

Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: < % 25, 0.4: % 26-50, 0.6: % 51-75, 0.9: % 76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu. Histoskor= Yaygınlık x Şiddet

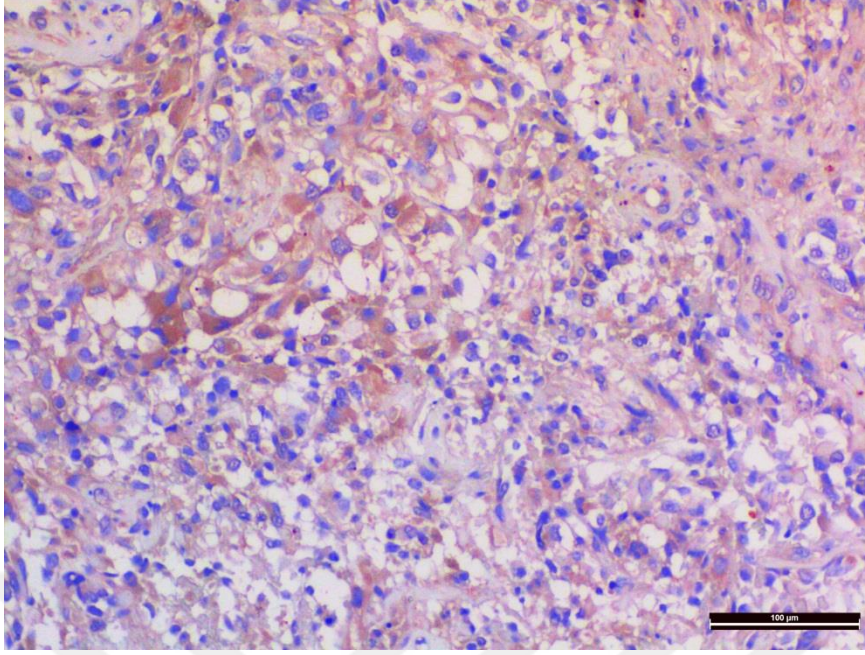


Şekil 6. Kontrol Beyin Dokusunda IDO-1 İmmün Reaktivitesi



Şekil 7. Düşük Dereceli Glial Tümörde IDO-1 İmmün Reaktivitesi

İndolamin 2, 3-dioksijenaz- 1'in kontrol beyin dokusunda immün reaktivitesine bakıldı (Şekil 6). Kontrol beyin dokusuna kıyasla IDO-1'in düşük dereceli glial tümörlerin stoplazmasında eksprese edildiği görüldü (Şekil 7).



Şekil 8. Yüksek Dereceli Glial Tümörde IDO-1 İmmün Reaktivitesi

İndolamin 2, 3-dioksijenaz-1 yüksek dereceli glial tümörlerin; kontrol beyin dokusu ve düşük dereceli glial tümörlere kıyasla, stoplazmasında daha yüksek ve anlamlı seviyede eksprese edildiği gözlemlendi (Şekil 8).

2.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS statistics versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse medyan ve minimum - maksimum olarak özetlendi. Kategorik sürekli ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında “Ki Kare” testi kullanıldı. Sürekli ölçüm değerine sahip değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında “Mann Whitney U” testi kullanılırken, ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada “Kruskal Wallis” testi kullanıldı. Sağkalım sürelerinin incelemesinde Kaplan-Meier analizi altında “Log-Rank” testi yapıldı. IDO-1 cut off değeri için uygun kesim noktalarını belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Çok değişkenli analizler için ise “Cox Regresyon” testi kullanıldı. Belirtilen değişkenler için eşik değerler Youden indeksi kullanılarak belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Çalışmamıza 2014-2019 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilip glial tümör tanısı alan 50 olgu alındı.

Olgular 25'erli iki grup olarak düşük dereceli ve yüksek dereceli olgulardan oluşuyordu. Düşük dereceli ve yüksek derece glial tümör tanısı olan olgular DSÖ 2016 sınıflandırılmasına göre çalışmaya dahil edildi. Olguların ortalama takip süresi 27.60 ± 16.56 aydı. Olguların yaş ortalaması 58.28 ± 13.61 idi. Olguların 20'si (% 40) kadın, 30'u (% 60) erkekti. Tüm olguların 38'i (% 76) 65 yaş altı iken, 24'ü (% 15) 65 yaş ve üzeri hastalardı. Düşük dereceli glial tümörlerin 9'u (% 36) grade I, 16'sı (% 64) grade II tümördür. Yüksek dereceli glial tümör olgularının 5'i (% 20) grade III, 20'si (% 80) grade IV'tü. Olgulara ait genel klinik özellikler Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4. Olguların Klinikopatolojik Özellikleri

		n	%
Evre	Düşük dereceli	25	25
	Yüksek dereceli	25	25
Düşük dereceli	Grad 1	9	18
	Grad 2	16	32
Yüksek dereceli	Grad 3	5	10
	Grad 4	20	40
Tümör boyutu	T	50	100
Tümör yerleşimi	Sağ	24	48
	Sol	26	52
Rezeksiyon	Total	45	90
	Subtotal	5	10
ECOG skoru	0, 1, 2	39	78
	3, 4	11	22
Son durum	Hayatta	38	76
	Ex	12	24

Olguların klinik özellikleri ile IDO-1 ekspresyon oranları arasındaki ilişki Tablo 5'te görüldüğü gibidir. Yaş, cinsiyet, rezeksiyon şekli, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru, adjuvan KT, kemoradyoterapi ve

ikinci seri bevacizumab KT tedavisi alıp almaması ile IDO-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Ancak tümör lokalizasyonu, antiepileptik kullanımı, rezeksiyon şekli ve ikinci seri bevacizumab KT tedavisi ile IDO-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$)

Tablo 5. Bazı Klinik Özellikler ile IDO-1 Ekspresyon Oranları Arasındaki İlişki

Değişkenler		IDO-1*	p değeri
Yaş	65 yaş altı	1.18 (0.20-1.80)	0.001
	65 yaş üstü	1.25 (0.45-1.80)	0.001
Cinsiyet	Kadın	1.21 (0.20-1.80)	0.001
	Erkek	1.21 (0.20-1.80)	0.001
Tümör lokalizasyonu	Sağ	0.80 (0.20-1.80)	0.125
	Sol	0.75 (0.20-1.80)	
Antiepileptik	Almış	0.86 (0.20-1.80)	0.057
Rezeksiyon şekli	Total	0.74 (0.20-1.80)	0.111
	Subtotal	1.12 (0.80-1.20)	
ECOG skoru	0, 1, 2	0.64 (0.20-1.80)	0.001
	3, 4	1.24 (0.80-1.80)	
KT	Almış	1.03 (0.30-1.80)	0.001
KRT	Almış	1.03 (0.30-1.80)	0.001
Bevacizumab	Almış	1.12 (0.80-1.80)	0.220
Progresyon	Almış	1.16 (0.30-1.80)	0.001

*medyan(min-max) KT: Kemoterapi, KRT: Kemoradyoterapi

Çalıştığımız olguların histopatolojik grade dereceleri ile normal beyin dokusunun IDO-1 ekspresyon oranları Tablo 6’da görülmektedir.

Normal beyin dokusu ile karşılaştırıldığında yüksek dereceli glial tümör tanılı olgularda IDO-1 ekspresyonu istatistiksel anlamlılık içinde yüksek bulundu ($p < 0.001$). Yüksek dereceli glial tümör tanısı olan olguların, düşük dereceli glial tümör tanısı olan olgulara göre IDO-1 ekspresyon oranları daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Düşük dereceli glial tümör tanılı hastaların normal beyin dokusuna göre IDO-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo 6. Düşük ve Yüksek Dereceli Gliomalar Arasındaki IDO-1 Ekspresyonlarının Kontrol Grubuna Göre Değerlendirilmesi

Grup	Kontrol	IDO-1*	p değeri
Düşük dereceli	Grade I-II	0.29 (0.10-0.60)	0.149
Yüksek dereceli	Grade III-IV	1.21(0.45-1.80)	0.001

*medyan(min-max)

Olguların yaş, cinsiyet, grade, Ki-67 ve OS ile IDO-1 arasındaki korelasyon ilişkisine bakıldı. Yaş, grade ve Ki-67 değerleri ile IDO-1 ekspresyonu arasında pozitif yönlü orta seviye korelasyon mevcut olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). OS ile IDO-1 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlılık içinde negatif yönde orta seviye korelasyon bulundu ($p = 0.001$). IDO-1 ekspresyonu ne kadar düşükse OS'nin o kadar uzun olduğu görüldü. Cinsiyet ile IDO-1 düzeyleri arasında korelasyon zayıf bulundu ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Olguların Bazal Özellikleri ile IDO-1 Oranları Arasında Korelasyon İlişkisi

Parametre	IDO-1 (p)
Yaş	0.543 (0.001)
Cinsiyet	0.072 (0.618)
Grade (1,2,3,4)	0.797 (0.001)
Ki-67 (L < %32 < H)	0.678 (0.001)
OS	-0.481 (0.001)

*Low (L) ki-67 < % 32, High (H) ki-67 $\geq$ % 32

3.2. Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular

Çalışmaya dahil edilen olguların histopatolojik özellikleri Tablo 8'de verilmiştir. Takip edilen olguların patoloji dokularında tespit edilen Ki-67 değerlerinin ortalama (mean) değeri hesaplandı. Ki-67 < % 32 düşük Ki-67, $\geq$ % 32 yüksek Ki-67 olarak hesaplandı. Olguların 27'si (% 54) düşük Ki-67, 23'ü (% 46) yüksek Ki-67 idi.

Tablo 8. Olguların Histopatolojik Özellikleri

Histokimyasal Özellikler		N	%
Ki-67	Low (L)	27	54
	High (H)	23	46
Nekroz	Var	26	52
	Yok	24	48

*Low (L) ki-67 < % 32, High (H) ki-67 ≥ % 32

Takip edilen olguların histopatolojik parametreleri ile IDO-1 ekspresyonu arasındaki ilişki değerlendirildi (Tablo 9). Olguların yüksek Ki-67 değerleri ve nekroz varlığında yüksek IDO-1 eksprese ettiği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

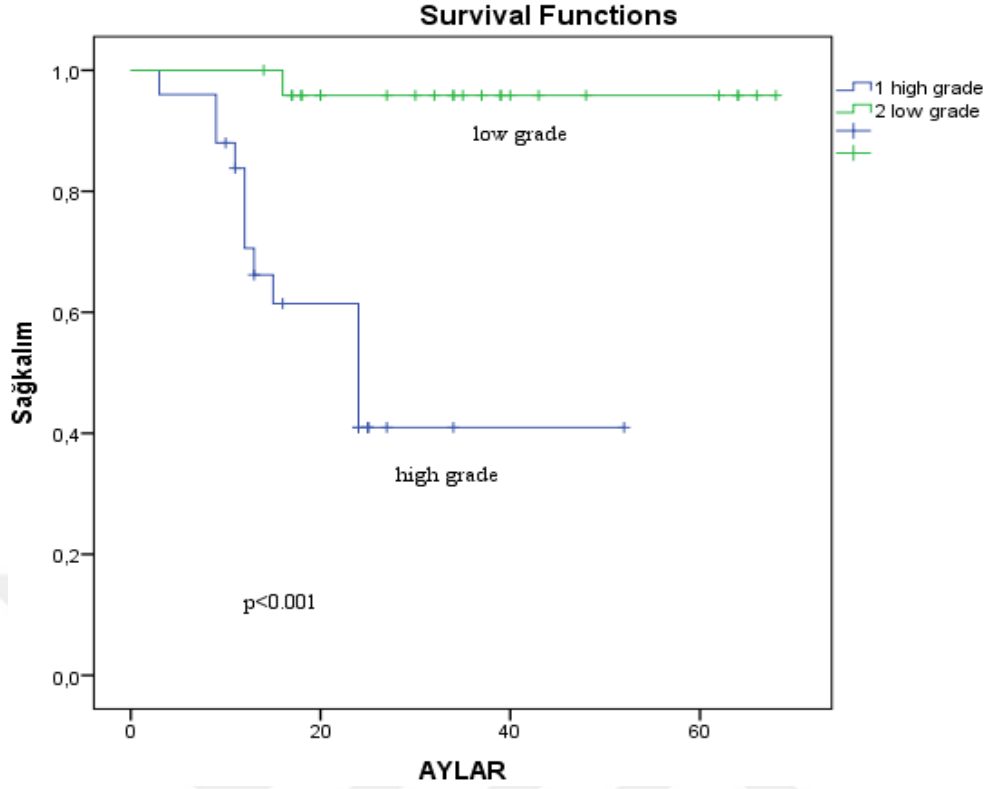
Tablo 9. Histopatolojik Belirteçler ile IDO-1 Ekspresyon Oranları Arasındaki İlişki

		IDO-1*	P değeri
Ki 67 eksp.derecesi	Low (L)	0.50 (0.20-1.80)	0.001
	High (H)	1.10 (0.20-1.80)	0.001
Nekroz durumu	Var	1.17 (0.30-1.80)	0.001
	Yok	0.34 (0.20-0.60)	0.001

*Low (L) ki-67 < % 32, High (H) ki-67 ≥ % 32

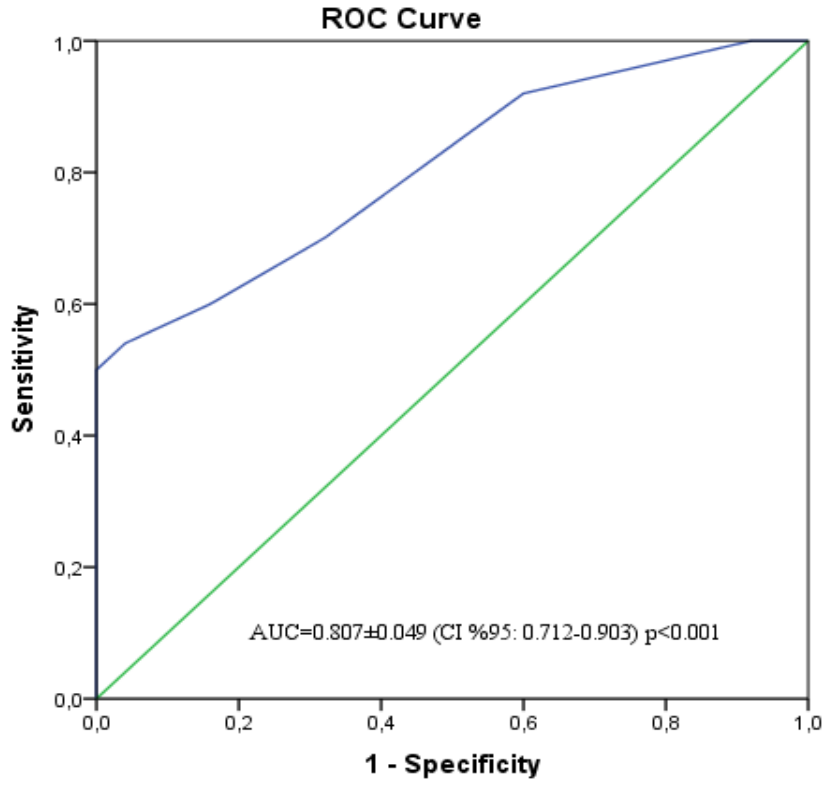
3.3. Sağkalım Analizleri

Olguların ortalama takip süresi 27.60 ± 16.56 aydı. Takip sürecinde genel sağkalım 32.56 ± 16.64 aydı. OS düşük grade olanlarda 36.92 ± 17.30 ay, yüksek grade olgularda 23.83 ± 11.46 ay ile aralarında istatistiksel anlamlılık vardı ($p < 0.001$) (Şekil 9).



Şekil 9. Kaplan Meier Analiziyle Olguların Gradelerine Göre Sağkalım Grafiği

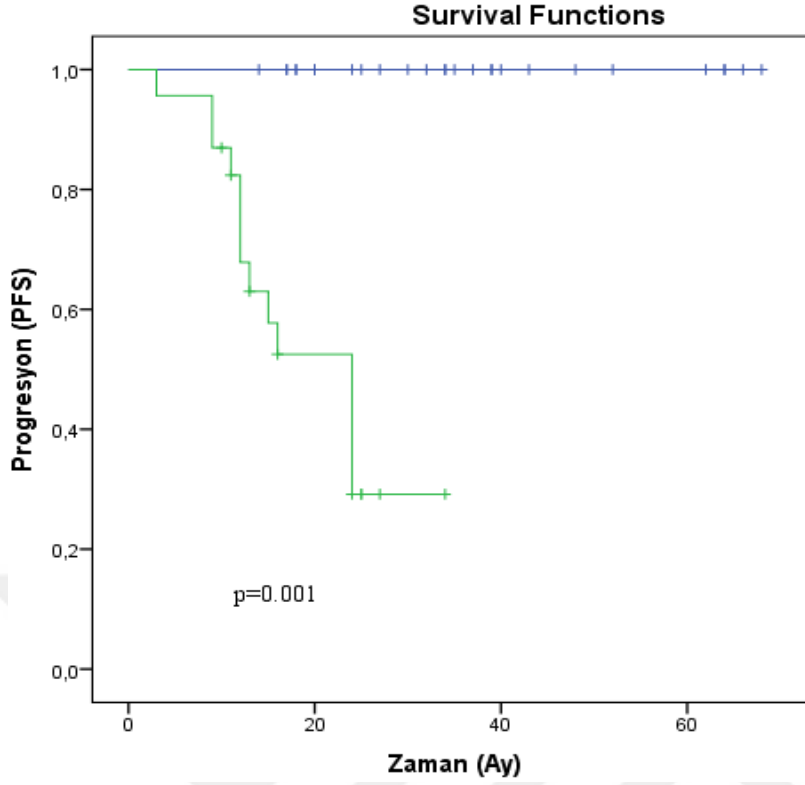
İndolamin 2, 3- dioksijenaz-1'in glial tümörlü hastalarda bir tümör belirteci olarak değeri ROC (Receiver Operation Caharacteristics) eğrisi ile test edildi. IDO-1 için AUC (eğrinin altındaki alan) = 0.807 ± 0.049 (CI % 95: 0.712-0.903) (**p < 0.001**) olarak hesaplandı ve 0.35 IDO-1 değeri prognoz açısından eşik değer olarak alındı (Sensitivitenin % 70 ve spesifitenin % 68 olduğu değer) (Şekil 10). Cut – off değeri; < 0.35 IDO-1 düşük (low) düzeyli (L-IDO-1), ≥ 0.35 IDO-1 yüksek (high) düzeyli (H-IDO-1) olarak tanımlandı.



Şekil 10. İndolamin 2,3-Dioksijenaz-1'in Cut-off Değerinin ROC Eğrisi Grafiği

IDO-1 Düzeylerinin Progression Free Survival (PFS) Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

İndolamin 2,3-dioksijenaz-1 düzeylerinin hastalık takibinde PFS üzerine etkisi Kaplan Meier yöntemiyle incelendiğinde; hem L-IDO-1 olan grupta hem de H-IDO-1 olan gruptaki hastalarda nüks görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 11).



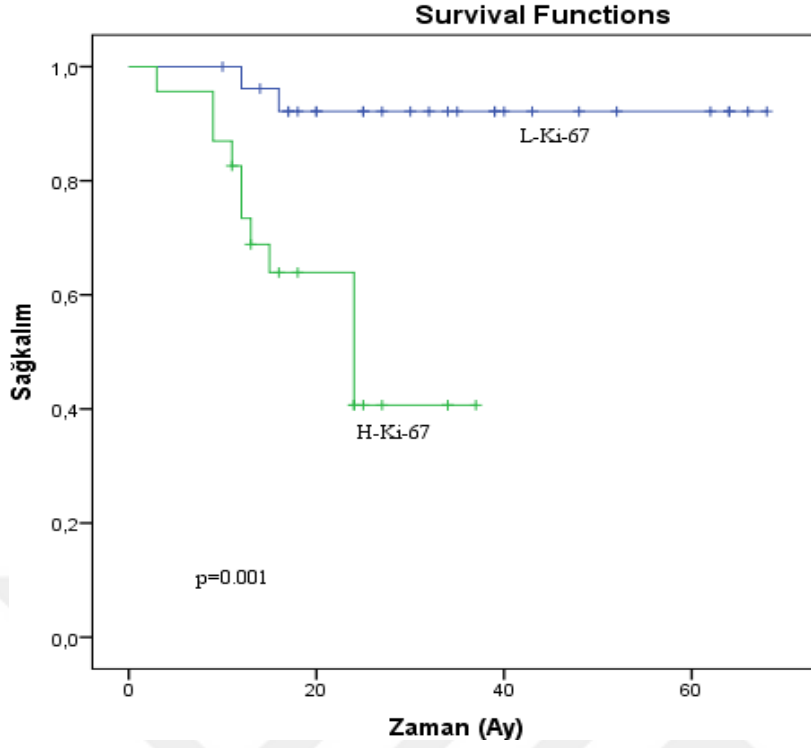
Şekil 11. Kaplan Meier Yöntemiyle IDO-1 Düzeylerine Göre PFS Grafiği

Yüksek IDO-1 düzeyleri olan olguların progresyonsuz sağkalım süreleri ortalama 32.48 ± 4.1 ay olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p= 0.001**).

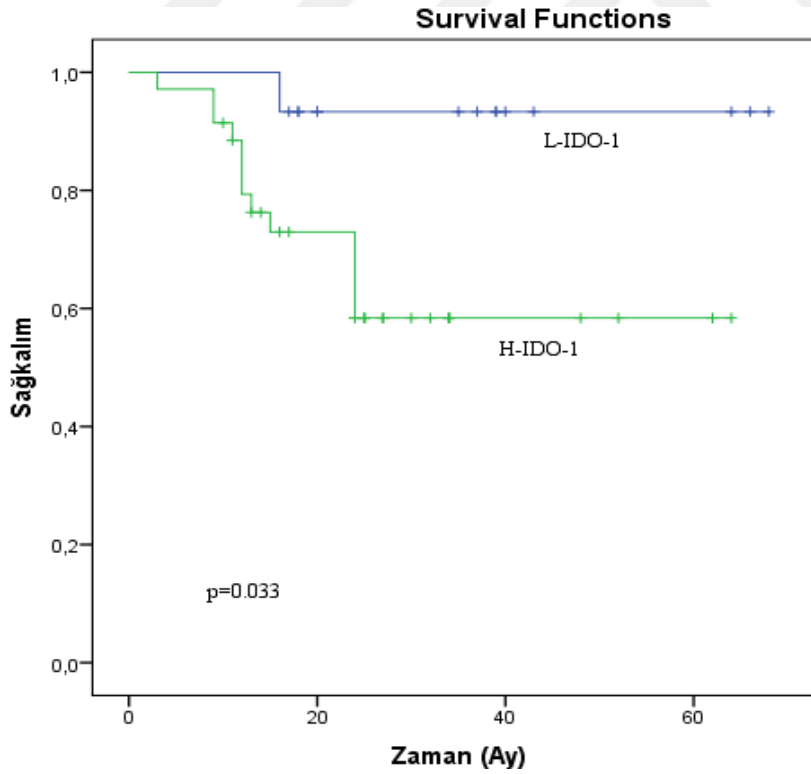
Takip edilen olgular, < 65 yaş ve ≥ 65 yaş şeklinde gruplandırıldığında; < 65 yaş olguların OS'si (55.72 ± 3.82) ay, ≥ 65 yaşındakilerin OS'si (35.19 ± 7.44) ay ile istatistiksel anlamlılık içerisinde < 65 yaş olguların daha uzun OS'lerinin olduğu tespit edildi (**p= 0.034**).

Olguların gradelerine göre OS'lerine bakıldığında; yüksek grade glial tümörlerin OS'si 30.38 ± 4.0 ay iken, düşük grade glial tümörlerin OS'si 65.83 ± 2.12 ay idi. Düşük grade tümörlerin daha uzun OS'leri tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p< 0.001**).

Takip edilen olguların Ki-67 düzeyleri ile OS'leri değerlendirildiğinde; L-Ki-67 grubunun OS'si (63.59 ± 2.99) ay iken, H-Ki-67 grubunun OS'si (25.05 ± 2.50) ay idi. İstatistiksel anlamlılık içerisinde değerlendirildiğinde L-Ki-67 olguların daha uzun OS'leri olduğu tespit edildi (**p= 0.001**) (Şekil 12).



Şekil 12. Kaplan Meier Analizinde; Ki-67 Düzeylerine Göre Ortalama Sağkalım Grafiği



Şekil 13. Kaplan Meier Analizinde; IDO-1 Düzeylerine Göre Ortalama Sağkalım Grafiği

Yüksek IDO-1 olan olguların OS'si (43.74 ± 4.36) ay iken (CI % 95: 35.218-52.330), L-IDO-1 olguların OS'si (64.53 ± 3.34) ay idi (CI % 95: 57.969-71.098). İstatistiksel anlamlılık içerisinde değerlendirildiğinde L-IDO-1 olguların daha uzun OS'leri olduğu tespit edildi (**p= 0.033**) (Şekil 13).

Tek değişkenli analizle sağkalımı etkileyen faktörler incelendiğinde; tümörün derecesi, yaşa göre 65 yaş altı/üstü, progresyon varlığı/yokluğu, Ki-67 düzeyi, performans yüksekliği/düşüklüğü ve IDO-1 düzeyi yüksekliği/düşüklüğünün sağkalımı etkilediği istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Tek ve Çok Değişkenli Analizlere Göre Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Değişken	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	p	HR	%95 CI	p	HR	%95 CI
ECOG(İyi/kötü)	< 0.001	10.095	3.384-30.117	0.001	65.833	5.018-863.654
Progresyon(+/-)	<0.001	4.648	1.454-14.856	0.008	0.052	0.006-0.462
IDO-1 (L/H)	0.033	6.542	0.854-50.090	0.035	50.250	1.318-1915.88
Yaş (<65 ≥)	0.340	2.915	1.010-8.414	0.408	1.904	0.414-8.750
Ki-67 (L /H)	0.001	8.948	1.999-40.043	0.172	0.163	0.012-2.197
Bevacizumab (+/-)				0.013	16.567	1.806-152.005
Tümör (<4cm≥)				0.826	1.208	0.224-6.515
Grade (H/L)	<0.001	0.057	0.007-0.435			

HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval, ECOG (Performans): İyi (0,1,2), Kötü(3,4)

Olgulara çok değişkenli (Cox Regresyon) analizle bakıldığında; performans durumu, progresyon durumu, IDO-1 düzeyi ve ikinci seri KT alıp almamasının sağkalımı etkileyen prognostik faktör olduğu bulundu. Hastaların yaşı, tümör çapı ve Ki-67 düzeylerinin sağkalımı etkilemediği bulundu (Tablo 10).

Bu çalışmada glial tümör olgularının performans düzeyi, progresyon olup olmadığı ve IDO-1 düzeyi bağımsız prognostik risk faktörü olarak sağkalıma etki etmektedir.

4. TARTIŞMA

Gliomalar, MSS'ni etkileyen en yaygın primer tümörlerdir. Gliomalar tüm primer beyin tümörlerinin yaklaşık % 30'unu ve tüm malign olanların % 80'ini oluşturur ve primer beyin tümörlerinden ölümlerin çoğundan sorumludur (1). Bu heterojen gruptaki tümörlerin nöroglial kök veya progenitör hücrelerden kaynaklandığı düşünülür. Erişkinlerde gelişen gliomalar beyin parankimini infiltre ettiğinden dolayı “diffüz” olarak adlandırılmakta ve histopatolojik özellikleri ile klinik prezantasyonlarına göre difüz gliomalar, astrositomalar, oligodendrogliomalar ve oligoastrositomalar olarak sınıflandırılmaktadırlar. Malign gliomalar hızlı büyüme, komşu beyin dokusuna invazyon, neovaskülarizasyon ve geniş nekroz alanları ile karakterizedir (46). Cerrahi, RT ve KT ile tedavilerine rağmen hastaların ortalama yaşam süreleri 1 yıl kadardır. GBM'lerin kötü prognoz ve kısa surveyleri nedeniyle, çalışmalar bu malign tümöre etkili olabilecek yeni tedavi yöntemleri üzerindedir. GBM'lere etkili yeni tedavi araştırmaları için, gliomların patogenezinin ve progresyonunun daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Çalışmalar, glioma progresyonunun moleküler tarafının araştırılması ve immünoterapi gibi yeni tedavi yaklaşımları üzerinde yoğunlaşmıştır. Yaklaşık 70 yıl önce Scherer, gliomaların diffüz infiltratif davranışını tanımlamıştır (100). Glioma tümör hücrelerinin tümör mikroçevresinden komşu beyin parankimine doğru invazyon yeteneği vardır. Glioma hücrelerinin invazyonunda; tümör hücreleri, komşu beyin parankimi hücrelerinin ekstraselüler matriks komponentlerine tutunarak infiltre olur.

Araştırmamızda yer alan hücrelerden eksprese edilen, immünmodülatör etkileri olan IDO-1 (indoleamine 2, 3-dioksijenaz-1) enziminin tümör hücrelerindeki etkileri ve ekspresyonu incelendi. IDO-1, triptofan (Trp) katabolizmasının ilk ve hız sınırlayıcı adımını katalize eden hem (Fe^{2+}) grubu sitozolik bir enzimdir.

İndolamin 2, 3- dioksijenaz-1'in immüno-koruyucu rolü, hücre içi patojenlerin çoğalmasını ve yayılmasını önleyen triptofan (Trp) metabolitlerinin (L-Kin, L-hidroksinkinurenin, 3-hidroksiantranilik asit, kinolinik asit, pikolinik asit) doğrudan anti-patojen etkisi ile desteklenmiştir. Yeni çalışmalar, efektör T hücrelerinin proliferasyonunu güçlü bir şekilde inhibe eden IFN-y stimülasyonu üzerine yüksek seviyelerde IDO-1 üreten doku makrofajlarını tanımlamıştır. Trp metabolitlerinin birikmesi, düzenleyici T hücrelerinin (Treg) farklılaşmasını

engelleyerek ve efektör T hücrelerinin apoptozuna sebep olarak immünosüpresyona neden olduğu gösterilmiştir. Trp metabolitleri, lenfositler için toksiktir, düzenleyici T hücrelerinin farklılaşmasını indükler, CD4+ T hücrelerinin baskılanmasına yardımcı olur ve düzenleyici T hücrelerinin etkisini artırır, monositlerin ve lenfositlerin bağışıklık fonksiyonlarını modüle eder, efektör T hücrelerinin apoptozunu indükler ve düzenleyici T hücrelerinin proliferasyonunu teşvik eder (95). Trp metabolitleri, kanser hücrelerinin hücre döngüsünü uyarır ve KT ajanlara karşı çoklu ilaç direncinin kazanılmasına katkıda bulunur. Efektör T hücresi proliferasyonunu inhibe eder. IDO-1 kaynaklı immünsüpresyon mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır; bununla birlikte, artmış IDO-1 ve Kyn seviyelerinin, doğal öldürücü (NK) hücre fonksiyonunu inhibe ettiği, efektör T hücrelerinin aktivasyonunu önlediği gösterilmiştir. Bu da antitümör T hücrelerinin işlevini daha da baskılamaktadır. Bu mekanizmalar topluca tümör büyümesini destekleyen bir immünsüpresif tümör mikroçevresi oluşturur. Bu da kanser tedavisi için immünmodülatör stratejilerin geliştirilmesi ve monoklonal antikor tedavilerinin geliştirilmesine yol açmıştır.

Uyttenhove ve ark.'nın (12) çeşitli primer insan tümörlerinde IDO-1 ekspresyonunu, tümör hücrelerine olan lokal immün cevap olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmada P815 fare tümör modeli kullanılmış, P815 tümör hücresine IDO-1 transfekte edilmiş ve bu tümör hücrelerinin bağışıklığa dirençli hale geldiği görülmüştür. P815 antijenlerine karşı bağışıklanmış farelerde direnç kısmi gelişmiş ve bu farelere IDO inhibitörleri ile tedavi edilip direnç tersine çevrilmiştir.

Bu çalışmamızda yüksek IDO-1 eksprese eden glial tümörlerde, düşük IDO-1 (L-IDO-1) eksprese eden glial tümörlere kıyasla standart kemoradyoterapi ve KT aldıktan kısa bir zaman sonra progresyon görülmüştür. Uyttenhove ve ark.'nın (12) çalışmasına paralel olarak progresyon görülen glial tümörlerde IDO-1 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Okamoto ve ark. (98) insan over karsinomu hücrelerinde IDO-1 ekspresyonunu göstermişlerdir. Yapılan çalışmada tümör hücreleri tarafından IDO-1 eksprese edilmesinin daha kötü klinik sonuç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Mevcut çalışmamızda Okamoto ve ark.'nın (98) çalışmalarına benzer şekilde yüksek dereceli glial tümörlerde IDO-1 ekspresyon yüksekliği istatistiksel olarak

anlamli bulundu. Düşük dereceli glial tümörlerde ve normal beyin dokusunda IDO-1 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Brandacher ve ark.'nın (101) kolon kanseri hastaları üzerinde yaptığı çalışmada kolon hücrelerinde yüksek miktarda IDO-1 ekprese edildiği, CD8 T hücrelerinin daha az bulunduğu ve regülatör T hücrelerin (Treg) yüksek miktarda bulunduğu kanıtlanmıştır. Ogawa ve ark. (102) kolon kanseri hücrelerinde IDO-1'in olası rolünü araştırmak için iki IDO-1 inhibitörü olan 1-MT (1-metil triptofan) ve Epacadostat (INCB024360) kullanmışlardır. 1-MT kullanılan sıçanlarda tümör hücre döngüsünü bloke edip, apoptozisi indüklediği ve kolonik preneoplastik lezyonları baskıladığı saptanmıştır. IDO-1 aktivitesini hedefleyen IDO-1 inhibitörleri, gelecekte kolorektal kanser tedavisinde önemli bir stratejik hedef olarak kullanılabilir.

Holmgaard ve ark. (96) çalışmasında melanom tümör hücresinde eksprese edilen IDO-1'in, melanom hücresinde tümör-reaktif T hücrelerinin infiltrasyonunu bastırdığını göstererek ve bu melanom tümör hücresini immunmodülatör olan anti CTLA-4 immünoterapi ile tedavi etmişlerdir. Yine Spranger ve ark. (103) ikili immunmodülatör ajanlarla (IDO-1 inh + a-PD-L1), (IDO-1 inh + anti CTLA-4) tedavi sonrasında tümör mikroçevresinde IL-2 ve CD8+ T hücrelerinin çoğaldığını göstermişlerdir. Böylece tümör mikroçevresinde daha etkin, fonksiyonel T hücrelerine erişilmiş olduğu gösterilmiştir.

Soliman ve ark.'nın (104) çalışmasında daha ileri evrelere kıyasla erken evre meme kanserinde, tümör çapı küçük olan, lenf nodu negatif ve ER + olan meme kanserlerinde IDO-1 ekspresyonunun daha yüksek olduğu bulunmuştur. IDO-1 ekspresyonunun başlangıç TNM evresi, histolojik derece, lenf nodu metastazı ile ters orantılı olduğu ve OS ile doğru orantılı olduğu bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Mevcut çalışmamızda glial tümörlerde IDO-1 ekspresyonuna bakılmıştır. Soliman ve ark.'nın (104) çalışmasının tam tersi veriler elde edilmiştir. Yüksek dereceli glial tümörlerin düşük dereceli glial tümörlere kıyasla daha yüksek ve anlamlı IDO-1 eksprese ettiği, aynı zamanda H-IDO-1 ekspresyonu ile OS'nin daha kısa olduğu görülmüştür.

Yapılan literatür çalışmalarında küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (NSCLC) pembrolizumab etkinliği %10 iken, epacadostat (IDO-1'in güçlü ve seçici

bir oral inhibitörü) + pembrolizumab ile edinilen etkinlik % 35 bulunmuştur (105-107).

İndolamin 2, 3- dioksijenaz- 1 ekspresyonu ile anjiyogenez arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Li ve ark. (108) IDO-1 ekspresyonunun fibroblastlar ve vasküler endotel hücreler aracılığıyla anjiogenezi uyardığını göstermişlerdir. Nonaka ve ark. (109) in vivo ve in vitro olarak IDO-1 eksprese eden tümör hücresi ile normal tümör hücresini kıyaslamış, IDO-1 eksprese eden tümör hücrelerinde daha fazla yeni damar oluşumunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Opitz ve ark.'nın (110) 2011 yılında yaptığı çalışmada, beyin tümörlerinde yüksek IDO-1 ekspresyonu ile genel sağkalım arasında ilişki olduğu bulunmuş ve yüksek IDO-1 seviyelerinin sağkalımı azalttığını göstermişlerdir.

Banzola ve ark. (111) prostat kanseri olgularında idrarda IDO-1 ekspresyon düzeyleri ile PSA serum seviyeleri ve Gleason skorları arasında pozitif korelasyon olup, rekürrensiz sağkalım ile ters orantılı olduğunu bulmuşlardır.

Çalışmamızda Banzola ve ark. (111) çalışmasına benzer H-IDO-1 seviyeleri ile sağkalımın ters orantılı olduğu istatistiksel anlamlılık içerisinde bulunmuştur. Yine benzer şekilde IDO-1 seviyesi ile PFS arasında ters orantı olduğu istatistiksel anlamlılık içerisinde bulunmuştur.

Yine yayınlanmış bazı çalışmalarda kolorektal kanserlerde, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, serviks kanseri ve over kanseri gibi solid tümörü olan hastalarda, yüksek IDO-1 ekspresyonunun kötü prognoz ve daha kısa OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (98, 112-115).

Jaquemiere ve ark.'nın (116) meme kanseri hastalarında yaptığı çalışmada H-IDO-1 seviyeleri olan hastalarda daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuş ve yüksek IDO-1 ekspresyonu olan hastaların prognozlarının daha kötü olduğunu göstermişlerdir.

Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da H-IDO-1 seviyelerinin hem sağkalımla ilişkili olduğu, hem de H-IDO-1 seviyelerine sahip olan hasta gruplarının prognozlarının kötü olduğu ve daha kısa sürede progresyon geliştiği görülmüştür.

Ishio ve ark. (117) renal hücreli karsinomda, Riesenberber ve ark. (118) hepatoselüler karsinom hastaları ile yapılan çalışmalarında, H-IDO-1 seviyesindeki hasta gruplarının daha uzun rekürrensiz sağkalım oranları olduğu gösterilmiştir.

Yaptığımız çalışmada ise Ishio ve ark. (117) ile Riesenberber ve ark. (118) çalışmalarının tam tersi bulgular elde edilmiştir. Genel olarak yapılan çalışmaların çoğunda, H-IDO-1 ekspresyon seviyeleri ile daha kısa sağkalım oranları gözlemlenmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda fare kolon epitel hücrelerinde IDO-1'in genetik delesyonunda; bu farelerin kolon epitel hücrelerinde daha az tümör hücresi bulunmuş olup, kolon epitel hücrelerinde yüksek apoptozis ve tümör proliferasyonunun önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Bu da IDO-1 inhibisyonunun araştırılmasının değerini vurgulayıp etki mekanizması hakkında fikir vermektedir (119). IDO-1 inhibitörleri, IDO-1'e bağlı immünosupresyonu azaltmak, tümör süveyansı ve gelişmiş antitümör bağışıklığı sürdürmek amacıyla solid tümörlerin tedavisinde immunmodülatör ajan olarak araştırılmaktadır (120).

Curti ve ark. (121), farelere intrasplenik IDO-1 + AML hücrelerini enjekte ettiklerinde, kemik iliğinde Treg hücrelerinin ve AML hücre yüzeyinde CD4⁺ CD25⁺ T hücrelerinin arttığını göstermişlerdir. IDO-1 eksprese eden AML hücrelerini IDO-1 inhibitörü ile tedavi ettiklerinde AML hücre yüzeyindeki CD4⁺ CD25⁺ T hücrelerinin CD4⁺ CD25⁻ T hücrelerine döndüklerini göstermişlerdir.

Literatürdeki çalışmalarda küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve meme kanseri olgularında H-Ki-67 düzeylerinin rekürrensiz sağkalım ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (122, 123). Çalışmamızda Ki-67 ekspresyon düzeyi ile IDO-1 ekspresyonu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde H-Ki-67 düzeyleri ile OS arasında ters orantı olduğu bulunmuştur. Yüksek grade glial tümörlerde, yüksek IDO-1 ekspresyonu düzeyleri ile yüksek Ki-67 ekspresyon düzeyleri olduğu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Mevcut çalışmamızda glial tümörlerin IDO-1'i eksprese ettiği gözlemlenmiştir. Yüksek dereceli glial tümörlerin düşük dereceli glial tümörlere kıyasla daha anlamlı ve yüksek düzeyde IDO-1 ekprese ettiği gözlemlenmiştir. Yüksek IDO-1 düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve yüksek IDO-1

düzeyleri olan glial tümörlerin OS'lerinin daha kısa olduğu bulunmuştur. Progresyon gelişen olgularda H-IDO-1 seviyeleri tespit edilmiştir.

Çalışmamızda IDO-1'in glial tümörlerde kötü bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. Literatürde IDO-1 ile ilgili prognostik belirteç olduğunu gösteren (98, 112-116, 120) birçok yayın olduğu gibi prognostik önemi olmadığını destekleyen yayınlar da vardır (117, 118). Mevcut çalışmada IDO-1 molekülüne tümör dokusunda sadece İHK yöntemi ile bakıldı. Mevcut çalışmada IDO-1 sadece dokuda bakıldı ve küçük hasta grupları üzerinde çalışılmıştır. Çalışmanın daha objektif olabilmesi için IDO-1'in doku dışında kan, BOS, idrar gibi farklı vücut sıvılarında da bakılması ve daha büyük hasta gruplarında çalışma yapılması gerekmektedir. Yine çalışmada değerlendirmeyi tek patoloğun yapması da objektif bir sonuçtan uzaklaştırabilir. Literatürde bu konularda immünohistokimyasal boyama yönteminin tek, standart bir uygulama şeklinin olmaması (fiksasyon, işleme ve antijen elde etme gibi), kullanılan primer antikorların değişken duyarlılık ve özgüllükte olması, immünohistokimyasal boyama için farklı immünohistokimyasal boyama yöntemlerin kullanılması farklı ve tartışmalı sonuçlara sebep olmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada immünohistokimyasal olarak H-IDO-1 ekspresyonlarının yüksek grade glial tümör olgularında OS ve progresyonu öngörmede bağımsız prognostik bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır. Hedef tedavilerin ön planda olduğu günümüzde, IDO-1'i hedef alan tedaviler GBM tedavisinde önemli bir yer alabilir.

5. KAYNAKLAR

1. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro Oncol* 2017; 19: 1–88.
2. Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival. *Journal of Neurosurgery* 2012; 117: 1032–1038.
3. Barani IJ, Larson DA. Radiation therapy of glioblastoma. *Cancer Treatment and Research* 2015; 163: 49–73.
4. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science* 2008; 321(5897): 1807-1812.
5. Zhang H, Gao S. Temozolomide/PLGA microparticles and antitumor activity against glioma C6 cancer cells in vitro. *Int J Pharm* 2007; 329(1–2): 122–128.
6. Laws ER, Parney IF, Huang W. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003; 99: 467–473.
7. Yamaguchi S, Kobayashi H, Terasaka S. The impact of extent of resection and histological subtype on the outcome of adult patients with high-grade gliomas. *Jpn Clin Oncol* 2012; 42: 270–277.
8. Zou JP, Morford LA, Chougnet C. Human glioma-induced immunosuppression involves soluble factor(s) that alters monocyte cytokine profile and surface markers. *J Immunol* 1999; 162: 4882–4892.

9. Chamberlain MC, Johnston SK. Salvage therapy with single agent bevacizumab for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2010; 96: 259–269.
10. Hoshi M, Ito H, Fujigaki H. Indoleamine 2,3-dioxygenase is highly expressed in human adult T-cell leukemia/lymphoma and chemotherapy changes tryptophan catabolism in serum and reduced activity. *Leuk Res* 2009; 33(1): 39-45.
11. Muller AJ, DuHadaway JB, Donover PS, Sutanto-Ward E, Prendergast GC. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nat Med* 2005; 11(3): 312-319.
12. Uyttenhove C, Pilotte L, Theate I. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 2003; 9(10): 1269-1274.
13. Miyazaki T, Moritake K, Yamada K. Indoleamine 2,3-dioxygenase as a new target for malignant glioma therapy: laboratory investigation. *J Neurosurg* 2009; 111(2): 230-237.
14. Avril T, Saikali S, Vauleon E. Distinct effects of human glioblastoma immunoregulatory molecules programmed cell death ligand-1 (PDL-1) and indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) on tumour-specific T cell functions. *J Neuroimmunol* 2010; 225(1-2): 22-33.
15. Batista CE, Juhasz C, Muzik O. Imaging correlates of differential expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human brain tumors. *Mol Imaging Biol* 2009; 11(6): 460-466.
16. Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 2008; 455(7216): 1061–1068.

17. Riemenschneider MJ, Jeuken JWM, Wesseling P, Reifenberger G. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta Neuropathologica* 2010; 120: 567-584.
18. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010; 17(1): 98–110.
19. Korshunov A, Meyer J, Capper D. Combined molecular analysis of BRAF and IDH1 distinguishes pilocytic astrocytoma from diffuse astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 401–405.
20. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 2008; 109(1): 93–108.
21. Gousias K, Markou M, Voulgaris S. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in northwest Greece and study of potential predisposing factors, 2005–2007. *Neuroepidemiology* 2009; 33(2): 89–95.
22. Dubrow R, Darefsky AS. Demographic variation in incidence of adult glioma by subtype, United States, 1992–2007. *BMC Cancer* 2011; 11(325): 1471-2407.
23. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2): 800–804.
24. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 2008; 113: 1953–1968.
25. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014; 13(8): 834–843.

26. Wrensch M, Lee M, Miike R. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol* 1997; 145(7): 93-581.
27. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumours. *Neurol Clin* 2007; 25: 867-890.
28. DeFelipe J. Sesquicentenary of the birthday of Santiago Ramón y Cajal, the father of modern neuroscience. *Trends Neurosci* 2002; 25: 481-484.
29. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD. WHO classification of Tumours of the central nervous system (revised 4th edition). World Health Organization: Lyon, 2016; 131(6); 803-820
30. Huse JT, Diamond EL, Wang L, Rosenblum MK. Mixed glioma with molecular features of composite oligodendroglioma and astrocytoma: a true oligoastrocytoma. *Acta Neuropathol* 2015; 129: 151–153.
31. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol* 2013; 14: 9-370.
32. Akyerli CB, Yuksel S, Can O, Erson-Omay EZ, Oktay Y, Cosgun E, et al. Use of telomerase promoter mutations to mark specific molecular subsets with reciprocal clinical behavior in IDH mutant and IDH wild-type diffuse gliomas. *J Neurosurg* 2018; 128(4): 1102-1114.
33. Ferris SP, Hofmann JW, Solomon DA, Perry A. Characterization of gliomas: from morphology to molecules. *Virchows Arch* 2017; 471: 69-257.
34. Forsyth PA, Shaw EG, Scheithauer BW. Supratentorial pilocytic astrocytomas clinicopathologic, prognostic, and flow cytometric study of 51 patients. *Cancer* 1993; 72: 42-1335.

35. Weller M, van den Bent M, Tonn JC. European Association for Neuro-Oncology guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Rev Lancet Oncol* 2017; 18: 29-315.
36. Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrnes KS. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol* 2017; 28: 48-1942.
37. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillemin R, Laffaire J, et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology* 2010; 75: 6-1560.
38. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ. Validation of extent of resection Prognostic Factors for Adults with Low- Grade Glioma: a Report Utilizing Intergroup. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 24-218.
39. Sepúlveda-Sánchez J, Langa JM, Arráez M, Fuster J, Laín AH, Reynés G, et al. SEOM clinical guideline of diagnosis and management of low-grade glioma. *Clinical and Translational Oncology* 2018; 20(1): 3-15.
40. Neill SG, Fisher KE. Molecular diagnostics in neurooncology, *Curr. Probl. Cancer* 2014; 38: 175–179.
41. Weiler M, Wick W. Molecular predictors of outcome in low-grade glioma. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 73-767.
42. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 74-469.
43. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group* 1994; 12(10): 21-2013.

44. Bent VD, Martin J. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol* 2010; 120(3): 297–304.
45. Wick W, Roth P, Hartmann C. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase 3 trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol* 2016; 18: 37-1529.
46. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97–109.
47. Prados MD, Gutin PH, Phillips TL. Highly anaplastic astrocytoma: a review of 357 patients treated between 1977 and 1989. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 3–8.
48. Mechtler L. Neuroimaging in neuro-oncology. *Neurol Clin* 2009; 27(1): 171–201.
49. Watanabe K, Sato K, Biernat W. Incidence and timing of p53 mutations during astrocytoma progression in patients with multiple biopsies. *Clin Cancer Res* 1997; 3(4): 523–530.
50. Van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin Cancer Res* 2010; 16(5): 1597–1604.
51. Wick W, Hartmann C, Engel C. NOA-04 randomized Phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5874–5880.
52. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncology* 2017; 19: 1-88.

53. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015; 372: 2481–2498.
54. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettegowda C, Agrawal N, Diaz LA, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 6021–6026.
55. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N Engl J Med* 2015; 372: 2499–2508.
56. Suzuki H, Aoki K, Chiba K. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet* 2015; 47: 458–468.
57. Engelhard HH, Villano JL, Porter KR, Stewart AK, Barua M, Barker FG, et al. Clinical presentation, histology, and treatment in 430 patients with primary tumors of the spinal cord, spinal meninges, or cauda equina. *J Neurosurg Spine* 2010; 13: 67-77.
58. Parker M, Mohankumar KM, Punchihewa C. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF- κ B signalling in ependymoma. *Nature* 2014; 506(7489): 451–455.
59. Pajtler KW, Mack SC, Ramaswamy V. The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants. *Acta Neuropathol* 2017; 133: 5–12.
60. Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, Baehring J. National Comprehensive Cancer Network. Central nervous system cancers 2017; 15(11): 1331-1345.
61. Messahel B, Ashley S, Saran F, Ellison D, Ironside J, Phipps K, et al. Relapsed intracranial ependymoma in children in the UK: patterns of relapse, survival and therapeutic outcome. *Eur J Cancer* 2009; 45(10): 1815–1823.

62. Byer L, Kline CN, Coleman C, Allen IE, Whitaker E. A systematic review and meta-analysis of outcomes in pediatric, recurrent ependymoma. *J Neurooncol* 2019; 144(3): 445–452.
63. Nakada M, Kita D, Watanabe T. Aberrant signaling pathways in glioma. *Cancers* 2011; 3: 3242–3243.
64. Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacology and Therapeutics* 2015; 152: 63–82.
65. DeWitt JC, Mock A, Louis DN. The 2016 WHO classification of central nervous system tumors: what neurologists need to know. *Curr Opin Neurol* 2017; 30: 643–649.
66. Choi D, Montermini L, Kim DK, Meehan B, Roth FP, Rak J. The Impact of Oncogenic EGFRvIII on the Proteome of Extracellular Vesicles Released from Glioblastoma Cells. *Mol Cell Proteomics* 2018; 17: 1948–1964.
67. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, et al. Malignant astrocytic glioma: Genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev* 2007; 21: 2683–2710.
68. Ohka F, Natsume A, Wakabayashi T. Current trends in targeted therapies for glioblastoma multiforme. *Neurol Res Int* 2012; 2012: 425-878.
69. Iacob G, Dinca EB. Current data and strategy in glioblastoma multiforme. *J Med Life* 2009; 2(4): 93-386.
70. Scott J, Tsai YY, Chinnaiyan P, Yu H-HM. Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(1): 10-206.
71. Reardon DA, Wen PY. Therapeutic advances in the treatment of glioblastoma: rationale and potential role of targeted agents. *Oncologist* 2006; 11(2): 64-152.

72. LaPorte DC, Koshland DE Jr. Phosphorylation of isocitrate dehydrogenase as a demonstration of enhanced sensitivity in covalent regulation. *Nature* 1983; 305: 90-286.
73. Reitman ZJ, Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 41-932.
74. 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: 20-803.
75. Wirsching HG, Weller M. The role of molecular diagnostics in the management of patients with gliomas. *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17: 51.
76. Cairncross G, Jenkins R. Gliomas with 1p/19q codeletion: a.k.a. oligodendroglioma. *Cancer J* 2008; 14: 352-357.
77. Kelly JJ, Blough MD, Stechishin OD, Chan JA, Beauchamp D, Perizzolo M, et al. Oligodendroglioma cell lines containing t(1;19)(q10;p10). *Neuro Oncol* 2010; 12: 745-755.
78. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1473–1479.
79. Nakagawachi T, Soejima H, Urano T. Silencing effect of CpG island hypermethylation and histone modifications on O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) gene expression in human cancer. *Oncogene* 2003; 22: 8835-8844.
80. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003.

81. Håvik AB, Brandal P, Honne H, Dahlback HS, Scheie D, Hektoen M, et al. MGMT promoter methylation in gliomas-assessment by pyrosequencing and quantitative methylation-specific PCR. *J Transl Med* 2012; 10: 36.
82. Gao K, Li G, Qu Y, Wang M, Cui B, Ji M, et al. TERT promoter mutations and long telomere length predict poor survival and radiotherapy resistance in gliomas. *Oncotarget* 2016; 7: 25-8712.
83. Sarkar C, Mukhopadhyay S, Sharma MC. P53 in brain tumors: basic science illuminates clinical oncology. *Indian J Hum Genet* 2002; 8: 9-52.
84. Ellison DW, Eberhart CG, Pietsch T, Pfister S (editors). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed Revised International Agency for Research Centre 2016; 93-184.
85. Hawkins C, Ellison DW, Sturm D (editors). Diffuse midline glioma, H3 K27M mutant WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed Revised International Agency for Research Centre 2016; 9-57.
86. Park SH, Won J, Kim SI. Molecular testing of brain tumor. *J Pathol Transl Med* 2017; 51: 23-205.
87. Oda K, Matsuoka Y, Funahashi A, Kitano H. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling. *Mol Syst Biol* 2005; 1: 52-114.
88. Li L, Dutra A, Pak E. EGFRvIII expression and PTEN loss synergistically induce chromosomal instability and glial tumors. *Neuro-oncol* 2009; 11(1): 9-21.
89. Mukasa A, Wykosky J, Ligon KL, Chin L, Cavenee WK, Furnari F. Mutant EGFR is required for maintenance of glioma growth in vivo, and its ablation leads to escape from receptor dependence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(6): 2616-2621.

90. Libermann TA, Razon N, Bartal AD, Yarden Y, Schlessinger J, Soreq H. Expression of epidermal growth factor receptors in human brain tumors. *Cancer Res* 1984; 44(2): 753-760.
91. Bilir C, Sarisozen C. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO): only an enzyme or a checkpoint controller. *J Oncol Sci* 2017; 3: 6-52.
92. Burke F, Knowles RG, East N. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in the anti-tumour activity of human interferon-gamma in vivo. *Int J Cancer* 1995; 60: 115–122.
93. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* 1998; 281(5380): 3-1191.
94. Heng B, Lim CK, Lovejoy DB, Bessede A, Gluch L, Guillemin GJ. Understanding the role of the kynurenine pathway in human breast cancer immunobiology. *Oncotarget* 2016; 7: 20-6506.
95. Zaher SS, Germain C, Fu H, Larkin DFP, George AJT. 3-hydroxykynurenine suppresses CD4+ T-cell proliferation, induces T-regulatory-cell development, and prolongs corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 8-2640.
96. Holmgaard RB, Zamarin D, Li Y, Gasmi B, Munn DH, Allison JP, et al. Tumor-expressed IDO recruits and activates MDSCs in a treg-dependent manner. *Cell Rep* 2015; 13: 24-412.
97. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting: from immune surveillance to immune escape. *Immunology* 2007; 121: 1–17.
98. Okamoto A, Nikaido T, Ochiai K, Takakura S, Saito M, Aoki Y, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase serves as a marker of poor prognosis in gene expression profiles of serous ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 9-6030.

99. Hascitha J, Priya R, Jayavelu S, Dhandapani H, Selvaluxmy G, Sunder Singh S, et al. Analysis of kynurenine/tryptophan ratio and expression of IDO1 and 2 mRNA in tumour tissue of cervical cancer patients. *Clin Biochem* 2016; 49: 24-919.
100. Scherer HJ. Structural development in gliomas. *Am J Cancer* 1938; 34: 333-351.
101. Brandacher G, Perathoner A, Ladurner R. Prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumor-infiltrating T cells. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 51-1144.
102. Ogawa K, Hara T, Shimizu M. Suppression of azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in rats by 1-methyltryptophan, an inhibitor of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Cancer Sci* 2012; 103: 8-951.
103. Spranger S, Koblisch HK, Horton B, Seherle PA, Newton R, Gajewski TF, et al. Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1 or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8(+) T cells directly within the tumor microenvironment. *J Immunother Cancer* 2014; 2: 3.
104. Soliman H, Rawal B, Fulp J, Lee JH, Lopez A, Bui MM, et al. Analysis of indoleamine 2-3 dioxygenase (IDO1) expression in breast cancer tissue by immunohistochemistry. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62(5): 37-829.
105. Wei L, Zhu S, Li M, Li F, Wei F, Liu J, et al. High indoleamine 2,3-dioxygenase is correlated with microvessel density and worse prognosis in breast cancer. *Front Immunol* 2018; 9: 17-724.
106. Epacadostat shows value in two SCCHN trials. *Cancer Discov* 2017; 7(9).
107. Mitchell TC, Hamid O, Smith DC. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced solid tumors: phase 1 results from a multicenter, open-label phase 1/II trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(32): 3223-3230.

108. Li Y, Tredget EE, Ghaffari A, Lin X, Kilani RT, Ghahary A. Local expression of indoleamine 2,3-dioxygenase protects engraftment of xenogeneic skin substitute. *J Invest Dermatol* 2006; 126(1): 36-128.
109. Nonaka H, Saga Y, Fujiwara H, Akimoto H, Yamada A, Kagawa S, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through inhibition of natural killer cell function and angiogenesis promotion. *Int J Oncol* 2011; 38(1): 20-113.
110. Opitz CA, Litzénburger UM, Sahm F, Ott M, Tritschler I, Trump S, et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2011; 478: 197–203.
111. Banzola I, Mengus C, Wyler S, Hudolin T, Manzella G, Chiarugi A. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase induced by IFN- γ and TNF- α as potential biomarker of prostate cancer progression. *Front Immunol* 2018; 29(9): 1051.
112. Inaba T, Ino K, Kajiyama H, Shibata K, Yamamoto E, Kondo S, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase expression predicts impaired survival of invasive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 8-423.
113. Astigiano S, Morandi B, Costa R, Mastracci L, D'Agostino A, Ratto GB, et al. Eosinophil granulocytes account for indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated immune escape in human non-small cell lung cancer. *Neoplasia* 2005; 7: 6-390.
114. Gao YF, Peng RQ, Li J, Ding Y, Zhang X, Wu XJ, et al. The paradoxical patterns of expression of IDO-1 in colon cancer. *J Transl Med* 2009; 7: 8-71.
115. Takao M, Okamoto A, Nikaido T, Urashima M, Takakura S, Saito M, et al. Increased synthesis of indoleamine-2,3-dioxygenase protein is positively associated with impaired survival in patients with serous-type, but not with other types of, ovarian cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 9-1333.

116. Jacquemier J, Bertucci F, Finetti P. High expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in the tumour is associated with medullary features and favourable outcome in basal-like breast carcinoma. *Int J Cancer* 2012; 130(1): 96–104.
117. Ishio t, Goto s, Tahara k, Tone s, Kawano k, Kitano s. Immunoactivative role of indoleamine 2,3-dioxygenase in human hepatocellular carcinoma. *J gastroenterol hepatol* 2004; 19: 319–326.
118. Riesenbergr R, Weiler C, Spring O, Eder M, Buchner A, Popp T, et al. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in tumor endothelial cells correlates with long-term survival of patients with renal cell carcinoma. *Clin Canc Res* 2007; 13: 6993–7002.
119. The MPE Role of Tryptophan and Kynurenine Transport in the Catabolism of Tryptophan Through Indoleamine 2,3-Dioxygenase. Schwarcz R, Brown RR (editors). *Kynurenine and Serotonin Pathways Advances in Experimental Medicine and Biology*. Boston MA 1991; 6-161.
120. Nayak-Kapoor A, Hao Z, Sadek R. Phase Ia study of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor navoximod (GDC-0919) in patients with recurrent advanced solid tumors. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 61.
121. Curti A, Pandolfi S, Valzasina B. Modulation of tryptophan catabolism by human leukemic cells results in the conversion of CD25[–] into CD25⁺ T regulatory cells. *Blood* 2007; 109: 2871–2877.
122. Xu J, Liu P, Da J, Hao J, Peng W, Sun G, et al. Prognostic value of ki-67 in stage 1 non-small-cell lung cancer: A meta-analysis involving 1931 patients. *pathol res pract* 2019; 215(5): 855-860.
123. Kang YJ, Lee HB, Kim YG, Han J, Kim Y, Yoo TK, et al. Ki-67 expression is a significant prognostic factor only when progesterone receptor expression is low in estrogen receptor-positive and her2-negative early breast cancer. *J oncol* 2019; 28.

6. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılı Ağrı/Diyadin doğumluyum. İlkokulu 1. ve 2. sınıfı Sürmelikoç İlkokulu'nda, daha sonra Sarıhamzalı İlkokulu'nda okudum. Ortaokul eğitimimi Sarıhamzalı Ortaokulu'nda aldım. Adana Orhan Çobanoğlu Lisesi'nden mezun oldum. 2004-2010 yılları arasında Konya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde eğitimimi tamamladım. 2010-2016 yılları arasında Ağrı'da çalıştım. 2016 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım. Yabancı dilim İngilizcedir.

