



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**GLİOBLASTOMA HASTALARINDA
RADYOMİK ÖZELLİKLER VE
KLİNİK VERİLERİN ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ece ATAĞ

Antalya, 2025



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

GLİOBLASTOMA HASTALARINDA RADYOMİK ÖZELLİKLER VE KLİNİK VERİLERİN ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ece ATAK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Timur KOCA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Bu tez sürecinin her aşamasında bana rehberlik eden, bilgi ve deneyimiyle yol gösteren, değerli fikirleri ve teşvik edici tutumuyla bana ilham veren, sabrı, desteği ve akademik disiplini ile bu çalışmanın şekillenmesinde büyük rol oynayan danışmanım Sayın Doç. Dr. Timur Koca'ya en derin şükranlarımı sunarım.

Bana her zaman destek olan, bana sadece akademik anlamda değil, aynı zamanda kişisel gelişimimde de yol gösteren, yolumuza ışık tutan vizyonu ile bana cesaret veren Sayın Prof. Dr. Aylin Fidan Korcum'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Model oluşturma sürecinde derin öğrenme algoritmasının geliştirilmesine katkıda bulunan ve yol gösterici fikirleriyle çalışmama yön veren Sayın Prof. Dr. Gökhan Türeci'ye en içten teşekkürlerimi sunarım. Kendisiyle çalışmak benim için değerli bir deneyim olmuştur. Prof. Dr. İsmail Sarpüne'e, bu süreçteki değerli desteği ve rehberliği için içtenlikle teşekkür ederim.

Bilimsel bakış açımın genişlemesinde etkili olan Sayın Prof. Dr. Mine Genç Özay'a ve diğer öğretim üyelerime bilimsel yolculuğumda yanımda oldukları, değerli deneyimlerini ve bilgilerini benimle paylaştıkları için minnettarım.

Beraber çalıştığım, her zaman yanımda olan, birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım Yasemin Şengün Coşkun, Rahmi Atıl Aksoy'a, enerjileri ve varlıklarıyla bana destek olan başta Mehmet Kızılkaya, Umur Kağan Kahya ve Meltem Beydilli olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

En derin teşekkürlerimi, hayattaki en büyük dayanağım olan bana her zaman sevgiyle güç veren, sabırla yanımda olan ve motivasyonumu yüksek tutmamı sağlayan annem Özcan Atak'a ve bana hayatı doğru bir şekilde yönlendirecek cesareti aşılayan babam Mehmet Ali Atak'a sunarım.

Teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	v
Şekiller Dizini.....	vii
Çizelgeler Dizini.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	2
2.1. Patofizyoloji ve Tümör Biyolojisi.....	3
2.2. Moleküler ve Genetik Özellikler	4
2.3. Dünya Sağlık Örgütü Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması.....	6
2.4. Klinik Bulgular.....	8
2.5. Görüntüleme.....	9
2.6. Tedavi Seçenekleri	10
2.6.1. Cerrahi.....	11
2.6.2. Radyoterapi.....	11
2.6.3. Sistemik tedaviler.....	15
2.6.4. Alternatif Elektrik Alan Tedavisi	15
2.7. Prognostik Faktörler	16
2.8. Yanıt Değerlendirme	18
2.9. Rekürrens	21
2.10. Radyomik Analizler	22
2.10.1. Radyomik Özellikler	22
2.10.2. Radyomiklerin Onkolojide Kullanımı	23
2.10.3. Glioblastomada Radyomik Yaklaşımlar ve Öngörü Kapasiteleri	23
2.10.4. Radyomik Analiz İş Akış Şeması:.....	24
2.11. Yapay Sinir Ağları ve Derin Sinir Ağları	24
2.12. Sınıflandırma Algoritmaları.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Hasta Seçimi	26
3.2. Simülasyon, Konturlama ve Planlama.....	26
3.3. Klinik parametreler ve Patolojik tanı	27
3.4. Onkolojik Takip.....	27
3.5. İstatistik Analiz.....	27

3.6.	Radyomik Analiz	28
3.7.	Derin Sinir Ağı Uygulaması ve Model Geliştirme	29
4.	BULGULAR.....	32
4.1.	Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	32
4.2.	Sağkalım Analizleri	34
4.3.	Sağkalım Modelleri	36
4.3.1.	Bir yıllık genel sağkalım modeli	36
4.3.2.	Altı aylık progresyonsuz sağkalım modeli	39
5.	TARTIŞMA	42
6.	SONUÇLAR.....	49
7.	ÖZET	50
8.	ABSTRACT.....	51
9.	KAYNAKLAR.....	52
10.	EKLER	65

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3D-CRT	Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
ADC	Görünür Difüzyon Katsayısı
ANN	Yapay Sinir Ağı
ASE	Arteryel Spin Etiketleme
BED	Biyolojik Etkili Doz
BEV	Bevacizumab
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBTRUS	Central Brain Tumor Registry of the United States
CBV	Beyin Kan Hacmi
CDKN	Sikline Bağımlı Kinaz İnhibitörü
CTV	Klinik Hedef Hacim
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DCE	Dinamik Kontrastlı Görüntüleme
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
DNN	Derin Sinir Ağı
DSC	Dinamik Kontrastlı Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EANO	European Association of Neuro-Oncology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
FDA	Food and Drug Administration
GBM	Glioblastoma
GLCM	Gri Seviye Eş Oluşum Matrisi
GLDM	Gri Seviye Bağımlılık Matrisi
GLRLM	Gri Seviye Çalışma Uzunluğu Matrisi
GLSZM	Gri Seviye Bölge Boyutu Matrisi
GS	Genel Sağkalım
GTR	Gross Tümör Rezeksiyonu
GTV	Gross Tümör Hacmi
IDH	İzositrat Dehidrojenaz

IGRT	Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi
MGMT	O6-Metilguanine-DNA Metiltransferaz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAA	N-Asetilaspartat
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGTDM	Komşuluk Gri Ton Farkı Matrisi
NRG	National Radiation Oncology Group
PCV	Prokarbazin, Lomustin, Vincristin
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PS	Progresyonsuz Sağkalım
PTV	Planlama Hedef Hacmi
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RT	Radyoterapi
RTEL	Regülatör Telomer Elongasyon Helikaz
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SRS	Stereotaktik Radyocerrahi
SSS	Santral Sinir Sistemi
STR	Subtotal Tümör Rezeksiyonu
TERT	Telomeraz Ters Transkriptaz
TMZ	Temozolomid
TTF	Tumor Treating Fields
VEGF	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
VMAT	Volumetrik Ark Tedavisi
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Glioblastoma tanısı için DSÖ 2021 sınıflamasına gören gereken moleküler özellikler	8
Şekil 2.2. Glioblastomada NCCN kılavuzlarına göre güncel tedavi yaklaşımı	11
Şekil 3.1. Tıbbi Görüntülerde Radyomik Analiz için Standartlaştırılmış İş Akışı	28
Şekil 3.2. Yapay zeka tabanlı model geliştirme iş akış şeması	30
Şekil 4.1. Genel Sağkalım (A) ve Progresyonsuz Sağkalım (B) Grafikleri.....	36
Şekil 4.2. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 1 yıllık genel sağkalım modellerinin doğruluk karşılaştırmaları	37
Şekil 4.3. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 1 yıllık genel sağkalım modellerinin performans metrikleri	39
Şekil 4.4. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 6 aylık progresyonsuz sağkalım modellerinin doğruluk karşılaştırmaları.....	40
Şekil 4.5. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 6 aylık progresyonsuz sağkalım modellerinin performans metrikleri.....	41

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Santral Sinir Sistemi tümörleri 2021 sınıflamasına (5.versiyon) göre glial tümörlerin kategorileri.....	7
Çizelge 2.2. Glioblastoma için Farklı Kılavuzlara Göre Radyoterapi Doz ve Hedef Hacim Önerileri	14
Çizelge 2.3. Glioblastomada prognostik faktörler.....	17
Çizelge 2.4. RANO Kriterlerine Göre Beyin Tümörlerinde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	19
Çizelge 2.5. Farklı Görüntüleme Modalitelerinde Psödoprogresyon ve Gerçek Progresyon Arasındaki Farklar	20
Çizelge 3.1. Kullanılan Farklı Sınıflandırma Algoritmalarının, Hiperparametre Aralıkları ve Optimizasyon Sürecinde Kullanılan Grid Değerleri	31
Çizelge 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Tümöre Ait Radyolojik ve Patolojik Özellikler	33
Çizelge 4.2. Tedaviye ilişkin özellikler	34
Çizelge 4.3. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 1 yıllık genel sağkalım modellerinin doğruluk karşılaştırmaları ve kullanılan hiperparametreler	37
Çizelge 4.4. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 1 yıllık genel sağkalım modellerinin performans metrikleri	38
Çizelge 4.5. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 6 aylık progresyonsuz sağkalım modellerinin doğruluk karşılaştırmaları ve kullanılan hiperparametreler	40
Çizelge 4.6. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 6 aylık progresyonsuz sağkalım modellerinin performans metrikleri.....	41

1. GİRİŞ

Gliomalar, glial hücrelerden köken alan beyin tümörleridir. Bir glial tümör alt tipi olan glioblastoma (GBM), santral sinir sisteminin (SSS) en yaygın ve en agresif primer tümörüdür (1). Glioblastoma için ortalama yaşam süresi genellikle aylarla sınırlıdır (2). Günümüzde, Glioblastoma için standart tedavi yöntemi cerrahi, radyoterapi (RT) ve kemoterapiyi içeren multimodal tedavidir (3). Ancak, mevcut tedavi yaklaşımları, tümörün biyolojik çeşitliliği ve tedaviye dirençli yapısı nedeniyle genellikle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, tedaviye daha iyi yanıt verecek alt grupların belirlenmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının uygulanması son derece önemlidir.

Son yıllarda, tıbbi görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ve özellikle radyomik yaklaşımlar, tümörlerin özelliklerini daha ayrıntılı bir şekilde analiz etme imkânı sunmaktadır. Radyomik, tıbbi görüntülerden çıkarılan nicel verileri kullanarak, tümörün morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini daha iyi anlayabilmemize olanak tanımaktadır (4, 5). Bu görüntüleme verilerinin klinik, genetik ve moleküler biyobelirteçlerle entegrasyonu, daha doğru ve güvenilir prognostik tahminler sağlamaktadır. Diğer yandan, yapay zekâ ve derin öğrenme algoritmalarının radyomik verileri üzerinde kullanılmaya başlanması, tıbbi görüntülemede önemli bir ilerleme sağlamıştır. Bu teknolojiler, genellikle insan gözünden kaçabilecek subtil örüntüleri öğrenebilir ve böylece hastaların sağkalımını tahmin etme konusunda önemli avantajlar sağlayabilir.

Akdeniz Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde GBM tanısıyla RT alan hastaların bilgisayarlı tomografi (BT) bazlı özellikleri ile klinik, genetik, moleküler ve tedavi verilerini birleştirerek, daha doğru ve kişiselleştirilmiş prognostik modellerin geliştirilip geliştirilemeyeceğini araştırmak ve bu hasta grubunda progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalım (GS) analizlerinin sonuçlarını ortaya koymak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Gliomalar, glial hücrelerden köken alan ve en sık görülen primer beyin tümörleridir (1). GBM, primer malign beyin tümörlerinin en yaygın ve en agresif tipidir ve yüksek oranda mortalite ile ilişkilidir (6, 7). CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) raporuna göre GBM, tüm malign beyin tümörlerinin yarısından fazlasını ve tüm beyin tümörlerinin %13,9'unu oluşturmaktadır. Erkeklerde daha sık görülmekte olup, tüm yaş gruplarını etkileyebilmekle birlikte, ortalama tanı yaşı 64'tür ve hastalık insidansı yaşla birlikte artmaktadır (8, 9). Genellikle supratentorial yerleşimli olmakla birlikte nadiren serebellumda da lokalize olabilmektedir (9). Glioblastoma hastalarının ortalama yaşam süresi 15 aydır ve 5 yıllık genel sağkalım oranı yalnızca %5,5 olarak raporlanmış olsa da bu oran, hastaların cinsiyetine ve tanı anındaki yaşına göre değişiklik gösterebilmektedir (2).

GBM'nin hücrel kökenine ilişkin kanıtlar, mitoz bölünmeye girme yeteneğini koruyan, subventriküler bölge, subkortikal beyaz madde ve hipokampusun dentat girişinde bulunan yetişkin nöral kök hücreler ve progenitor hücrelerden kaynaklandığını göstermektedir (10). GBM için bilinen risk faktörleri yalnızca vakaların küçük bir kısmını açıklamaktadır (11). CBTRUS raporu birinci derece akrabalarında beyin tümörü öyküsü olan bireylerde glioblastoma riskinin arttığını bildirmektedir (7). Bugüne kadar GBM ile ilişkilendirilen kanıtlanmış tek çevresel faktör, yüksek dozda iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmaktır (12). Diğer modifiye edilebilir risk faktörlerini inceleyen çalışmalarda GBM insidansı ile tip 2 diyabet ve manyetik alan maruziyeti ilişkisi araştırılmış ancak aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (13, 14). Buna karşın, atopi öyküsü, glioblastoma gelişim riskini azalttığı gözlemlenen ilginç bir koruyucu faktör olarak öne çıkmaktadır (8). Öte yandan, yüksek beden kitle indeksi, alkol tüketimi ve non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı gibi faktörlerin GBM riskini azaltabileceği öne sürülse de bu bulguların kanıt düzeyi düşüktür (13). Potansiyel risk faktörlerinin doğru bir şekilde belirlenmesi için moleküler özelliklerinin keşfini sağlayabilecek ileri düzey

teknolojik yeniliklerin, glioblastomaun etiyolojisi ve risk faktörlerinin anlaşılması açısından kritik bir rol oynaması beklenmektedir.

2.1.Patofizyoloji ve Tümör Biyolojisi

Glioblastoma, klasik olarak histolojik tanıda nekroz alanları ve vasküler proliferasyon, belirgin pleomorfizm, yüksek mitotik aktivite ve invazyon potansiyeli ile karakterize edilmektedir (15). Tümör mikroçevresi, kanser hücrelerinin hayatta kalması ve tedavi direncinde önemli bir rol oynayan, endotelial hücreler, nöronlar, mikroglialar, oligodendrositler, astrositler gibi hücreler ve ekstraselüler matriks, sinyal molekülleri ve enzimler gibi hücreler olmayan bileşenlerden oluşan dinamik bir ortamdır (16). Bu mikroçevre, tümör büyümesi, invazyon ve terapilere direnç açısından önemli bir rol oynamaktadır (17). Glioblastoma, yüksek derecede vaskülarize bir tümör olup, anjiyogenez süreci vasküler endotelial hücrelerin belirli sinyallerin etkisiyle çoğalması, farklılaşması ve göç etmesi ile gerçekleşir (18). Hipoksiye bağlı tümör büyümesinde ana aracı olarak kabul edilen vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A), anormal damar oluşumunu tetikleyerek tümörün oksijen ve besin ihtiyacını karşılamasına olanak tanır. Ancak, bu süreçle oluşan damarlar genellikle yapısal olarak bozuk ve geçirgendir. Bu yapısal bozukluklar, kusurlu bazal membran ve perivasküler bağ doku bariyerinin eksikliği ile birleşerek tümör hücrelerinin kolayca yayılmasına olanak tanır (19). Tümörün bu invaziv doğası, tümör hücrelerinin matriks metalloproteinazlar gibi enzimler yoluyla ekstraselüler matrisi parçalamalarıyla kolaylaşır (20). Bu süreç, GBM'in en belirgin özelliklerinden biri olan, çevre beyin dokularına invazyon yeteneğini artırır ve cerrahi olarak tamamen çıkarılmasını son derece zor hale getirir. Glioblastoma hücreleri immün yanıtlarını zayıflatan ve tümör progresyonunu destekleyen bir immünosupresif mikroçevre oluşturur. Tümör hücreleri, IL-10 ve TGF- β gibi sitokinler salgılayarak inflamasyonu baskılar ve T hücresi yanıtlarını zayıflatır, aynı zamanda immün sistemin negatif düzenleyicileri olan regülatör T hücreleri ve tümör ilişkili makrofajların sayısını artırır. Ayrıca, miyeloid kökenli baskılayıcı hücreler, antijen sunumunu engelleyip T hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak ve, PD-L1'in aşırı ekspresyonuna yol açarak immün yanıtın zayıflamasına neden olur (21).

2.2.Moleküler ve Genetik Özellikler

Gliomaların yalnızca %5'inin ailesel kökenli olduğu gösterilmiştir, glioblastoma hastalarının büyük bir kısmının ailede kanser öyküsü bulunmamaktadır ve (22). Glioblastoma ilişkili genom bölgeleri henüz net olarak açıklanmamış olmakla birlikte, telomeraz ters transkriptaz (TERT), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A/B (CDKN2A/B) ve RTEL1 (Regülatör Telomer Elongasyon Helikaz 1) gibi glioma genlerini içeren lokuslar tanımlanmıştır (23). İzositrat dehidrojenaz (IDH) mutasyonları, GBM'in belirli alt gruplarında görülen önemli biyobelirteçlerdir, MGMT (O6-metilguanin-DNA metiltransferaz) mutasyonları tedaviye yanıtı etkileyerek prognostik anlamda değer taşımaktadır. Bu genetik değişikliklerin yanı sıra, kromozomal anormallikler de GBM'in moleküler profiline katkıda bulunmaktadır.

IDH1 ve IDH2: IDH hücresel metabolizmada önemli bir rol oynayan bir enzimdir. Hücrelerdeki oksijen tüketimini ve enerji üretimini düzenleyen bu enzim, özellikle hücresel oksidatif metabolizmanın bir parçası olarak görev yapmaktadır. Eski sınıflamaya göre aynı havuzda bulunan IDH-mutant tip tipler genellikle daha iyi bir prognoza sahipken, IDH-wild tip GBM'in daha agresif ve kötü prognoza sahip olduğu izlenmektedir (24). Genetik çalışmalar, derece 2 ve 3 diffüz astrositom, IDH-wild tip olan tümörlerin büyük çoğunluğunun, primer glioblastoma, derece 4 ile benzer genetik değişiklikler ve klinik sonuçlar paylaştığını ortaya koymuştur (24, 25). Bu bulgular, bu tür tümörlerin aslında genetik ve biyolojik olarak glioblastoma daha yakın olduğunu ve bu nedenle daha yüksek dereceli GBM altında yer alan, ancak histolojik olarak henüz tam olarak tanımlanmamış bir GBM alt tipi olabileceğini düşündürmüştür (26). Bu farklılık yeni sınıflama da etkin olmuştur ve IDH-mutant tip yüksek dereceli glial tümörler artık GBM sınıfında yer almamaktadır.

MGMT: MGMT, alkilleyici ajanların zararlı etkilerinden hücreleri korumada önemli bir rol oynayan bir DNA onarım enzimidir. MGMT

promotörünün metilasyonu, genin susturulmasına, MGMT protein ekspresyonunun azalmasına ve tümörün DNA hasarını onarma kapasitesinin zayıflamasına yol açar. Bu durum, tümörün TMZ gibi alkilleyici ajanlara karşı duyarlılığını artırarak tedavi etkinliğini yükseltir. MGMT promotör metilasyonu olan hastalar, metilasyon olmayanlara kıyasla genellikle daha iyi sonuçlara ve daha uzun sağkalım sürelerine sahiptir.(27).

TERT: Telomerazlar, kromozom bütünlüğünü korumaktan sorumlu enzimler olup hücrel yaşlanmayı ve ölüm sürecini engellemede önemli bir rol oynar. Promotör mutasyonları, glioblastomaların yaklaşık %80'inde görülmekte ve tümörlerin agresifliğini artıran genetik değişiklikler arasında yer almaktadır. Bu mutasyonların hastaların genel sağkalım süreleri üzerinde olumsuz etkiler yarattığı düşünülmekle birlikte, bu etkiyi doğrulamayan çalışmalar da bulunmaktadır. Dolayısıyla, TERT promotör mutasyonlarının glioblastoma üzerindeki kesin etkisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır (28).

EGFR: GBM'de en sık amplifikasyonu görülen tirozin kinaz reseptörüdür, özellikle primer GBM vakalarında görülmektedir ve genellikle kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (29, 30).

Tp53: En sık karşılaşılan tümör baskılayıcı genlerden biri olan p53, özellikle sekonder GBM'lerde daha yüksek prevalans göstermekle birlikte prognostik ve prediktif değerleri hala net olarak ortaya koyulamamıştır (31).

PI3K, PTEN: PTEN mutasyonu veya ekspresyon kaybı, tümör hücrelerinde proliferasyon ve invazyonu artırarak kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, PTEN sinyal yolunun kaybı, GBM'de tedavi direnci gelişimine neden olabilir. Buna karşılık, PI3K/Akt sinyal yolağı onkojenik bir yoldur ve tümör progresyonu sırasında bu yolun ekspresyonunda artış izlenir (30).

7+/10-: Histopatolojik olarak, kromozom 7 kazancı ve kromozom 10 kaybı (+7/-10) gösteren düşük dereceli gliomlar, klinik sonuçları ve prognostik özellikler

açısından GBM ile benzer özellikler göstermekteydi. Kromozom 7 kazancı, tümör rekürrens riskini 4,7 kat artırırken, kromozom 10 kaybı, daha kısa sağkalım süresi ile ilişkilendirilmektedir (32).

1p/19q: 1p/19q kodelasyonu, oligodendrogliomlar için belirleyici bir biyobelirteçtir; ancak bazı çalışmalar, kodelasyonun bulunmadığı IDH-mutant tip glioblastomaların da benzer genetik özellikler taşıdığını göstermektedir (29). Ancak güncel sınıflamayla birlikte 1p/19q kodelesyonu olan tümörler glioblastoma olarak sınıflandırılmamaktadır.

2.3.Dünya Sağlık Örgütü Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması

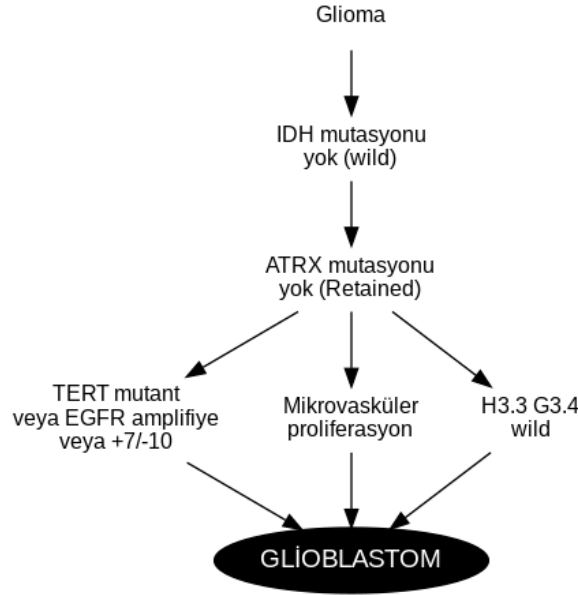
Yetişkin tipi difüz gliomlar, histolojik özelliklerin yanı sıra moleküler değişikliklere dayalı olarak sınıflandırılmaktadır ve astrositom, oligodendrogliom ve glioblastoma olarak üç ana grupta incelenmektedir (33). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2016 yılında yayımladığı sınıflama öncesinde malign beyin tümörleri histolojik bulgular ve immunohistokimyasal testlere dayanarak sınıflandırılmaktaydı (15, 34). Dördüncü versiyon olan 2016 sınıflaması ile moleküler özellikler de dikkate alınmaya başlamış olsa da histopatolojik sınıflandırma hala geçerliliğini korumaktaydı (15). DSÖ 2021 yılında yayımladığı 5. versiyonunda bu sınıflamayı değiştirerek moleküler ve genetik biyobelirteçleri baz alan yeni bir sınıflandırma getirdi (Çizelge 2.1) (34). Bu yeni sınıflamaya göre özellikle IDH mutasyonları ve 1p/19q kodelasyonu gibi testler, yüksek dereceli glial tümörlerin sınıflandırılmasında önemli rol oynamaktadır (34).

Çizelge 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Santral Sinir Sistemi tümörleri 2021 sınıflamasına (5.versiyon) göre glial tümörlerin kategorileri

Yetişkin Tipi Yaygın Gliomlar
• Astrositom, IDH-mutant • Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu • Glioblastoma, IDH-wild tip
Pediyatrik Tipi Yaygın Düşük Dereceli Gliomlar
• Yaygın astrositom, MYB veya MYBL1 değişmiş • Anjiosentrik gliom • Gençlerde Polimorfik Düşük Dereceli Nöroepitelyal Tümör • Yaygın düşük dereceli gliom, MAPK yolak alterasyonlu
Pediyatrik Tipi Yaygın Yüksek Dereceli Gliomlar
• Yaygın orta hat gliomu, H3 K27-değişmiş • Yaygın hemisferik gliom, H3 G34-mutant • Yaygın pediyatrik tip yüksek dereceli gliom, H3-wild tip ve IDH-wild tip • İnfant tip hemisferik gliom
Sınırlı Astrositik Gliomlar
• Pilositik astrositom • Piloid özellikler gösteren yüksek dereceli astrositom • Pleomorfik ksantoastrositom • Subependimal dev hücreli astrositom • Kordoid gliom • Astroblastom, MN1-değişmiş

Bir gliom, IDH-wild tip ise ve yüksek dereceli özellikler gösteriyorsa (nekroz ve mikrodamar proliferasyonu gibi) bu tümör glioblastoma, derece 4 olarak sınıflandırılmaktadır (34). Ancak histolojik olarak yüksek dereceli özellikler göstermese bile, EGFR amplifikasyonu, TERT promoter mutasyonu veya kromozom 7 artışı/kromozom 10 kaybı (+7/-10) gibi genetik değişiklikler taşıyan gliomlar da aynı şekilde glioblastoma, IDH-wild tip olarak sınıflandırılmaktadır,

çünkü bu genetik değişiklikler, tümörün agresif bir seyir izlemesine neden olmaktadır (35).



Şekil 2.1. Glioblastoma tanısı için DSÖ 2021 sınıflamasına gören gereken moleküler özellikler

2.4.Klinik Bulgular

Glioblastomalar, hızla büyüyen veya infiltratif hasara neden olan özellikleri nedeniyle genellikle semptomatik olarak prezente olmaktadır (36). Baş ağrısı, beyin tümörlerinin en yaygın erken belirtisidir (37). Ancak, baş ağrısı şikayetiyle aile hekimine başvuran her 1000 hastadan sadece 1-2'sine daha sonra beyin tümörü teşhisi konmaktadır (38). Öte yandan yeni tanı beyin tümörü hastalarının yarısında tanı anında baş ağrısı mevcuttur (39, 40). Baş ağrısının özellikleri tümörün konumu, boyutu ve büyüme hızına bağlı olarak değişiklik gösterebilir ve gerilim tipi ya da migren benzeri olabilir. İlerleyici baş ağrısının yanı sıra yeni başlangıçlı epilepsi, fokal nörolojik belirtiler (güçsüzlük veya his kaybı), kafa içi basınç artışı semptomları (bulantı, kusma) ve bilinç durumu değişiklikleri (kişilik değişikliği, hafıza kaybı) ile kendini gösterebilmektedir (41).

Yeni başlangıçlı epilepsi nöbetleri nadir bir başvuru semptomu olmakla birlikte beyin tümörünü tahmin etmekte en güçlü semptomdur (38). IDH-mutant tip tümörlerin epilepsiye yol açma ihtimalinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (42).

Frontal lobları etkileyen tümörler, genellikle konfüzyon, çevresel uyaranlara uygun tepki verememe gibi belirtilerle ortaya çıkar (43). Baskın hemisferde bulunan tümörler, konuşma bozukluğu gibi belirgin semptomlara yol açabilirken, baskın olmayan hemisferdeki tümörler, mekânsal algı bozuklukları veya apraksi ile kendini gösterebilmektedir. (36).

2.5.Görüntüleme

GBM'in tanı, tedavi planlama ve takip süreçlerinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) standart görüntüleme yöntemidir (44). GBM, genellikle T1 ağırlıklı kontrastlı MR görüntülerinde nekrotik merkezli, kontrast tutan bir kitle olarak izlenmekte ve bu alanı çevreleyen, kontrast tutmayan sinyal anormallikleri (T2-FLAIR) tümöre bağlı ödem ve infiltrasyon bölgelerini yansıtmaktadır (45). Ayırıcı tanıda düşük dereceli gliomlar, tekli beyin metastazları ve nadiren lenfoma gibi diğer intra-aksiyel neoplazmlar benzer bulgular göstermektedir (46-48). MRG tanının yansıra tümörün çevresindeki anatomik yapılarla yakınlığı ile ilgili bilgiler de sunarak cerrahi planlaması için de önemli bir yer tutmaktadır. Ameliyat sonrası MR görüntüleri rezidü varlığının değerlendirilmesinde ve radyoterapi planlamasında anahtar role sahiptir. Gelişmiş MRG teknikleri, glioblastomaların fizyolojik ve metabolik özelliklerini değerlendirmede giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır (45).

Perfüzyon Ağırlıklı MRG: Beyin tümörlerinin tanısında kullanılan MRG yöntemlerinden biri de perfüzyon ağırlıklı görüntüleme teknikleridir. Bu teknikler, dinamik kontrastlı görüntüleme (DCE-MR), dinamik kontrastlı duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (DSC-MR) ve arteriyel spin etiketleme (ASE-MR) olmak üzere üç çeşittir (49). Bu yöntemler arasında en sık kullanılan DSC-MR, mikrodamar yoğunluğu ve alanı ile ilişkili serebral kan hacmini (CBV) ölçmektedir. Mikrodamar proliferasyonu, glioblastomaların ayırt edici özelliklerinden biri olduğu için CBV değerleri farklı tümör türleri veya histolojik dereceler arasında ayırım yapılmasına olanak sağlayabilir. Ayrıca, DSC-MR, radyoterapi ve immünoterapilere yanıt sonucu gelişen psödoprogresyon ile gerçek progresyonun ayırt edilmesinde faydalıdır. (50).

Difüzyon Ağırlıklı MR: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG), biyolojik dokulardaki su moleküllerinin difüzyonunu görüntüleyerek difüzyon sürecinin haritalanmasını sağlar. Görüntülemede kullanılan bir diğer önemli parametre olan görünür difüzyon katsayısı (ADC), su moleküllerinin difüzyon kabiliyetini nicel olarak yansıtır ve tümör hücre yoğunluğu ile ters orantılıdır (51). GBM, genellikle artmış hücresellik nedeniyle DAG sekanslarında difüzyon kısıtlanması gösterirken tümördeki artmış hücresellik su moleküllerinin hareketini kısıtladığı için ADC değerleri tümör çevresi ödeme göre daha düşüktür.

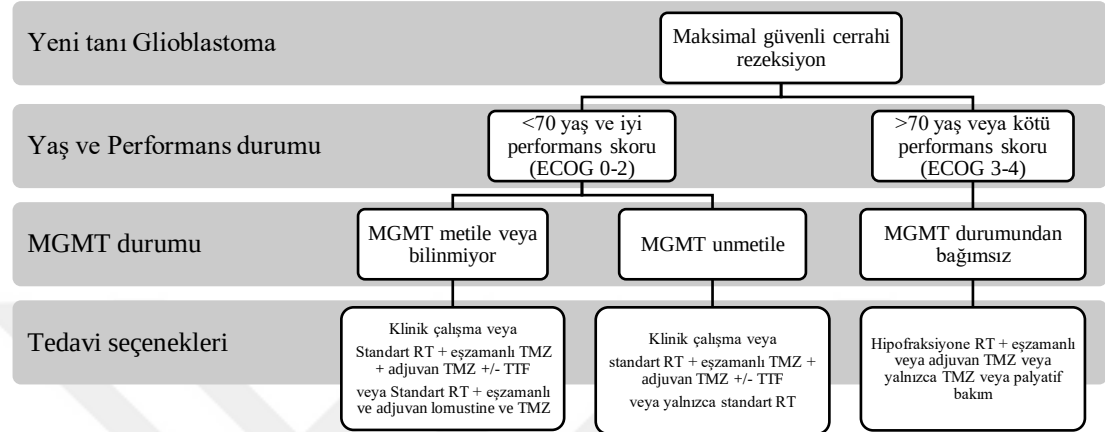
MR Spektroskopisi: Bu yöntem, tümör içindeki metabolit konsantrasyonlarındaki değişiklikleri saptamaktadır. GBM’de N-asetil aspartat (NAA) ve kreatin azalırken diğer metabolitler artmaktadır. Artmış kolin, yüksek hücre proliferasyonunu, azalmış N-asetil aspartat ise nöronal kaybı yansıtmaktadır. Kolin/NAA oranının 2.2’den yüksek olmasının, yüksek dereceli tümörleri düşündürmesi tipiktir (52). Ancak bu bulgular spesifik değildir; diğer neoplazmlar ve inflamatuvar hastalıklarda da benzer değişiklikler gözlenebilir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET): Ayırıcı tanı, cerrahi ve radyoterapi planlaması için tümörün yayılım derecesini belirlemede ve tedavi sonrası takipte ek bilgiler sağlayabilir (53) Amino asitler, daha yüksek özgüllük ve düşük sinyal/gürültü oranı nedeniyle glikoza kıyasla tercih edilen işaretleyiciler olarak öne çıkmakla birlikte bu ajanlar henüz standart klinik uygulamalara dahil edilmemiştir (53).

2.6.Tedavi Seçenekleri

Günümüzde glioblastoma hastalarında, maksimal cerrahi rezeksiyonu takiben, radyoterapi ve temozolomid (TMZ) standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir (54). Tedavi yaklaşımında hasta yaşı, performans durumu ve MGMT promotör metilasyonu karar vermede önem taşımaktadır (55). NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzlarındaki tedavi yaklaşım şeması Şekil 2.2’de özetlenmiştir. Radyolojik ve klinik olarak yüksek dereceli gliom düşünülen

hastalarda cerrahi müdahale sonrası nüks riski her zaman mevcuttur. Bu nedenle, tümörün cerrahi olarak çıkarılmasının ardından, adjuvan tedavi (kemoterapi ve radyoterapi) ile kalan mikro tümör hücrelerinin veya tam olmayan rezeksiyon durumunda rezidü tümörün yok edilmesi hedeflenir (56).



Şekil 2.2. Glioblastomada NCCN kılavuzlarına göre güncel tedavi yaklaşımı

2.6.1. Cerrahi

Radyolojik olarak yüksek dereceli gliom düşünülen hastalarda tedavinin ilk basamağı maksimal güvenli rezeksiyondur. Maksimal güvenli rezeksiyon, tümörün mümkün olduğunca geniş bir şekilde çıkarılması hedefiyle yapılan cerrahi işlemdir ve hastaların prognozunu iyileştirmede önemli bir rol oynar (57-59). Ancak, GBM'in invaziv yapısı ve mikroskobik yayılım nedeniyle, tümörün tamamen çıkarılması bazı durumlarda mümkün olmayabilir. Özellikle beyin sapı, konuşma merkezleri, motor alanlar ve görme alanları gibi hassas bölgelerde yerleşim gösteren tümörlerin çıkarılması, nörolojik fonksiyonların korunması açısından total rezeksiyonu zorlaştırmaktadır. Rezeksiyonun mümkün olmadığı bu gibi durumlarda subtotal rezeksiyon, açık biyopsi veya stereotaktik biyopsi önerilmektedir.

2.6.2. Radyoterapi

Radyoterapi, GBM tedavisinde temel bir rol üstlenmiş, hasta yaşam süresini uzatırken yaşam kalitesini artırmada kritik bir araç olmuştur. GBM'de

radoterapinin kullanımı, 20. yüzyılın ortalarında başlamış ve erken dönem uygulamalarında tüm beyni kapsayan geniş alanlar hedeflenerek palyatif tedavi amaçlanmıştır. Ancak bu yöntemler, lokal tümör kontrolünde yetersiz kalmış ve sağlıklı beyin dokusunda yüksek toksisiteye yol açmıştır. 1970'lerden itibaren, ileri görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler, daha hassas tümör lokalizasyonuna olanak tanımıştır. Bu gelişmeler, üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT) ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) gibi modern tekniklerin uygulanmasını mümkün kılarak tümöre yüksek dozda ışın verilirken çevredeki sağlıklı dokuların maruz kaldığı radyoterapi dozunu azaltmıştır. Günümüzde, görüntü eşliğinde radyoterapi (IGRT) teknikleriyle hastaların tedavi sırasında günlük görüntüleri alınarak tedavi alanının doğruluğu optimize edilmekte ve hedefe yönelik etkinlik artırılmaktadır. Bu gelişmeler, radyoterapinin GBM yönetimindeki vazgeçilmez rolünü daha da pekiştirmiştir.

Doz ve fraksiyonasyon

Optimum doz, hacim ve fraksiyonasyon şeması, birkaç önemli randomize klinik çalışmanın konusu olmuştur. 1979 yılında yayınlanan Walker ve arkadaşlarının yayınladığı analizde 60 Gy'in, 55 Gy, 50 Gy veya 45 Gy'e kıyasla daha iyi bir genel sağkalım sağladığını gösterilmiştir (60). Sonrasında, çeşitli doz eskelasyon stratejileri değerlendirilmiştir ve daha yüksek bir toplam doza ulaşmak için 1.2-1.6 Gy doz aralığında, günde iki kez uygulanarak 70.4-72 Gy'e kadar yükseltirse de, konvansiyonel RT'ye kıyasla herhangi bir sağkalım faydası sağlamamıştır (61). Stereotaktik tedavilerle ve radyoaktif implantlar kullanılarak uygulanan boost çalışmaları da genel sağkalımda bir iyileşme göstermemiştir (61-64). Bu nedenlerle, 60 Gy konvansiyonel tedavi, iyi performans durumuna sahip, genç hastalar için tedavi standardı olmaya devam etmektedir (65).

Glioblastoma, özellikle yaşlı ve kötü performans skoruna sahip frajil hastalar için kötü prognoz gösteren bir hastalıktır, bu hastaların genel sağkalım süresi genellikle daha kısadır (66). Bu hasta grubunda tedavi stratejileri, hastanın genel durumu ve tedaviye toleransı göz önünde bulundurularak belirlenmektedir (67). Yetmiş yaş ve üzeri hastalarda 15 fraksiyonda verilen 40 Gy hipofraksiyone radyoterapi ve TMZ tedavisinin standart tedaviyle karşılaştırıldığında benzer

etkinlikte olduğunu gösterilmiştir (68-70) . Bu bulgular, yaşlı hastalarda hastaneye geliş süresini kısaltan daha az agresif tedavi yaklaşımlarının tedavi başarısından ödün vermeden tedaviye yönelik toleransın arttırılabileceğini göstermektedir (71). Kılavuzlarda Hipofraksiyone şema ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru 3 ve üzeri veya 70 yaş üstü hata grubunda ilk seçenek olarak önerilmektedir.

Hedef hacimler

Glioblastomada hedef alan tanımı dünya çapında bir konsensusla belirlenebilmiş değildir. Tarihsel tüm beyin radyoterapisinin yerini yalnızca tümör nüksü için en yüksek risk taşıyan bölgeleri içerecek şekilde yeniden belirlenen alanlar almıştır. Modern konturlama MRG tabanlı olarak yapılmakta ve gross tümör volümü (GTV), T1 görüntülerde kontrast madde tutan rezidüel tümör ve/veya rezeksiyon kavitesini içermektedir. Mikroskobik hastalığı hesaba katmak amacıyla klinik hedef volüm (CTV) volümü oluşturulurken bu tariflenen GTV'ye 15–20 mm'lik bir marj eklenmekte ve bunun ardından planlama hedefi için kurum standartlarına göre belirlenmiş 3-5 mm marj daha verilmektedir. (72-74).

Radyasyon Onkolojisi Tedavi Grubu (RTOG/NRG) protokolüne göre, tedavide 2 hedef hacim tanımlanmaktadır, 46 Gy doz alacak geniş alanı belirlemek için T2 ve sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma (FLAIR) görüntüleme ile tanımlanan bir hacim belirlenmekte, daha sonra, yalnızca kontrast tutan rezidüel tümör ve rezeksiyon kavitesi hedef alınarak tedavi alanı daraltılmakta ve bu alana ek 14 Gy boost uygulaması ile toplam tedavi dozu 60 Gy'e tamamlanmaktadır (74). Buna karşılık, ESTRO-EANO (European Society for Radiotherapy and Oncology-European Association of Neuro-Oncology) tek fazlı bir strateji benimsemekte ve yalnızca rezeksiyon boşluğu ile kontrast tutan rezidüel tümörü hedef almayı önermektedir (73, 75). Avrupa önerisine göre belirlenen tek tedavi volümüne 30 fraksiyonda 60 Gy doz tanımlanmaktadır (75). Tedavi hacimlerinin ayrıntılı bilgisi Çizelge 2.2'de verilmiştir.

Çizelge 2.2. Glioblastoma için Farklı Kılavuzlara Göre Radyoterapi Doz ve Hedef Hacim Önerileri

	RTOG-NRG kılavuzu (2019) (74)	ESTRO-EANO kılavuzu (2023) (75)	Hipofraksiyone Tedavi Şeması (68)
Tedavi dozu	46 Gy + 14 Gy	60 Gy	40 Gy
Fraksiyon dozu	2 Gy	2 Gy	2,67 Gy
GTV1	T1 kontrast + rezeksiyon kavitesi	T1 kontrast + rezeksiyon kavitesi	T1 kontrast + rezeksiyon kavitesi
GTV2	T2 FLAIR	-	-
CTV1	GTV1 + 5-20 mm	GTV1+ 15–20 mm	GTV1 + 15 cm
CTV2	GTV2 + 2 cm	-	-
PTV1	3-5 mm	3-5 mm	5 mm
PTV2	3-5 mm	-	-

Kritik Organlar ve Doz kısıtlamaları

Glioblastoma tedavisinde radyoterapi planlamasında kritik organların korunması büyük önem taşımaktadır. Optik kiazma, optik sinirler ve beyin sapı tedavi alanındaki en önemli yapılardır ve doz kısıtlamaları RTOG ve ESTRO-EANO kılavuzlarına uygun olarak belirlenmelidir. Optik kiazma ve sinirler için maksimum doz 55 Gy’i, beyin sapı için ise 56 Gy’i aşmaması önerilmektedir (75). Tek taraflı koklea ortalama dozu 45 Gy’in altında kalması ideal olmakla birlikte EORTC-1709 çalışması gibi tedavi dozunu azaltmak veya tümör kapsamasında ödün vermek yerine ipsilateral kokleanın 60 Gy dozu almasına izin verilmesi öneren yaklaşımlar da mevcuttur (76). Hipokampus, hipofiz bezi, göz küreleri, lensler, lakrimal bezler gibi diğer kritik yapılar da doz optimizasyonu sırasında dikkate alınmalıdır; özellikle hipokampus koruması nörobilişsel fonksiyonları korumak için son yıllarda ön plana çıkmaktadır (77).

2.6.3. Sistemik tedaviler

GBM tedavisinde son yıllarda en önemli gelişmelerden biri, TMZ'nin tedavi rejimine dahil edilmesidir (78). TMZ, ağız yoluyla alınan alkilleyici bir ajandır, glioblastoma yönetiminde tedavi başarılarını önemli ölçüde artırarak sağkalım oranlarını ve tedavi sonuçlarını iyileştirmiştir (3, 54). Bu sağkalım katkısı literatürde raporlanan pek çok çalışma ile gösterilmiş ve radyoterapiye eşzamanlı TMZ eklenmesi GBM'de standart tedavi haline gelmiştir (79-81). Standart tedavi rejiminde TMZ, radyoterapi ile eşzamanlı olarak 75 mg/m² dozunda günlük uygulanmakta ve bu süreç genellikle 6 hafta sürmektedir (3). Kemoradyoterapinin ardından tedaviye adjuvan TMZ eklenmesinin tek başına radyoterapiye göre medyan sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerini artırdığı gösterilmiştir. Stupp protokolü adıyla bilinen bu yaklaşımın medyan sağkalımı 12 aydan 15 aya çıkardığı ve 2 yıllık sağkalımı %10'dan %26'ya yükselttiği raporlanmıştır (3). Adjuvan fazda, 28 günlük döngülerde 5 gün boyunca 150-200 mg/m² dozunda uygulanmakta ve toplamda 6 kür önerilmektedir. Adjuvan tedavinin altı kürden fazla verilmesinin ek bir fayda sağlamadığını gösterilmiştir ve hematolojik toksisite ve yan etkilerde artışla ilişkilendirilmiştir. (82). Ayrıca, TMZ'nin etkinliği hastanın MGMT promotör metilasyon durumuna bağlıdır. MGMT promotör metilasyonu olan hastalarda TMZ tedavisine yanıt daha iyi olurken, metilasyonu olmayan hastalarda etkinlik sınırlıdır (83). Bu nedenle, moleküler biyolojik belirteçlerin değerlendirilmesi, kişiselleştirilmiş tedavi planlamasında kritik bir rol oynamaktadır.

2.6.4. Alternatif Elektrik Alan Tedavisi

Alternatif elektrik Alan tedavisi (Tumor Treating Fields-TTF) GBM tedavisinde kategori 1 kanıt değeri taşıyan ve adjuvan olarak kılavuzlar tarafından önerilen bir tedavi yöntemidir (84). Alternatif elektrik alan tedavisi, taşınabilir bir cihazla deriye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla uygulanan invaziv olmayan bir tedavidir. Günlük uygulama süresinin en az 18 saat olması önerilir. Bu yöntem 100-300 kHz frekans aralığında elektriksel alanlar kullanarak bölünen kanser hücrelerini hedef alırken, normal hücrelere minimal zarar verir (85). Öncelikle rekürren GBM tedavisinde FDA (Food and Drug Administration) onayı almış olan bu tedavinin

TMZ ile kombinasyonunun yeni tanı almış GBM hastalarında da medyan progresyonsuz ve genel sağkalım sürelerini anlamlı şekilde artırdığını gösterilmiştir (86, 87). Bilinen ciddi bir yan etkiyle ilişkilendirilmeyen alternatif elektrik alan tedavisi yeni tanı almış GBM hastalarında maksimal rezeksiyon ve standart kemoradyoterapi sonrası adjuvan TMZ ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır.

2.7.Prognostik Faktörler

Daha önce bahsedilen moleküler ve genetik özelliklerin yanı sıra, klinik, görüntüleme ve tedavi ilişkili faktörler de GBM prognozunu etkileyen önemli unsurlardır. İleri yaş ve düşük performans durumu, kötü prognozla sıklıkla ilişkilendirilmekte ve tedavi protokollerinin seçimi üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Tanı sırasında majör nörolojik defisit ile tanı alan hastalarda sağkalım beklentisi önemli ölçüde azalabilmektedir. Görüntüleme özellikleri arasında tümör volümü, yerleşimi, şekil kompleksitesi ve MRG'de ödem varlığı, prognostik açıdan belirleyici faktörler olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (88, 89). Serebral loblar harici yerleşimi olan tümörler veya korpus kallozumdan geçerek her iki hemisferi etkileyen "kelebek gliomalar", daha kötü sağkalımla ilişkilidir (90).

Tedaviye bağlı faktörler arasında, mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyonun yapılması, standart Stupp protokolüne uyum ve TMZ tedavisinin düzenli olarak devam ettirilmesi, sağkalım üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (91). Son olarak, nötrofil-lenfosit oranı gibi sistemik inflamatuvar belirteçler, giderek artan bir şekilde prognoz belirlenmesinde kullanılmaktadır (91).

Çizelge 2.3. Glioblastomada prognostik faktörler

Kategori	Faktör	Prognostik Anlamı
Klinik	Yaş	Genç hastalarda sağkalım oranları daha yüksektir.
	Performans Durumu	ECOG <3 olan hastaların sağkalım süreleri daha uzundur.
	Nörolojik Fonksiyon	Nörolojik defisitlerin hafif düzeyde veya hiç olmaması, daha olumlu bir prognoz ile ilişkilidir.
Görüntüleme	Tümör Multifokalitesi	Multifokal tümörler, tedavi başarısını sınırlayarak daha kısa sağkalım süreleri ile ilişkilendirilmiştir.
	Tümör Yerleşimi	Derin beyin yapılarında veya korpus kallozumda bulunan tümörler, agresif seyir ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir.
	Tümör Boyutu	Büyük tümör hacmi ve şekil kompleksitesi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.
	Çevresel Ödem	Geniş peritümoral ödem varlığı daha kötü prognoz ile ilişkilidir.
	Tümör Yerleşimi	Derin beyin bölgelerinde bulunan tümörler, cerrahi müdahale zorlukları ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.
Tedavi	Rezeksiyon Derecesi	Gross total rezeksiyon, daha iyi sağkalım sonuçları ile ilişkilidir.
	Stupp Protokolüne Uyum	Radyoterapi eşzamanlı TMZ uygulaması, medyan sağkalım süresini uzatmaktadır.

2.8.Yanıt Değerlendirme

RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) kriterleri, Glioblastoma ve diğer beyin tümörlerinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan standartlaştırılmış bir yöntemdir (92). Bu kriterler hem görüntüleme bulguları hem de klinik parametreleri dikkate alarak tedavi sonuçlarının, hastalığın stabilitesinin veya ilerlemesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. RANO kriterleri, kontrastlı lezyonların büyüklüğü, çevresel ödemin varlığı ve klinik performans değişiklikleri gibi parametreleri bir arada değerlendirir (93). Bu çerçevede tedavi yanıtı; tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve ilerleyen hastalık (progresyon) olarak 4 kategorilerde sınıflandırılmaktadır (93). Yakın zamanda (2023) yayımlanan yeni RANO kriterlerine göre, gliomalarla ilgili klinik çalışmalar ve tedavi değerlendirmeleri için cerrahi sonrası MRG taramaları yerine, radyoterapi sonrası çekilen MR görüntülerinin karşılaştırma verisi olarak kullanılması önerilmektedir. Bu değişiklik, radyoterapiden sonraki ilk 12 hafta içinde psödoprogresyon sıklığının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Bu dönemde tedavinin devam etmesi ve progresyonun kesin bir şekilde doğrulanması için, tekrar MRG taramaları yapılması veya histopatolojik olarak tümörün nüksün kanıtlanması gerekmektedir (93). Son yayımlanan RANO kriterlerinin detaylı açıklaması Çizelge 3'te verilmiştir.

Çizelge 2.4. RANO Kriterlerine Göre Beyin Tümörlerinde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Tam Yanıt	Kontrastlı lezyonların tamamen kaybolması, Yeni lezyonların olmaması Klinik durumun stabil veya iyileşmiş olması
Kısmi Yanıt	Kontrastlı lezyonların boyutunun en az %50 oranında küçülmesi Kontrastlı lezyonların hacminin en az %65 oranında küçülmesi Yeni lezyonların olmaması Klinik durumun stabil veya iyileşmiş olması
Stabil Hastalık	Tam yanıt, kısmi yanıt veya ilerleyen hastalık kriterlerine uymaması Yeni lezyonların olmaması Klinik durumun stabil veya iyileşmiş olması
Progresyon	Kontrastlı lezyonların boyutunun %25 veya daha fazla büyümesi Kontrastlı lezyonların hacminin en az %40 oranında büyümesi Leptomenengial hastalık izlenmesi Yeni kontrastlı lezyonların ortaya çıkması Klinik durumda kötüleşme

Psödoprogresyon

Psödoprogresyon, glioblastoma tedavisinden sonra görülen ve tümör progresyonunu (taklit eden geçici radyolojik ve klinik değişikliklerdir. Genellikle radyoterapi ve TMZ tedavilerinin ardından ortaya çıkmaktadır. Bu durum, tedaviye bağlı inflamasyon, ödem ve damar geçirgenliğindeki artıştan kaynaklanır ve gerçek tümör progresyonuyla sıklıkla karıştırılmaktadır. Psödoprogresyon, genellikle radyoterapi sonrasındaki ilk 3 ay içinde görülür, ancak 6 aya kadar veya daha uzun sürede de ortaya çıkabilmektedir. MGMT promotör metilasyonu bulunan hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Psödoprogresyonun gerçek tümör progresyonundan ayırt edilmesi oldukça önemlidir, çünkü yanlış teşhis gereksiz tedavi değişikliklerine yol açabilir. Geleneksel MR görüntülemeleri ayrıcı tanıda yeterli olmayabilir, bu nedenle perfüzyon ağırlıklı görüntüleme, MR spektroskopisi ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme gibi ileri MR teknikleri kullanılması önerilmektedir (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.5. Farklı Görüntüleme Modalitelerinde Psödoprogresyon ve Gerçek Progresyon Arasındaki Farklar

Görüntüleme Yöntemi	Psödoprogresyon	Gerçek Progresyon
Difüzyon MRG	Difüzyon kısıtlılığı görülmez. ADC değişiklikleri belirgin değildir.	Difüzyon kısıtlılığı belirgindir. ADC değerleri daha düşüktür.
Perfüzyon MRG	Serebral Kan hacmi normal veya düşüktür.	Serebral Kan hacmi artmıştır.
MR Spektroskopi	Kolin piki izlenmez. Kolin/kreatin ve kolin/NAA oranı düşüktür.	Kolin piki izlenir. Kolin/kreatin ve kolin/NAA oranları yüksektir.
T1 Ağırlıklı MRG	Kontrast tutulumu geçicidir; zamanla stabilize olur veya geriler.	Kontrast tutulumu kalıcıdır; zamanla artar
T2/FLAIR Görüntüleme	Lezyon çevresinde belirgin ödem izlenebilir.	Ödem yeni kontrast tutan lezyonlar veya mevcut lezyon boyutlarında büyüme ile birlikte görülür.
Arteriyel Spin Etiketleme	Serebral kan akışı normal veya azalmıştır.	Serebral kan akışı artmıştır.
PET Görüntüleme (FET, F-DOPA)	İşaretli amino asitlerin tutulumu düşük veya normaldir	İşaretli amino asitlerin tutulumu yüksektir
Takip Görüntüleme	Tedavi değişikliği olmadan radyolojik bulgular stabilize olur veya geriler.	Kontrast tutulumu, ödem ve/veya lezyon boyutu artar
Klinik Korelasyon	Klinik semptomlar stabildir veya iyileşme izlenir.	Klinik semptomlarda kötüleşme ve belirgin nörolojik kötüleşme

2.9.Rekürrens

Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içeren agresif tedavilere rağmen GBM hastalarının %90'ı ilk 2 yıl içinde nüks etmektedir (94). Erken dönemde nüks düşünülen olgularda psödoprogresyonun ekarte edilmesi ardından rekürren GBM tanısı konan hasta grubunda, tümörün kontrolü, semptomların yönetimi ve yaşam kalitesinin sağlanması için multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir. Sistemik terapiler, reirradiasyon, cerrahi girişimler ve performans durumu kötü olan hastalarda destekleyici tedaviler seçenekler arasında yer almaktadır.

Sistemik tedaviler: Bevacizumab (BEV) bir VEGF inhibitörüdür ve anti-anjiyojenik bir tedavi olarak, rekürren GBM tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. BEV'in tek başına veya irinotekan ile kombinasyonunun rekürren GBM'de kullanımının katkısı 2009 yılında Faz 2 bir çalışmasıyla gösterildikten sonra kılavuzlara girmiştir (95). AVAglio ve RTOG 0825 gibi önemli klinik çalışmalar bevacizumabın progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiğini ancak genel sağkalıma katkı sağlamadığını göstermiştir (96, 97). Rekürren GBM tedavisinde PCV (lomustin, prokarbazin, vincristin) rejimi de tercih edilebilmektedir. Ancak, son çalışmalar tek başına lomustin tedavisinin etkinliğinin PCV rejimi ile benzer olduğunu ve yan etki açısından daha tolere edilebilir olduğunu göstermiştir (98). Lomustine tedavisine bevacizumab eklenmesinin ise PFS katkısı gösterilse de anlamlı OS katkısı gösterilememsi ve yüksek toksisite nedeniyle tercih edilmemektedir (99).

Reirradiasyon: Rekürren GBM'de tekrar ışınlamada farklı teknikler kullanılabilir. Konvansiyonel radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi (SRS) veya hipofraksiyone şemalar tercih edilebilir (100). Doz kısıtlayıcı faktör olarak normal beyin dokusunun doz toleransı öne çıkmaktadır. SRS tedavilerinde, beyin dokusunun 12 Gy'e maruz kalan hacminin 5-10 ml'yi geçmesi, komplikasyon riskini arttırmaktadır (101). Konvansiyonel fraksiyonasyonda, biyolojik etkin dozun (BED) 100 Gy'i geçmesi halinde semptomatik radyasyon nekrozu riski %10 olarak öngörülmektedir (102). Literatürdeki SRS çalışmalarının çoğunda tedavi edilen hacimlerin 4-10 ml civarında olduğu ve 15-18 Gy arasında değişen medyan dozların kullanıldığı bildirilmiştir. Hipofraksiyone tedavi rejimleri, orta düzeyde

hipofraksiyonasyon (2.5–3.5 Gy/fr) veya yüksek dozlu tedaviler (≥ 5 Gy/fr) şeklinde uygulanabilmekle birlikte toplam dozun 35 Gy'den yüksek olması daha iyi genel sağkalımda sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Konvansiyonel reirradiasyonda 36 Gy'in 18 fraksiyon olarak verildiği uygulama en yaygın kullanılan şemadır (94).

2.10. Radyomik Analizler

Radyomikler, tıbbi görüntüleme verilerinden nicel özellikler çıkarmak için kullanılan bir yöntemdir (4, 5). Bu özellikler, tümör morfolojisi, doku yoğunluğu, tekstürel heterojenlik gibi biyolojik özelliklerin sayısallaştırılmış ölçümlerini içerir. Radyomikler, modern onkolojide özellikle tümör biyolojisini anlamak, tedavi yanıtını öngörmek ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını desteklemek için kullanılan yenilikçi bir araçtır.

2.10.1. Radyomik Özellikler

Radyomik özellikler, dört ana grupta sınıflandırılmaktadır: birinci derece istatistikler, morfolojik özellikler, dalgacık dönüşümü (wavelet-transform) tabanlı özellikler ve dokusal özellikler. Birinci derece istatistikler, histogram tabanlıdır ve işlenmek istenen alandaki gri seviyelerin dağılımını ve voksel yoğunluğunu tanımlarken; standart sapma, ortalama, çarpıklık (skewness), basıklık (kurtosis), entropi ve tekdüzelik gibi ölçütler ise tümörün heterojenitesini değerlendirmektedir. Morfolojik özellikler, lezyonun hacmi, şekli ve boyutu gibi yapısal nitelikleri içerir. Dokusal özellikler, bölgedeki voksellerin veya piksellerin komşuluklarını ve uzaysal ilişkilerini analiz eden yöntemlerle elde edilmektedir. Bu özellikler, gri seviye bağımlılık matrisi (GLDM), gri seviye eş oluşum matrisi (GLCM), gri seviye bölge boyutu matrisi (GLSZM), gri seviye koşu uzunluğu matrisi (GLRLM) ve komşu gri ton farkı matrisi (NGTDM) olmak üzere beş alt gruba ayrılmaktadır. Dalgacık dönüşümü özellikleri ise, farklı ölçeklerdeki bilgileri analiz etmek ve görüntülerde lokalize detayları öne çıkarmak için dalgacık fonksiyonlarıyla görüntü uzayını dönüştürmektedir (103).

2.10.2. Radyomiklerin Onkolojide Kullanımı

Radyomikler, onkoloji alanında tanı, tedavi planlaması ve prognoz değerlendirmesi gibi pek çok farklı amaçla kullanılmakta olup, günümüzde hızla gelişen bir araştırma alanıdır. Tümör karakteristiklerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynayan radyomikler sayesinde, bir tümörün malignite derecesi non-invaziv bir şekilde tespit edilebilir. Ayrıca, radyoterapi veya cerrahi müdahale gibi tedavi yöntemlerine yönelik en uygun planlamanın yapılmasına ve bir hastanın tedaviye yanıtının tahmin edilmesine olanak tanır. Mevcut görüntüleme verilerinden invaziv olmayan bir yöntemle ek bilgiler elde etme kapasitesi radyomiklerin en önemli avantajıdır. Bununla birlikte, görüntüleme protokollerindeki farklılıklar ve farklı hasta grupları için uygun modellerin geliştirilmesi konularında bazı önemli kısıtlılıkları bulunsa da, daha geniş veri setleri oluşturulması ve bu veri setlerinin analizinde standartlaştırılmış yöntemlerin kullanılması ile bu olumsuzluklar giderilebilmektedir (104).

2.10.3. Glioblastomada Radyomik Yaklaşımlar ve Öngörü Kapasiteleri

Glioblastoma gibi yüksek dereceli gliomalar ile düşük dereceli gliomaların ayrımında, MR görüntülerinden elde edilen radyomik özellikler, tümörlerin moleküler alt tipleri hakkında bilgi sağlayabilir. Radyomiklerin önemli bir diğer kullanım alanı ise, tedavi sonrası takip görüntülemelerinde psödoprogresyon ile gerçek tümör progresyonunun ayrımında ortaya çıkmaktadır. Psödoprogresyonu doğru bir şekilde tespit etmek, hastayı gereksiz cerrahi müdahalelerden ve yorucu kemoterapilerden kurtarabilir; dolayısıyla yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir. Bunun yanı sıra, radyomikler prognoz tahmininde de önemli bir araç olarak kullanılmaktadır. Elde edilen veriler, bir hastanın sağkalım oranını veya progresyon riskini tahmin etmede değerli bilgiler sunabilir. Yapay zeka ve makine öğrenmesi algoritmalarının entegrasyonu sayesinde, bu tahminler daha yüksek doğrulukla yapılabilmekte ve bu da klinik karar verme süreçlerini iyileştirmektedir (105).

2.10.4. Radyomik Analiz İş Akış Şeması:

Radyomik analiz, bir dizi sistematik adımdan oluşan bir süreçtir. İlk olarak, radyomik özelliklerin çıkarılabilmesi için görüntülerin analiz edilebilir bir formatta hazırlanması gerekmektedir. Görüntülerin piksel seviyesindeki bilgileri kullanılabilir hale getirilmesi amacıyla DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) formatında kaydedilmektedir. Bir sonraki adımda, bu formatta elde edilen görüntülerde hedef bölgenin segmentasyonu gerçekleştirilir. Segmentasyon, belirli bir yapıya ya da özelliğe sahip bölgenin piksellerinin işaretlenerek görüntüden ayrıştırılması sürecidir. Segmentasyonun ardından, görüntülerin standardize edilmesi ve analizin tekrarlanabilirliğinin sağlanması için izotropik voksel boyutunda interpolasyon, filtreleme ve yoğunluk düzeylerinin ayrıştırılması gibi işlemler uygulanmaktadır. Bu işlemler tamamlandıktan sonra, hedef bölgenin doku özelliklerine ilişkin kantitatif veriler matematiksel hesaplamalarla elde edilmektedir (103).

2.11. Yapay Sinir Ağları ve Derin Sinir Ağları

Yapay sinir ağları (Artificial Neural Network, ANN), insan beyninin çalışma prensiplerinden esinlenerek geliştirilmiş, öğrenme ve problem çözme yeteneklerine sahip matematiksel ve hesaplama modelleridir. Yapay sinir ağları, giriş verilerinden örüntüler öğrenerek tahmin, sınıflandırma veya karar verme gibi görevlerde kullanılmaktadır. Derin sinir ağları (Deep Neural Network, DNN), ise yapay sinir ağlarının çok daha karmaşık ve gelişmiş bir versiyonudur. En önemli fark, çok sayıda gizli katmana sahip olmalarıdır. Bu derinlik, daha karmaşık veri örüntülerini öğrenmelerini sağlar. Verilerdeki karmaşık ve doğrusal olmayan ilişkileri modelleme yetenekleri sayesinde, ANN'ler onkoloji dahil olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Onkolojide evreleme, ayırıcı tanı, alt tiplendirme, oto segmentasyon, prognostik tahminler ve sağkalım tahminleri gibi farklı alanlarda çalışılmıştır (106-108). Sağkalım analizi için ANN'ler, belirli bir zaman diliminde bir olayın (ölüm veya nüks gibi) gerçekleşme olasılığını öngörmeyi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri sunmayı amaçlamaktadır.

2.12. Sınıflandırma Algoritmaları

Sınıflandırma algoritmaları, veri analitiği ve yapay zeka alanında yaygın olarak kullanılan, veri setlerindeki örnekleri belirli kategorilere veya sınıflara ayırmayı amaçlayan matematiksel yöntemlerdir. Bu algoritmalar, verilen bir veri kümesinden öğrenme gerçekleştirerek yeni veya bilinmeyen verilerin hangi sınıfa ait olduğunu tahmin etmek için kullanılmaktadır. Aynı zamanda, sınıflandırma algoritmaları, model oluşturma sürecinin temel taşlarından biridir. Bu süreçte algoritmalar, verilerden öğrenerek gelecekteki tahminleri veya karar destek sistemlerini mümkün kılan matematiksel modeller üretmektedir.

Çalışmada kullanılan sınıflandırma algoritmalarından Lojistik Regresyon (Logistic Regression), veri sınıflarını ayırmak için doğrusal bir model kullanan basit ve hızlı bir yöntem olmaktadır; ancak, doğrusal olmayan ilişkilerde performansı sınırlı kalmaktadır. Karar Ağacı (Decision Tree), veriyi dallara ayırarak if-else kurallarıyla sınıflandırma yapmaktadır; kolay anlaşılır bir yapıya sahip olmakla birlikte aşırı öğrenme (overfitting) riski taşımaktadır. Rastgele Orman (Random Forest), birden fazla karar ağacının sonuçlarını birleştirerek daha kararlı ve genelleştirilebilir sonuçlar üretebilmektedir; ancak hesaplama maliyeti yüksek olmaktadır. Gradyan Artırma (Gradient Boosting), hataları düzelterek aşamalı bir model oluşturmakta ve yüksek doğruluk sağlamaktadır; ancak, eğitim süresi uzun olabilmektedir. Destek Vektör Makineleri (SVM), veriyi en iyi ayıran hiperdüzlemi belirlemekte ve küçük veri setlerinde yüksek doğruluk sağlamaktadır; ancak, büyük veri setlerinde ölçeklenebilirlik sorunları yaşayabilmektedir. k-En Yakın Komşu (k-Nearest Neighbors-kNN), yeni bir veriyi en yakın komşularının sınıfına göre sınıflandırmakta; ancak, büyük veri setlerinde yavaş çalışabilmektedir. Çok Katmanlı Algılayıcı (Multi-Layer Perceptron-MLP), yapay sinir ağlarının temel bir versiyonu olarak doğrusal olmayan ilişkileri modelleyebilmekte; ancak, hiperparametre optimizasyonu gerektirmektedir. Bu algoritmalara, Python'ın scikit-learn kütüphanesi aracılığıyla kolaylıkla erişilebilmektedir (109).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Akdeniz Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 01.01.2018 ile 01.08.2024 tarihleri arasında glioblastoma tanısıyla radyoterapi alan toplam 115 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri histopatolojik olarak doğrulanmış GBM tanısına sahip olmak, radyoterapi planlaması için simülasyon amacıyla çekilmiş BT görüntülerinin bulunması, tanı anında 18 yaş ve üstü olmak ve planlanan radyoterapiyi tamamlamış olmak şeklinde belirlenmiştir. Çalışmadan dışlama kriterleri ise BT görüntülerinin analiz için uygun olmaması, 18 yaşından küçük olmak, GBM dışı yüksek dereceli tümör tanısına sahip olmak, yalnızca radyolojik tanı ile GBM teşhisi almış olmak ve herhangi bir nedenle radyoterapiyi tamamlayamamış olmak olarak tanımlanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 02 Ocak 2025 tarihli ve TBAEK-18 karar numaralı etik onay alınmıştır (Ek 1)

3.2. Simülasyon, Konturlama ve Planlama

Hastaların simülasyonu, GE Discovery (General Electric Healthcare, ABD) veya GE LightSpeed (General Electric Healthcare, ABD) cihaz kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalar, tedavi sırasında sabit bir pozisyonda kalmalarını sağlamak amacıyla termoplastik maske ile immobilize edilmiştir. Görüntüler, 2,5 mm kesit kalınlığında spiral BT protokolüne uygun olarak alınmıştır.

Hastalar, sorumlu hekimin tercihlerine bağlı olarak RTOG protokolüne göre 2 volüm (46 Gy ve 60 Gy) ya da ESTRO-EANO protokolüne göre tek volüm (60 Gy) olacak şekilde konturlanmıştır. Performans durumu kötü olan hastalarda veya bazı 70 yaş üzeri hastalarda, NCCN kılavuzlarında önerilen, 15 fraksiyonda uygulanan 40 Gy hipofraksiyone rejim tercih edilmiştir. BT görüntüleri, MR görüntüleri ile füzyonlanarak tedavi alanlarının daha doğru belirlenmesi sağlanmıştır. Postoperatif MRG görüntüleri bulunmayan veya tanısı yalnızca stereotaktik biyopsi ile konulan hastalarda, konturlama için preoperatif MRG görüntülerinden yararlanılmıştır. Tümör rezeksiyonu sonrası oluşan cerrahi kavite

ve T1 sekanslarda kontrast tutulum alanları, 60 Gy hedef volümü içine dahil edilmiştir. Hedef hacim belirleme asistan doktor tarafından gerçekleştirilmiş ve bir uzman radyasyon onkoloğu tarafından kontrol edilmiştir. Tedavi planlamaları YART (Elekta Synergy Linear Accelerator, İsveç) Volümetrik ark tedavisi (VMAT) (Elekta Synergy Linear Accelerator, İsveç) veya Helikal YART (TomoTherapy HDA, Accuray, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. Klinik parametreler ve Patolojik tanı

Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri retrospektif olarak hastane kayıtlarından ulaşılmış ve değerlendirilmiştir. Bu parametreler arasında yaş, cinsiyet, performans durumu (ECOG), tümörün lateralitesi ve yerleşim yeri, cerrahi rezeksiyon derecesi, patoloji verileri, radyoterapi dozu ve tekniği, eşzamanlı ve adjuvan kemoterapi durumu yer almaktadır. Hastaların tamamının patolojik olarak GBM tanısı bulunmaktadır.

3.4. Onkolojik Takip

Hastaların radyoterapi sonrası lokal kontrol, nüks paternleri ve sağkalım analizleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Radyoterapi sonrası tüm hastaların, düzenli takip amacıyla her üç ayda bir kontrastlı beyin MR görüntüleme yapılmıştır. Klinik durumun kötüleşmesi veya nüks şüphesinin ortaya çıkması durumunda, üç aylık rutin görüntüleme süresi beklenmeden ek beyin MR görüntüleme istenmiştir. Tedaviye yanıt değerlendirmesi, güncel literatürde kabul gören RANO kriterlerine göre retrospektif olarak yapılmıştır.

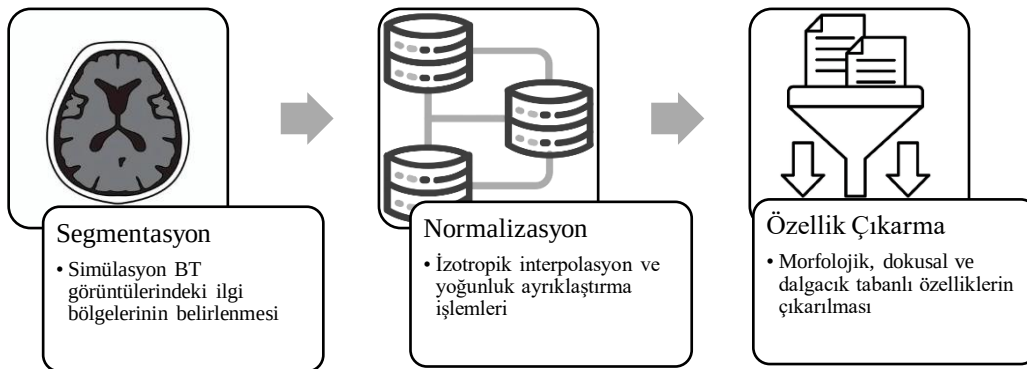
3.5. İstatistik Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics, versiyon 25.0) kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler temel özellikleri belirlemek için kullanılmıştır. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi ve gruplar arası farklılıklar için log-rank testi uygulanmıştır. Genel sağkalım hastanın patolojik tanı tarihi ile ölüm tarihi veya son görülme tarihi arasındaki süre olarak belirlenirken progresyon tarihi, patolojik tanı tarihi ile progresyonun tespit edildiği MRG tarihi

olarak belirlenmiştir. Prognostik faktörleri belirlemek için univaryan ve multivaryan Cox regresyon analizi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.6. Radyomik Analiz

Simülasyon sırasında elde edilen tedavi planlama BT görüntüleri, radyomik özelliklerin güvenilir şekilde çıkarılabilmesi için standart bir ön işleme sürecine tabi tutulmuştur. Görüntüler, voxel intensite değerlerinde tutarlılığı sağlamak ve cihazlar arası varyasyonları azaltmak amacıyla z-skor normalizasyonu yöntemiyle normalize edilmiştir. Artefaktlar veya düşük kaliteli görüntüler, analizden önce manuel olarak incelenmiş ve uygun olmayan görüntüler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalardan elde edilen tedavi planlama BT görüntüleri, DICOM formatında aktarılmış ve 3D Slicer Radiomics yazılımı (versiyon 5.6.2) kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz için standart bir ön işleme prosedürü uygulanmış ve bu kapsamda görüntüler, her ekseninde $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ olacak şekilde yeniden voxel boyutlarının standartlaştırılmasına tabi tutulmuştur. Her hasta için toplamda 851 özellik elde edilmiş olup bunlar şu kategorilere ayrılmıştır: 14 şekil temelli özellik, 18 birinci derece istatistiksel özellik, 24 GLCM özelliği, 14 GLDM özelliği, 16 GLRLM özelliği, 16 GLSZM özelliği, 5 NGTDM özelliği ve 744 dalgacık dönüşümü (wavelet-transform) özelliği elde edilmiştir. Özellik çıkarımı sırasında ek bir görüntü filtresi kullanılmamıştır.



Şekil 3.1. Tıbbi Görüntülerde Radyomik Analiz için Standartlaştırılmış İş Akışı

3.7. Derin Sinir Ağı Uygulaması ve Model Geliştirme

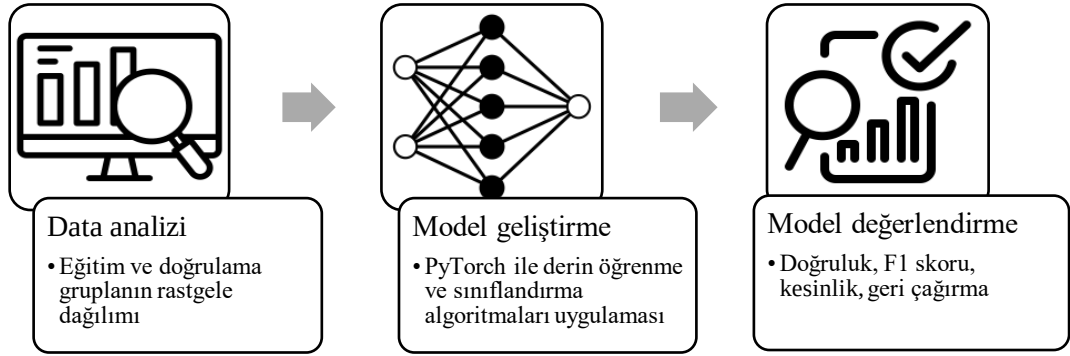
Bu çalışmada, model çıktıları iki temel soruya yanıt aramak üzere tasarlanmıştır:

1. 1 yıl sonunda hayatta kalma durumu
2. 6 ay sonunda progresyon varlığı

Genel sağkalım modelinde çalışmaya dahil edilen 115 hastanın tamamı analizlere dahil edilmiştir. Buna karşılık, progresyonsuz sağkalım modelinde, 6 aylık progresyon bilgisine ulaşamayan 14 hasta analizlere dahil edilmemiştir ve model 101 hastanın verileriyle geliştirilmiştir. Her iki soru da VAR veya YOK gibi ikili sonuçlar üreten sınıflandırma problemleri olarak ele alınmıştır.

Çalışmada, Python 3.12 sürümü ve ilgili Python modülleri (numpy v1.26.4, pandas v2.2.3, seaborn v0.13.2 ve torch v2.5.1+cpu) kullanılmıştır. Kategorik veriler, scikit-learn kütüphanesinin LabelEncoder yöntemi ile sayısal değerlere dönüştürülmüştür. Eksik değerler, pandas kütüphanesi kullanılarak kategorik verilerde "EKSİK" etiketiyle, sayısal verilerde ise ortalama değerle doldurulmuştur. Veri setinin %20'si test verisi olarak otomatik bir şekilde ayrılmış, modeller %80'lik eğitim verisi ile eğitilmiş ve performans değerlendirmesi %20'lik test verisi üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Sinir ağı modeli, PyTorch kütüphanesi kullanılarak oluşturulmuştur. Optimizasyon için Adam algoritması tercih edilmiş, kayıp fonksiyonu olarak ise CrossEntropyLoss kullanılmıştır. Model, altı gizli katmandan oluşan özel bir derin sinir ağı mimarisine sahiptir. Gizli katmanlar sırasıyla 256, 128, 64, 32 ve 16 nöron içerirken, çıktı katmanı ikili sınıflandırma için iki nörondan oluşmaktadır. Her gizli katmandan sonra aşırı öğrenmeyi önlemek amacıyla %50 oranında bir dropout katmanı eklenmiştir. Gizli katmanlarda aktivasyon fonksiyonu olarak doğrusal olmayanlık eklemek için ReLU (Rectified Linear Unit) kullanılmıştır.



Şekil 3.2. Yapay zeka tabanlı model geliştirme iş akış şeması

Sınıflandırma Algoritmaları

Çalışmamızda, scikit-learn kütüphanesi bünyesindeki sınıflandırma algoritmaları kullanılarak alternatif modeller geliştirilmiş ve bu modellerin başarısı değerlendirilmiştir. Bu kapsamda, Lojistik Regresyon (Logistic Regression), Karar Ağacı (Decision Tree), Rastgele Orman (Random Forest), Gradyan Artırma (Gradient Boosting), Destek Vektör Makineleri (Support Vector Machines - SVM), k-En Yakın Komşu (k-Nearest Neighbors - kNN) ve Çok Katmanlı Algılayıcı (Multi-Layer Perceptron - MLP) algoritmaları değerlendirilmiştir. Model performanslarını değerlendirmek amacıyla doğruluk (accuracy), kesinlik (precision), duyarlılık (recall) ve F1 skoru (F1-score) metrikleri kullanılmıştır.

Hiperparametre Optimizasyonu

Model performansını artırmak ve her iki soruya yönelik en iyi sonuçları elde etmek amacıyla, GridSearchCV fonksiyonu kullanılarak hiperparametre optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. GridSearchCV, her modelin hiperparametre kombinasyonlarını değerlendirerek en iyi sonucu veren parametre kombinasyonlarını belirlemiştir. Bu sayede hem en iyi sınıflandırma modeli hem de bu modelin en uygun hiperparametrelerle çalıştırılması sağlanmıştır. Hiperparametre aralıkları ve optimizasyon sürecinde kullanılan grid değerleri, Çizelge 3.1'de özetlenmiştir.

Çizelge 3.1. Kullanılan Farklı Sınıflandırma Algoritmalarının, Hiperparametre Aralıkları ve Optimizasyon Sürecinde Kullanılan Grid Değerleri

Model	Hiperparametreler
Lojistik Regresyon	C: [0.1, 1, 10]
Karar Ağacı	max_depth: [3, 5, 10]
Rastgele Orman	max_depth: [3, 5, 10], n_estimators: [50, 100]
Gradyan Artırma	learning_rate: [0.01, 0.1], n_estimators: [50, 200]
Destek Vektör Makineleri	C: [0.1, 1, 10], kernel: [linear, rbf]
k-En Yakın Komşu	n_neighbors: [3, 5, 10]
Çok katmanlı algılayıcı	hidden_layer_sizes: [(200,), (700,)], learning_rate_init: [0.001, 0.01]

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Çizelge 4.1’de, tedaviye ilişkin özellikler ise Çizelge 4.2’de sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 115 hastanın %51,3’ü erkek (n=59), %48,7’si kadın (n=56) olup, medyan yaş 60 (28-82) olarak hesaplanmıştır. Cerrahi yöntemler değerlendirildiğinde, 70 hastaya (%60,9) gross total rezeksiyon (GTR), 31 hastaya (%27) subtotal rezeksiyon (STR) uygulanmış, 14 hastaya (%12,1) ise stereotaktik biyopsi ile tanı konulmuştur.

Tümör yerleşim yerleri analiz edildiğinde, en sık temporal lobda (%31,2) yerleşim gösterdiği, bunu frontal lobun (%27,89) takip ettiği görülmüştür. İnfratentoryal yerleşim ise sadece iki hastada (%1,7) saptanmıştır. Radyoterapi dozlarına ilişkin değerlendirmede, hastaların %62,6’sına (n=72) RTOG protokolü ile iki fazlı tedavi, %26,1’ine (n=30) ESTRO-EANO protokolüne göre tek faz 60 Gy ve %11,3’üne (n=13) hipofraksiyone radyoterapi uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %89,6’sı (n=103) eşzamanlı TMZ tedavisi almıştır.

Çizelge 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri ile Tümöre Ait Radyolojik ve Patolojik Özellikler

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	56	48,7
Erkek	59	51,3
Yaş		
<60	55	47,8
≥60	60	52,2
ECOG Performans Skoru		
0	19	16,5
1	59	51,3
2	21	18,3
3	16	13,9
IDH mutasyon durumu		
Wild	109	94,8
Mutant	6	5,2
P53 mutasyon durumu		
Wild	8	7,0
Mutant	87	75,7
Bilinmiyor	20	17,4
Ki67		
≤ %20	53	46,1
>%20	39	33,9
Bilinmiyor	23	20,0
Ventrikül tutulumu		
Var	34	29,6
Yok	81	70,4
Multifokalite/Multisentrisite		
Var	40	34,8
Yok	75	65,2
Lateralite		
Sağ	49	42,6
Sol	51	44,3
Bilateral	15	13,0
Yerleşim yeri		
Temporal	36	31,3
Frontal	32	27,8
Parietal	22	19,1
Oksipital	9	7,8
Bazal Ganglia	6	5,2
Korpus kallozum	6	5,2
Talamus	2	1,7
Serebellum	2	1,7

Çizelge 4.2. Tedaviye ilişkin özellikler

	Hasta sayısı (n=115)	Yüzde (%)
Cerrahi rezeksiyonun derecesi		
Gross Total Rezeksiyon	70	60,9
Subtotal Rezeksiyon	31	27
Stereotaktik Biyopsi	14	12,2
Radyoterapi protokolü ve dozu		
RTOG-NRG protokolü (46-60 Gy)	72	62,6
ESTRO-EANO protokolü (60 Gy)	30	26,1
Hipofraksiyone şema (40 Gy)	13	11,3
Kullanılan Radyoterapi Tekniği		
YART	38	33,0
VMAT	2	1,7
Tomoterapi	75	65,2
Eşzamanlı Temozolomid		
Var	103	89,6
Yok	12	10,4
Adjuvan Temozolomid		
Var	71	61,7
Yok	44	38,3

4.2.Sağkalım Analizleri

Medyan sağkalım süresi 13 ay, medyan progresyonsuz sağkalım süresi ise 6 ay olarak saptanmıştır. Çalışmada, 1 yıllık genel sağkalım oranı %52,7, 6 aylık progresyonsuz sağkalım oranı %62,6, 1 yıllık PS ise %29,3 olarak bulunmuştur. Genel ve progresyonsuz sağkalım grafikleri Şekil 4.1’de sunulmuştur.

Bu çalışmada, hipofraksiyone tedavi protokolü uygulanan hastaların 1 yıllık genel sağkalım oranlarının, RTOG veya ESTRO-EANO protokolüne göre tedavi edilen hastalara kıyasla daha düşük olduğu gözlenmiştir (sırasıyla %15,4, %52,2 ve %70; $p = 0,02$ ve $p < 0,001$). Ancak, RTOG ve ESTRO-EANO protokolleri ile tedavi edilen hastalar arasında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p = 0,053$). Alt grup analizi yapıldığında 70 yaş ve üstü hastalarda konvansiyonel veya hipofraksiyone tedavi tercih edilmesi GS açısından anlamlı bir

fark oluşturmazken ($p = 0,887$) 70 yaş altı grupta konvansiyel RT ile tedavi edilen hasta grubunda bu fark anlamlı tespit edilmiştir ($p = 0,016$).

Cerrahi yöntemler değerlendirildiğinde, gross total rezeksiyon yapılan hastaların GS sonuçlarının, subtotal rezeksiyon veya biyopsi yapılan hastalardan daha iyi olduğu ortaya konmuştur (%66,9 vs %35,5 vs %21,4; $p = 0,001$). Ancak, subtotal rezeksiyon ve biyopsi yapılan hastalar arasında GS açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,64$). Radyoterapi dozu ve protokolü ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olmasına karşın, cerrahi yöntemin PS üzerindeki etkisi dikkat çekici bulunmuştur. GTR, STR ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar vermiştir ($p = 0,006$). Ayrıca, GTR ile biyopsi arasında anlamlı fark saptanırken ($p = 0,001$), STR ve biyopsi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,64$).

Multifokal tümöre sahip hastalarda (%62,4 vs %35; $p = 0,002$), bilateral tümör görülen hastalarda (%55,7 vs. %33,3; $p = 0,008$) ve ventrikül uzanımı (ependimal kontrastlanma varlığı) olan hastalarda (%61,4 vs. %32,4; $p = 0,035$) genel sağkalım oranlarının anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir. ECOG performans skoru 0-1 olan hastalar, ECOG 2-3 olan hastalara kıyasla belirgin olarak daha iyi genel sağkalım oranları göstermiştir (%67,5 vs. %16,2; $p < 0,001$). Progresyonsuz sağkalım oranları değerlendirildiğinde, düşük ECOG performans skoru ($p < 0,001$), tümörün bilateralitesi ($p = 0,004$), multifokal tümör varlığı ($p = 0,003$) ve ventrikül uzanımı varlığı ($p = 0,005$) istatistiksel olarak daha kötü PS ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur.

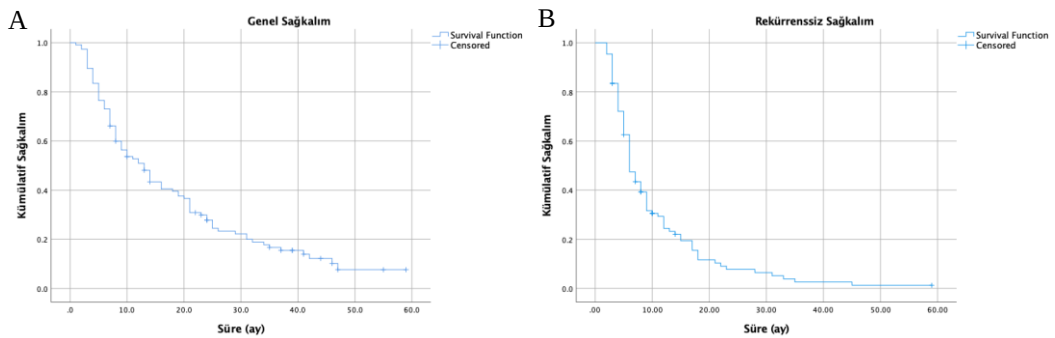
Altmış yaş altı hastaların genel sağkalım oranları, 60 yaş ve üzeri hastalardan anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (%72,6 vs. %34,4; $p < 0,001$). Ancak tanıdaki hasta yaşının PS üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,062$). Moleküler alt gruplar karşılaştırıldığında, IDH mutasyonu olmayan yalnızca 6 hasta bulunduğundan, mutant ve mutant olmayan grupların karşılaştırılmasında GS ve PS açısından anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Ayrıca, p53 ve Ki-67 analizlerinde p değerleri belirlenen anlamlılığın üzerinde kalmıştır.

Eşzamanlı TMZ uygulanan hastalarda, bu tedavinin GS oranları üzerindeki etkisi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0,024$). Eşzamanlı kemoterapi alan hastalarda bir yıllık genel sağkalım oranı %58 iken, kemoterapi almayan hastalarda bu oran %8'dir. Eşzamanlı TMZ'nin progresyonsuz sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir ($p = 0.059$). Adjuvan TMZ alan hastalar almayan hastalardan belirgin biçimde daha iyi GS ve PS sonuçları göstermiştir ($p < 0,001$; $p < 0,001$).

4.3.Sağkalım Modelleri

4.3.1. Bir yıllık genel sağkalım modeli

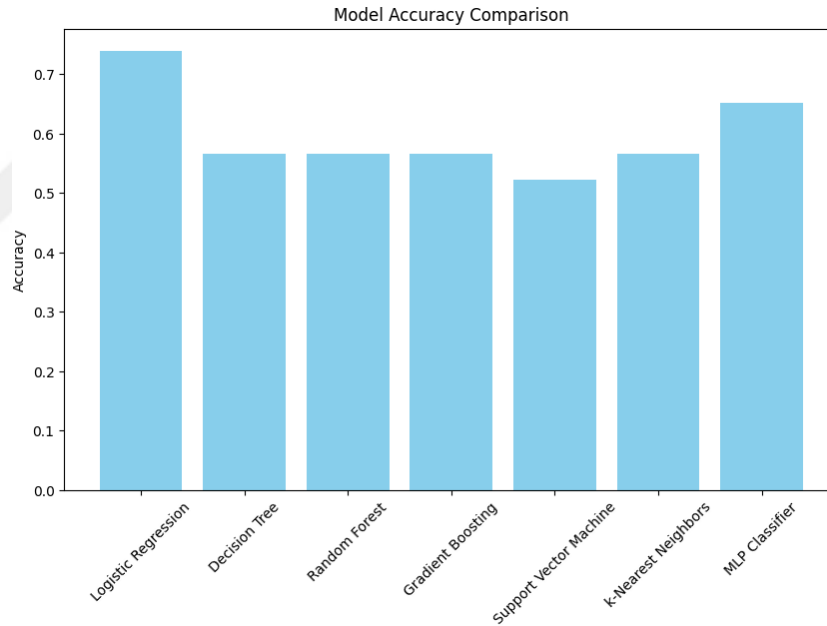
Bir yıllık genel sağkalım modelinde, Lojistik Regresyon modeli, 0,739 doğruluk oranı ile en iyi performansı sergilemiştir. Bu başarı, düzenleme parametresi $C = 10$ ile elde edilmiştir. Bu sonuç, veri özelliklerinin doğrusal ayrılabilirliğini desteklediği durumlarda, basit doğrusal modellerin daha karmaşık algoritmalarından daha iyi performans gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 1 yıllık genel sağkalım modellerinin doğruluk karşılaştırmaları ve kullanılan hiperparametreler Çizelge 4.3'te gösterilmiştir. Şekil 4.2'de farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 1 yıllık genel sağkalım modellerinin doğruluk karşılaştırmaları sunulmuştur.



Şekil 4.1. Genel Sağkalım (A) ve Progresyonsuz Sağkalım (B) Grafikleri

Çizelge 4.3. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 1 yıllık genel sağkalım modellerinin doğruluk karşılaştırmaları ve kullanılan hiperparametreler

Model	En İyi Parametreler	Doğruluk
Lojistik Regresyon	'C': 10	0,739130
Karar Ağacı	'max_depth': 3	0,478261
Rastgele Orman	'max_depth': 3, 'n_estimators': 50	0,565217
Gradyan Artırma	'learning_rate': 0,1, 'n_estimators': 50	0,565217
Destek Vektör Makineleri	'C': 10, 'kernel': 'rbf'	0,521739
k-En Yakın Komşu	'n_neighbors': 10	0,565217
Çok katmanlı algılayıcı	'hidden_layer_sizes': (700,) 'learning_rate_init': 0,01	0,521739



Şekil 4.2. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 1 yıllık genel sağkalım modellerinin doğruluk karşılaştırmaları

Lojistik regresyon modeli, tüm metriklerde en yüksek performansı göstermiştir. Özellikle f1 skoru ile diğer modellerin önüne geçmiştir. Buna karşılık, rastgele orman modeli en düşük doğruluk ve duyarlılık değerlerine sahip olarak en zayıf performansı sergilemiştir. Destek vektör makineleri ve gradyan artırma modelleri benzer sonuçlar verirken, kesinlik değerlerinde dikkat çekici farklılıklar

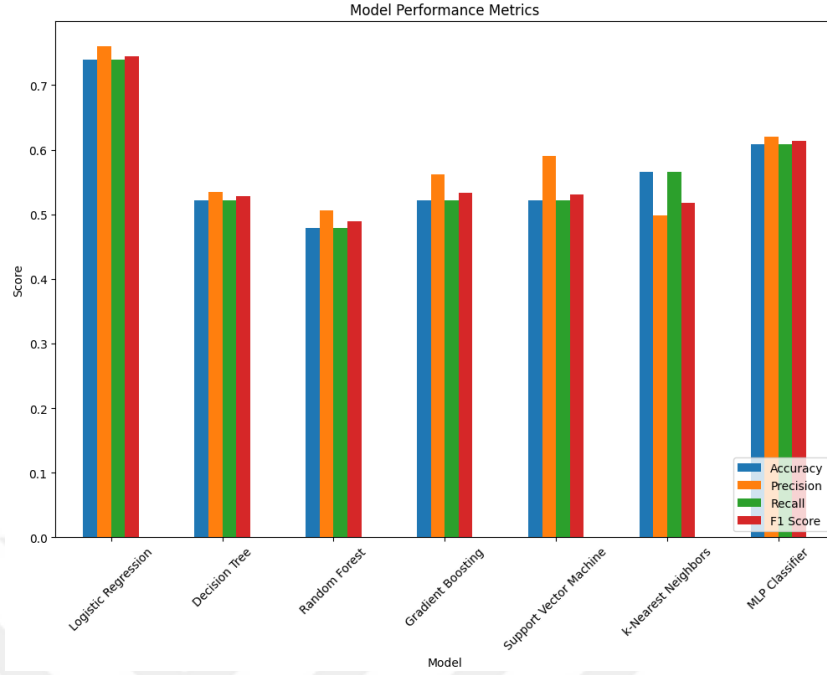
göstermektedir. Ayrıca, k-en yakın komşu modeli daha iyi bir duyarlılık değeri sunarken, çok katmanlı algılayıcı modeli kesinlik ve f1 skoru açısından daha başarılı bulunmuştur. Bu sonuçlar, farklı modellerin belirli senaryolarda farklı güçlü ve zayıf yönleri sahip olabileceğini göstermektedir. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 1 yıllık genel sağkalım modellerinin performans metrikleri Çizelge 4.4'te ve Şekil 4.3'te özetlenmiştir.

Model oluşturma sürecinde, özellik seçimi iki farklı yöntemle değerlendirilmiştir. İlk yöntemde, makine öğrenmesi algoritmasının kendi içsel özellik seçimi mekanizması kullanılmış ve modelin doğruluk metriği hesaplanmıştır. İkinci yöntemde ise, araştırmacı tarafından yapılan manuel özellik seçimi ile en önemli olduğu değerlendirilen yedi özellik modele dahil edilmiştir.

Her iki yaklaşımın sonuçları karşılaştırıldığında, makine öğrenmesi algoritması tarafından seçilen özelliklerle oluşturulan modelin doğruluğu ile manuel olarak seçilen özelliklerle oluşturulan modelin doğruluğu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, algoritmanın kendi özellik seçimi sürecinin yeterince etkili olduğunu ve manuel müdahalenin model performansı üzerinde önemli bir iyileştirme sağlamadığını göstermektedir. Sonuçlar, modelin otomatik özellik seçimi mekanizmasının güvenilirliğini desteklemekte ve manuel müdahalenin bu bağlamda gereksiz olabileceğini önermektedir.

Çizelge 4.4. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 1 yıllık genel sağkalım modellerinin performans metrikleri

Model	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1 skoru
Lojistik Regresyon	0,73913	0,760535	0,73913	0,744306
Karar Ağacı	0,521739	0,535197	0,521739	0,52756
Rastgele Orman	0,478261	0,505686	0,478261	0,488613
Gradyan Artırma	0,521739	0,561265	0,521739	0,532927
Destek Vektör Makineleri	0,521739	0,590301	0,521739	0,530849
k-En Yakın Komşu	0,565217	0,498856	0,565217	0,518329
Çok katmanlı algılayıcı	0,608696	0,620428	0,608696	0,613458



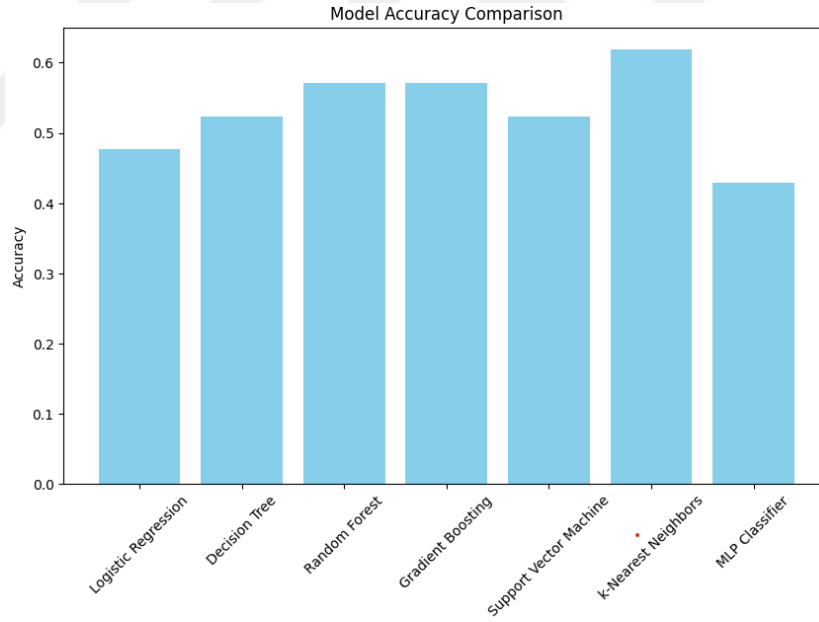
Şekil 4.3. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 1 yıllık genel sağkalım modellerinin performans metrikleri

4.3.2. Altı aylık progresyonsuz sağkalım modeli

Altı aylık progresyonsuz sağkalım modelinde, gradyan artırma modeli, veri seti üzerinde en iyi performansı göstermiştir. Modelin başarısında, özellikle düşük bir öğrenme oranı ($\text{learning_rate} = 0,01$) ve az sayıda karar ağacı ($n_estimators = 50$) kullanılması etkili olmuştur. Bu ayarlar, modelin aşırı öğrenme (overfitting) riskini azaltırken, veri setindeki sınıflandırma sınırlarını iyi temsil etmesini sağlamıştır. K-en yakın komşu (k-nn) modeli de dikkate değer bir başarı sergilemiş, ancak performans açısından gradyan artırma modelinin gerisinde kalmıştır. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 6 aylık progresyonsuz sağkalım modellerinin doğruluk karşılaştırmaları ve kullanılan hiperparametreler Çizelge 4.5'te gösterilmiştir. Şekil 4.4'te farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 6 aylık genel sağkalım modellerinin doğruluk karşılaştırmaları sunulmuştur.

Çizelge 4.5. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 6 aylık progresyonsuz sağkalım modellerinin doğruluk karşılaştırmaları ve kullanılan hiperparametreler

Model	En İyi Parametreler	Doğruluk
Lojistik Regresyon	'C': 0.1	0,476190
Karar Ağacı	'max_depth': 5	0,523810
Rastgele Orman	'max_depth': 3, 'n_estimators': 100	0,476190
Gradyan Artırma	'learning_rate': 0,01, 'n_estimators': 50	0,666667
Destek Vektör Makineleri	'C': 1, 'kernel': 'rbf'	0,523810
k-En Yakın Komşu	'n_neighbors': 3	0,619048
Çok katmanlı algılayıcı	'hidden_layer_sizes': (700,), 'learning_rate_init': 0,001	0,476190

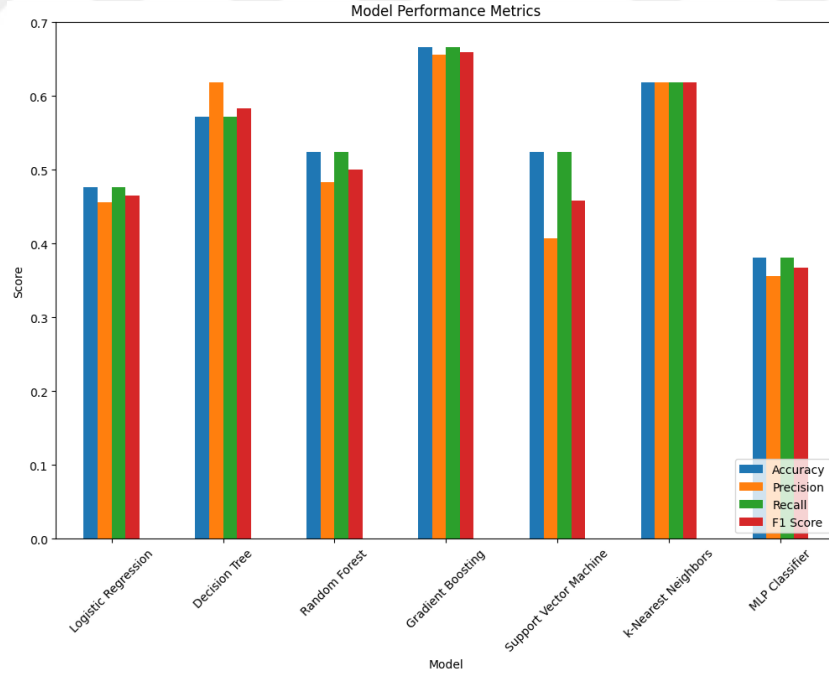


Şekil 4.4. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 6 aylık progresyonsuz sağkalım modellerinin doğruluk karşılaştırmaları

Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 6 aylık progresyonsuz sağkalım modellerinin performans metrikleri Çizelge 4.6’da ve Şekil 4.5’te özetlenmiştir.

Çizelge 4.6. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 6 aylık progresyonsuz sağkalım modellerinin performans metrikleri

Model	Doğruluk	Kesinlik	Duyarlılık	F1 skoru
Lojistik Regresyon	0,476190	0,455556	0,476190	0,465075
Karar Ağacı	0,571429	0,618182	0,571429	0,583529
Rastgele Orman	0,523810	0,483333	0,523810	0,500000
Gradyan Artırma	0,666667	0,655556	0,666667	0,659593
Destek Vektör Makineleri	0,523810	0,407407	0,523810	0,458333
k-En Yakın Komşu	0,619048	0,619048	0,619048	0,619048
Çok katmanlı algılayıcı	0,380952	0,355556	0,380952	0,367816



Şekil 4.5. Farklı sınıflandırma algoritmaları kullanılarak oluşturulan 6 aylık progresyonsuz sağkalım modellerinin performans metrikleri

5. TARTIŞMA

Glioblastomalar, sık tanı konulmalarına ve erişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörleri olmalarına rağmen, moleküler heterojeniteleri nedeniyle tedavisi son derece zordur. Gelişen cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi seçeneklerine rağmen, en kötü prognoza sahip tümörlerden biri olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, kliniğimizde tedavi edilen glioblastoma hastalarının sağkalım sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirilmesi ve derin öğrenme algoritmalarını kullanan bir model geliştirerek prognostik sağkalım tahminlerinin optimize edilmesi amaçlanmıştır.

Literatürde, IDH-mutant tip tümöre sahip hastaların IDH-wild tip tümörü olan hastalara kıyasla daha iyi prognoz sergilediği yaygın olarak rapor edilmiştir (24). IDH mutasyonları, sekonder GBM'lerde %73 oranında görülürken, primer GBM'lerde bu oran yalnızca %3.7 civarındadır (110). Literatürdeki çalışmalarda IDH mutasyonlarının daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu ve GBM hastalarında medyan sağkalımı önemli ölçüde artırdığı (IDH-wild: 15 ay; IDH-mutant: 31 ay) gösterilmiştir (111). Bu önemli prognostik fark, 2021 yılı güncel SSS tümörleri sınıflamasında da etkili olmuş ve IDH-mutant tip hastalar artık GBM kategorisinden çıkarılarak ayrı bir tanı grubu oluşturulmuştur (34). Çalışmamızda, 2021 DSÖ sınıflaması öncesinde GBM tanısı almış olan hastalar da dahil edildiğinden, 6 hastada IDH mutasyonu tespit edilmiştir. Ancak, hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle IDH-mutant tip ve IDH-wild tip grupları arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Malign tümörlerde en sık izlenen mutasyonlardan biri olan p53 mutasyonu, pek çok kanser türünde görülebilmekte ve glioblastomalarda da sık rastlanmaktadır. Literatürde, primer glioblastomalarda %28, sekonder glioblastomalarda ise %65 oranında p53 mutasyonu görüldüğü bildirilmiştir (112). Ancak, p53'ün prognostik etkisi üzerine yapılan çalışmalar net bir sonuç vermemektedir. Bazı araştırmalar p53 mutasyonunun daha kötü bir prognoz ile ilişkili olduğunu ve tedaviye direnci artırdığını bildirirken, bazıları sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisini

gösterememiştir (113-115). Çalışmamızda, p53 wild ve mutant gruplar arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır, ancak çalışmada p53 wild hasta sayısının azlığı nedeniyle daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalar p53'ün glioblastoma prognozundaki rolüne ilişkin daha yol gösterici olacaktır.

Ki-67 indeksi, tümör agresifliğini gösteren önemli bir parametredir ve nöro-onkolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, Ki-67'nin prognostik rolü konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Çeşitli çalışmalarda GBM hastaları için %10, %15, %20 ve hatta %27 gibi farklı eşik değerler önerilmiş, ancak evrensel bir eşik değeri henüz tanımlanamamıştır (116-119). Bu çalışmada, literatürdeki önceki çalışmalara dayanılarak Ki-67 için %20 eşik değeri belirlenmiştir. Analizlerimizde, Ki-67'nin %20'nin üzeri ve altı gruplar arasında genel sağkalım veya hastalıksız sağkalım açısından anlamlı bir fark yaratmadığı gözlenmiştir. Bu durum, Ki-67'nin prognostik rolünün diğer klinik faktörlere bağlı olabileceğini düşündürmekte ve gelecekte daha standartlaştırılmış analizlerin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Stupp protokolünde, TMZ eşliğinde yapılan eşzamanlı kemoterapi, yüksek dereceli gliomaların tedavisinde genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerinde anlamlı iyileşmeler sağlamaktadır. TMZ tedavisi ile medyan genel sağkalım süresi 14,6 ay olarak rapor edilirken, sadece radyoterapi uygulanan grupta bu süre 12,1 ay civarındadır. Benzer şekilde, TMZ tedavisiyle medyan hastalıksız sağkalım süresi 6,9 ay iken, radyoterapi grubunda bu süre 5,0 ay olarak belirlenmiştir (3). Bu fark MGMT metilasyonu olan hastalarda daha da belirgindir. MGMT metilasyonu olan ve TMZ eşzamanlı radyoterapi alan hasta grubunda medyan genel sağkalım 21,7 ay bulunmuştur. Bu parametre TMZ tedavisinin etkinliğini belirleyen en önemli prognostik faktörlerden biridir. Çalışmamızda, eşzamanlı TMZ tedavisi alan grubun GS ve PS oranları daha iyi bulunmuştur. Literatürde, MGMT metilasyonu pozitif olan hastalarda TMZ'in etkinliğinin belirgin şekilde arttığı ve genel sağkalım süresinin uzadığı gösterilmiştir (83). Ancak, merkezimizde MGMT metilasyon durumu rutin olarak çalışılmadığı için bizim kohortumuzda bu parametreye göre sağkalım analizleri yapılamamıştır.

GBM'de prognostik öneme sahip en önemli faktörlerden biri ECOG performans durumudur (15). Kötü performans skoruna sahip hastaların (ECOG ≥ 3) yaşam beklentisi diğer hastalardan daha düşüktür. Çalışmamızda hastalar ECOG skorlarına göre 0-1 ve 2-3 olmak üzere iki gruba ayrıldığında ECOG skoru 0-1 olan hastaların genel sağkalımının ve hastalısız sağkalımının, skoru 2-3 olan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Bilateral tümör yerleşimi, glioblastomanın agresif davranış sergileyen bir alt tipi olarak dikkat çekmektedir. Özellikle, "kelebek glioblastoma" olarak adlandırılan alt tip, korpus kallozum üzerinden karşı hemisfere geçerek geniş infiltratif tümör alanları oluşturmaktadır (120). Bu durum, tedavi planlamasında zorluklara neden olmakta ve geniş radyoterapi alanları nedeniyle RT ilişkili yan etkilerin insidansını artırmaktadır. Literatürde, kelebek glioblastoma hastalarının genel sağkalımının kötü olduğu ve medyan sağkalım süresinin 6 aydan kısa bir süreyle sınırlı olduğu bildirilmiştir (121, 122). Multifokal ve multisentrik glioblastomalar da kötü prognozla ilişkilendirilen diğer tümör alt tipleridir (123). Multifokal glioblastoma hastalarının medyan sağkalım süresinin 7,6 ila 12 ay arasında değişmektedir ve unifokal glioblastomalara göre daha kötü sağkalım göstermektedir (123). Haque ve arkadaşları multifokal glioblastoma vakalarının %17,2'lik bir oranla nadir olmayan bir alt grup oluşturduğu bildirmişlerdir (124). Çalışmamızda, hasta sayısının azlığı nedeniyle multifokal ve multisentrik tümörler bir grup halinde ele alınmış ve unifokal GBM ile karşılaştırıldığında literatürle uyumlu şekilde daha kötü progresyonsuz ve genel sağkalım açısından kötü bir seyir gösterdiği saptanmıştır.

GBM prognozunda gross total rezeksiyon sağkalımı olumlu yönde etkileyen en önemli parametrelerden biridir (58). Daha geniş rezeksiyon yapılan hastalarda sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiş, kontrast tutan tümörün tam rezeksiyonunun yanı sıra, kontrast tutmayan tümör bileşenlerinin de genişletilmiş şekilde çıkarılmasının sağkalımı artırdığı ortaya konmuştur (125). Çalışmamızda GTR yapılan hastalarda bu bulgularla uyumlu şekilde daha iyi sağkalım sonuçları göstermiştir.

Radyoterapi dozları ve tedavi protokolleri incelendiğinde, konvansiyonel (60 Gy) RT alan hastalarda daha iyi sağkalım sonuçları elde edildiği izlenmektedir (21). Hipofraksiyone (40 Gy) RT alan grupta genellikle düşük ECOG skoru, ileri yaş veya komorbid hastalığı olan bireylerin bulunmasının bu duruma neden olmuş olabileceği düşünülmektedir. Yaş, GBM hastalarında sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörlerden biridir. Curran ve arkadaşlarının klasik RTOG çalışmasında, 50 yaş üstü olmanın GBM için kötü prognozla ilişkili olduğunu ancak buradaki en önemli değişkenin performans skoru olduğunu gösterilmiştir (126). CBTRUS raporlarında da yaş ilerledikçe sağkalım oranlarının kötüleştiği, 75 yaş ve üstü hastalarda 2 yıllık sağkalımın % 2,6'ya kadar düştüğünü bildirilmiştir (127). Kohortumuzda, 70 ve yaş üstü hastalar performans durumunun iyi olması ve uzun süreli tedaviye uyum gösterebilir olması halinde konvansiyonel tedavi almıştır, bu iki grup karşılaştırıldığında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda yaşlı GBM hastalarında kısa süreli, hipofraksiyone RT'nin standart RT ile benzer sağkalım sonuçları sağladığı gösterilmiştir.

Glioblastomada klinik ve prognostik faktörler iyi bir şekilde belirlenmiş olsa da bu malign hastalığın kısa sağkalımını tahmin edebilecek, yaygın kullanıma geçmiş bir prognostik model henüz geliştirilmiş değildir. Yapay zeka alanındaki ilerlemelerle birlikte, klinik ve genomik özelliklere dayanan yapay sinir ağlarını ve makine öğrenmesini kullanan çeşitli modeller geliştirilmiştir. Samara ve arkadaşları, SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) veri tabanını kullanarak glioblastoma hastalarının kısa, orta ve uzun dönem sağkalımları tahmin etmek amacıyla bir öğrenme modeli geliştirmiştir. Araştırmada dört farklı makine öğrenimi algoritması kullanılmış; en iyi sonuçlar Rastgele Orman algoritması ile elde edilmiş ve modelin kısa ve uzun dönem doğrulukları sırasıyla %86 ve %81 olarak bildirilmiştir (128). Li ve çalışma arkadaşları ise glioblastoma hastalarının sağkalımını tahmin etmek için SEER veri tabanını kullanarak nomogramlar oluşturmuş ve prognostik faktörleri analiz etmek amacıyla Cox orantısız risk regresyon modelini uygulamıştır. Eğitim ve doğrulama gruplarının C-endeks değerleri sırasıyla 0,729 ve 0,734 olarak hesaplanmıştır (129). Benzer şekilde Rikan ve arkadaşları, yalnızca klinik verilerden yararlanarak derin öğrenme

ve makine öğrenimi tabanlı modellerle %90'ın üzerinde doğruluğa sahip tahmin modelleri geliştirmiştir, ve çalışmalarında derin sinir ağlarıyla geliştirilen modellerin üstünlüğünü vurgulamışlardır (130). Senders ve çalışma arkadaşları, SEER veri tabanını temel alarak 20 binden fazla hasta verisini kullanarak GBM hastalarının sağkalım süresini ve bir yıllık sağkalım durumunu etmek için makine öğrenmesi tabanlı çevrimiçi bir yazılım geliştirmiş ve bir yıllık sağkalım durumunu tahmin etmede 0,70 C-endeks değerine ulaştığı rapor edilmiştir (131).

Klinik modeller belirli ölçüde fayda sağlamakla birlikte, daha etkili prognostik modellerin geliştirilmesine olan ihtiyaç hala devam etmektedir. Tümörün heterojen yapısı nedeniyle GBM'de radyomik özelliklerin rolü dikkat çekicidir. Bu özelliklerin prognostik modellere entegre edilmesi, modellerin doğruluğunu artırma potansiyeline sahiptir (105). Özellikle MRG tabanlı radyomik özellikler bu konuda sıklıkla çalışılmıştır. Chelliah ve arkadaşları RT sonrası çekilen MR görüntülerini kullanarak tedavi sonrası 8 aylık sağkalımı tahmin etmek için derin öğrenme tabanlı bir model geliştirmişlerdir. Yalnızca klinik verileri kullanan modelin başarısı %80'in altında kalırken görüntüleme verilerinin eklenmesiyle doğruluk oranı %90'ın üzerine çıktığı izlenmiştir (132). Jia ve ark. (2022), multiparametrik MRG tabanlı radyomik bir nomogram geliştirerek GBM hastalarının sağkalım stratifikasyonunda yüksek doğruluk elde etmişlerdir. Bu nomogram, Destek Vektör Makineleri ile eğitilmiş ve eğitim/doğrulama kohortlarında eğri altında kalan alan sırasıyla 0.877 ve 0.919 bulunmuştur (133). MRG radyomiklerini kullanan 119 hastanın dahil edildiği bir çalışmada özellik seçim ve makine öğrenme modellerinin farklı kombinasyonları kullanılmış ve en iyi performans sağlayan modelin özellik seçilimi için ortaklı bilgi (mutual information) ve makine öğrenimi için Cox boost, Genelleştirilmiş Doğrusal Model Artırma veya Genelleştirilmiş olduğu ve bu kombinasyonların %77 C-endeksi elde ettiği, çalışmada kullanılan diğer yöntemler ise %64 ile %70 arası başarı gösterdiği gösterilmiştir (134). Literatürdeki farklı MRG tabanlı radyomik çalışmalarında benzer başarılar gösterilmiştir (135-137). Cepeda ve ark. (2023), glioblastoma hastalarında lokal progresyon bölgelerini tahmin etmek için çok parametrelili MR

görüntülerinden voxel bazlı radyomik özellikler kullanmış ve modelin eğri altında kalan alan değerini %81 olarak rapor etmiştir (138).

Wijethilake ve ark., radyomik (geometrik, histogram ve hacim özellikleri) ve genetik verileri birleştiren bir hiper-kolon bazlı konvolüsyonel ağ (PixelNet) geliştirmiştir. Bu model, tümör bölgelerini MR görüntülerinden segmentasyon yaparak çıkarılan radyomik özelliklerle genetik veri setlerini birleştirmiş ve bu verilerle GBM hastalarının sağkalımını tahmin etmiştir. PixelNet, radyogenomik modelin saf radyomik veya genetik modellere kıyasla daha yüksek doğruluk sağladığını göstermiştir (%91,67) (139).

MR radyomikleri beyin tümörlerinde en sık incelenen modalite olmaya devam ederken, BT radyomikleri de son dönemde erişilebilirliği nedeniyle dikkat çekmektedir. Marginean ve arkadaşlarını yüksek dereceli beyin tümörleri ve soliter metastazları ayırt etmek için BT- tabanlı radyomik özelliklerden faydalanmışlar ve %75'in üzerinde özgüllük ve duyarlılıkla bu ayrımı sağlamıştır (140). Özellikle BT'deki standartlaştırılmış gri seviye değerleri (Hounsfield üniteleri), doku yoğunluğu ile güçlü ilişkiler sunarak MRG'den elde edilen bulguları tamamlamaktadır. Compter ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada, BT radyomik özellikleri klinik verilerle birleştirilerek GBM hastalarında sağkalımı öngörmek için kullanılmıştır (141). Sonuçlar, klinik ve radyomik modeli içeren bir yaklaşımın C-endeksinin 0.69 olduğunu ve bu değer MRG tabanlı radyomik modellerle karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir (141). Çalışma ayrıca, BT radyomiklerinin hastaları düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayırma kapasitesini ortaya koyarak kişiselleştirilmiş tedavi kararlarına katkıda bulunabileceğini göstermiştir (141). Bizim çalışmamızda Lojistik Regresyon modeli, GBM hastalarının 1 yıllık sağkalım tahmini için %73,9 doğruluk oranı ile etkili bir performans göstermiştir. Bu sonuç, veri setinin doğrusal ayrılabilirliğini ve Lojistik Regresyonun basit ancak etkili bir model olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, BT radyomiklerinin, MRG'nin mümkün olmadığı veya sınırlı erişim sağlandığı durumlarda risk sınıflandırması ve prognoz belirlemede önemli bir potansiyele sahip olduğunu vurgulamaktadır.

Çalışmamız, GBM'de BT tabanlı radyomiklerle model oluşturan ikinci çalışmadır. Compter ve arkadaşlarının çalışmalarında yalnızca biyopsi ile tanı almış hastalar dahil edilirken, bizim çalışmamız bu açıdan daha heterojen bir grup içermektedir. GBM'de opere hastaları da dahil ederek radyoterapi tedavisi alanların BT bazlı radyomik özellikleriyle yapılan ilk çalışma olarak dikkat çekmektedir.



6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, BT radyomikleri, GBM yönetiminde tümör özelliklerinin invaziv olmayan, nicel değerlendirmesini mümkün kılarak prognostik doğruluğun artırılmasında ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin yönlendirilmesinde önemli bir potansiyele sahiptir. Genel ve progresyonsuz sağkalım modellerinizin bulguları, literatürdeki karmaşık radyomik modellerle karşılaştırıldığında tutarlılık göstermektedir. Bu çalışmanın bulguları, radyomiklerin GBM için klinik karar destek sistemlerine entegrasyonunun önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Daha geniş, çok merkezli veri setleriyle yapılacak gelecekteki çalışmalar, bu bulguların doğrulanması ve tahmin algoritmalarının daha da iyileştirilmesi için gereklidir.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Glioblastoma (GBM), santral sinir sisteminin en yaygın ve agresif primer beyin tümörüdür ve ortalama sağkalım yaklaşık 15 aydır. Bu çalışmada, radyoterapi simülasyonu için alınan bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülerinden elde edilen radyomik özelliklerin, klinik ve moleküler verilerle birleştirip derin öğrenme algoritmaları kullanarak GBM hastalarının genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PS) sonuçlarını öngörmeyi amaçlayan bir model geliştirmeyi amaçlanmaktadır.

Yöntemler: Bu çalışmaya, 2018-2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi'nde tedavi edilen 115 GBM hastası dahil edilmiştir. Klinik veriler retrospektif olarak toplanmıştır. BT görüntülerinden radyomik özellikler çıkarılmış ve standartlaştırma için ön işlemler uygulanmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier ve Cox regresyon yöntemleriyle yapılmıştır. Model geliştirme için yapay zeka tabanlı makine öğrenmesi algoritmaları kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 60, medyan GS süresi 13 ay ve medyan PS süresi 6 ay olarak saptanmıştır. Bir yıllık GS oranı %52,7, 6 aylık PS oranı ise %62,6 bulunmuştur. Multifokal tümör varlığı, bilateral tümör varlığı, düşük performans skoru ve ileri yaş, sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir. Gross total rezeksiyon ve eşzamanlı temozolomid kullanımı, sağkalımı anlamlı şekilde iyileştiren faktörlerdir. Klinik ve radyomik verilerin entegrasyonu ile oluşturulan, 1 yıllık GS modelinde Lojistik Regresyon modeli %73,9 doğrulukla en iyi performansı sergilerken, 6 aylık PS tahmininde Gradyan Artırma modeli, %66,7 ile en yüksek doğruluk oranını vermiştir.

Sonuç: Radyomik özelliklerin klinik ve moleküler verilerle entegrasyonu, GBM için kişiselleştirilmiş prognostik modellemede büyük bir potansiyele sahiptir. Bu bulgular, radyomiklerin tedavi stratejilerini geliştirmek için değerli bir araç olduğunu göstermektedir. Bulguların doğrulanması için daha geniş kapsamlı çalışmalar gereklidir.

Anahtar kelimeler: Glioblastoma, Radyoterapi, Radyomik, Derin Sinir Ağları

8. ABSTRACT

Background: Glioblastoma (GBM) is the most common and aggressive primary brain tumor of the central nervous system, with a median overall survival of approximately 15 months. This study aims to develop a predictive model for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in GBM patients by integrating radiomic features extracted from computed tomography (CT) images acquired during radiotherapy simulation with clinical and molecular data using deep learning algorithms.

Methods: The study included 115 GBM patients treated at Akdeniz University between 2018 and 2024. Clinical data were retrospectively collected. Radiomic features were extracted from CT images, and preprocessing steps were applied for standardization. Survival analyses were performed using Kaplan-Meier estimation and Cox regression models. Artificial intelligence-based machine learning algorithms were employed for model development.

Results: The median age of the patients included in the study was 60 years, with a median OS of 13 months and a median PFS of 6 months. The one-year OS rate was determined to be 52.7%, while the six-month PFS rate was 62.6%. Factors negatively affecting survival included the presence of multifocal tumors, bilateral tumor involvement, poor performance status, and advanced age. Gross total resection, in conjunction with concurrent temozolomide therapy, was found to be significantly associated with enhanced survival outcomes. Among the predictive models, logistic regression demonstrated the highest accuracy (73.9%) for one-year OS prediction, whereas the gradient boosting model achieved the best performance (66.7% accuracy) for six-month PFS prediction.

Conclusion: Integrating radiomic features with clinical and molecular data holds substantial potential for personalized prognostic modeling in GBM. These findings indicate that radiomics could be a valuable tool for enhancing treatment strategies. However, additional large-scale studies are necessary to validate these results.

Keywords: Glioblastoma, Radiotherapy, Radiomics, Deep Neural Networks

9. KAYNAKLAR

1. Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med*. 2005;353(8):811-22.
2. Kanderi T, Munakomi S, Gupta V. Glioblastoma Multiforme. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-96.
4. Hooper GW, Ginat DT. MRI radiomics and potential applications to glioblastoma. *Front Oncol*. 2023;13:1134109.
5. Kwiatkowska-Miernik A, Mruk B, Sklinda K, et al. Radiomics in the diagnosis of glioblastoma. *Polish Journal of Radiology*. 2023;88:461-6.
6. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*. 2019;21(Suppl 5):v1-v100.
7. Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016—2020. *Neuro-Oncology*. 2023;25(Supplement_4):iv1-iv99.
8. Price M, Ballard C, Benedetti J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2017–2021. *Neuro-Oncology*. 2024;26(Supplement_6):vi1-vi85.
9. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma*. Brisbane (AU): Codon Publications

Copyright: The Authors.; 2017.

10. Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:381-97.
11. Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol*. 2019;21(11):1357-75.
12. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(9):494-503; quiz 1 p following 16.

13. Yoshikawa MH, Rabelo NN, Telles JPM, Figueiredo EG. Modifiable risk factors for glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2023;46(1):143.
14. Thériault G, Goldberg M, Miller AB, et al. Cancer risks associated with occupational exposure to magnetic fields among electric utility workers in Ontario and Quebec, Canada, and France: 1970-1989. *Am J Epidemiol.* 1994;139(6):550-72.
15. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
16. Martinez-Lage M, Lynch TM, Bi Y, et al. Immune landscapes associated with different glioblastoma molecular subtypes. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):203.
17. Plaks V, Kong N, Werb Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? *Cell Stem Cell.* 2015;16(3):225-38.
18. Ahir BK, Engelhard HH, Lakka SS. Tumor Development and Angiogenesis in Adult Brain Tumor: Glioblastoma. *Mol Neurobiol.* 2020;57(5):2461-78.
19. Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002;282(5):C947-70.
20. Vollmann-Zwerenz A, Leidgens V, Feliciello G, et al. Tumor Cell Invasion in Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6).
21. Jain P, Vashist S, Panjiyar BK. Navigating the Immune Challenge in Glioblastoma: Exploring Immunotherapeutic Avenues for Overcoming Immune Suppression. *Cureus.* 2023;15(9):e46089.
22. Ranger AM, Patel YK, Chaudhary N, Anantha RV. Familial syndromes associated with intracranial tumours: a review. *Childs Nerv Syst.* 2014;30(1):47-64.
23. Melin BS, Barnholtz-Sloan JS, Wrensch MR, et al. Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nat Genet.* 2017;49(5):789-94.
24. Han S, Liu Y, Cai SJ, et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *British Journal of Cancer.* 2020;122(11):1580-9.

25. Makino Y, Arakawa Y, Yoshioka E, et al. Prognostic stratification for IDH-wild-type lower-grade astrocytoma by Sanger sequencing and copy-number alteration analysis with MLPA. *Scientific Reports*. 2021;11(1):14408.
26. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2481-98.
27. Mansouri A, Hachem LD, Mansouri S, et al. MGMT promoter methylation status testing to guide therapy for glioblastoma: refining the approach based on emerging evidence and current challenges. *Neuro Oncol*. 2019;21(2):167-78.
28. Olympios N, Gilard V, Marguet F, et al. TERT Promoter Alterations in Glioblastoma: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5).
29. Ludwig K, Kornblum HI. Molecular markers in glioma. *J Neurooncol*. 2017;134(3):505-12.
30. Rodriguez SMB, Kamel A, Ciubotaru GV, et al. An Overview of EGFR Mechanisms and Their Implications in Targeted Therapies for Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13).
31. Karsy M, Neil JA, Guan J, et al. A practical review of prognostic correlations of molecular biomarkers in glioblastoma. *Neurosurgical Focus FOC*. 2015;38(3):E4.
32. Kong X, Mao Y, Xi F, et al. Development of a nomogram based on radiomics and semantic features for predicting chromosome 7 gain/chromosome 10 loss in IDH wild-type histologically low-grade gliomas. *Front Oncol*. 2023;13:1196614.
33. Byun YH, Park CK. Classification and Diagnosis of Adult Glioma: A Scoping Review. *Brain Neurorehabil*. 2022;15(3):e23.
34. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-51.
35. Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*. 2022;128(1):47-58.

36. Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *Jama*. 2023;329(7):574-87.
37. Kirby S, Purdy RA. Headaches and brain tumors. *Neurol Clin*. 2014;32(2):423-32.
38. Ozawa M, Brennan PM, Zienius K, et al. The usefulness of symptoms alone or combined for general practitioners in considering the diagnosis of a brain tumour: a case-control study using the clinical practice research database (CPRD) (2000-2014). *BMJ Open*. 2019;9(8):e029686.
39. Valentinis L, Tuniz F, Valent F, et al. Headache attributed to intracranial tumours: a prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2010;30(4):389-98.
40. Cho S, Chu MK. Headache in Brain Tumors. *Neurol Clin*. 2024;42(2):487-96.
41. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):170-86.
42. Chen H, Judkins J, Thomas C, et al. Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma. *Neurology*. 2017;88(19):1805-13.
43. Grant R. Overview: Brain tumour diagnosis and management/Royal College of Physicians guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75 Suppl 2(Suppl 2):ii18-23.
44. Ly KI, Wen PY, Huang RY. Imaging of Central Nervous System Tumors Based on the 2016 World Health Organization Classification. *Neurol Clin*. 2020;38(1):95-113.
45. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, et al. Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. *Chin Clin Oncol*. 2017;6(4):40.
46. Bauer AH, Erly W, Moser FG, et al. Differentiation of solitary brain metastasis from glioblastoma multiforme: a predictive multiparametric approach using combined MR diffusion and perfusion. *Neuroradiology*. 2015;57(7):697-703.
47. Malik N, Geraghty B, Dasgupta A, et al. MRI radiomics to differentiate between low grade glioma and glioblastoma peritumoral region. *J Neurooncol*. 2021;155(2):181-91.

48. Kang KM, Choi SH, Chul-Kee P, et al. Differentiation between glioblastoma and primary CNS lymphoma: application of DCE-MRI parameters based on arterial input function obtained from DSC-MRI. *Eur Radiol.* 2021;31(12):9098-109.
49. Eraky AM, Beck RT, Treffy RW, et al. Role of Advanced MR Imaging in Diagnosis of Neurological Malignancies: Current Status and Future Perspective. *JIN.* 2023;22(3).
50. Wang S, Martinez-Lage M, Sakai Y, et al. Differentiating Tumor Progression from Pseudoprogression in Patients with Glioblastomas Using Diffusion Tensor Imaging and Dynamic Susceptibility Contrast MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(1):28-36.
51. Ma X, Liu J. Predictive value of MRI features on glioblastoma. *European Radiology.* 2023;33(6):4472-4.
52. Galijasevic M, Steiger R, Mangesius S, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy in Diagnosis and Follow-Up of Gliomas: State-of-the-Art. *Cancers (Basel).* 2022;14(13).
53. Drake LR, Hillmer AT, Cai Z. Approaches to PET Imaging of Glioblastoma. *Molecules.* 2020;25(3).
54. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66.
55. Butler M, Pongor L, Su YT, et al. MGMT Status as a Clinical Biomarker in Glioblastoma. *Trends Cancer.* 2020;6(5):380-91.
56. Ma R, Taphoorn MJB, Plaha P. Advances in the management of glioblastoma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2021;92(10):1103-11.
57. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011;115(1):3-8.
58. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95(2):190-8.

59. Almeida JP, Chaichana KL, Rincon-Torroella J, Quinones-Hinojosa A. The value of extent of resection of glioblastomas: clinical evidence and current approach. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(2):517.
60. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979;5(10):1725-31.
61. Ali AN, Zhang P, Yung WKA, et al. NRG oncology RTOG 9006: a phase III randomized trial of hyperfractionated radiotherapy (RT) and BCNU versus standard RT and BCNU for malignant glioma patients. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018;137(1):39-47.
62. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(3):853-60.
63. Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(5):1005-11.
64. Gondi V, Pugh S, Tsien C, et al. Radiotherapy (RT) Dose-intensification (DI) Using Intensity-modulated RT (IMRT) versus Standard-dose (SD) RT with Temozolomide (TMZ) in Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM): Preliminary Results of NRG Oncology BN001. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2020;108(3):S22-S3.
65. Gal O, Mehta MP, Kotecha R. Radiotherapeutic advances in the management of glioblastoma. *J Neurooncol*. 2024.
66. Harrison RA, de Groot JF. Treatment of Glioblastoma in the Elderly. *Drugs & Aging*. 2018;35(8):707-18.
67. Laigle-Donadey F, Greffard S. Management of glioblastomas in the elderly population. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(9):724-32.
68. Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1583-8.

69. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(9):916-26.
70. Minniti G, De Sanctis V, Muni R, et al. Hypofractionated radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2009;91(1):95-100.
71. Okada M, Miyake K, Tamiya T. Glioblastoma Treatment in the Elderly. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(12):667-76.
72. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, et al. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas”. *Radiotherapy and Oncology*. 2016;118(1):35-42.
73. Niyazi M, Andratschke N, Bendszus M, et al. ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2023;184:109663.
74. Kruser TJ, Bosch WR, Badiyan SN, et al. NRG brain tumor specialists consensus guidelines for glioblastoma contouring. *Journal of Neuro-Oncology*. 2019;143(1):157-66.
75. Niyazi M, Andratschke N, Bendszus M, et al. ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2023;184.
76. Roth P, Gorlia T, Reijneveld JC, et al. EORTC 1709/CCTG CE.8: A phase III trial of marizomib in combination with temozolomide-based radiochemotherapy versus temozolomide-based radiochemotherapy alone in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):2004-.
77. Munck af Rosenschold P, Law I, Engelholm S, et al. Influence of volumetric modulated arc therapy and FET-PET scanning on treatment outcomes for glioblastoma patients. *Radiotherapy and Oncology*. 2019;130:149-55.
78. Jiapaer S, Furuta T, Tanaka S, et al. Potential Strategies Overcoming the Temozolomide Resistance for Glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2018;58(10):405-21.

79. Karacetin D, Okten B, Yalcin B, Incekara O. Concomitant temozolomide and radiotherapy versus radiotherapy alone for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J buon*. 2011;16(1):133-7.
80. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, et al. Randomized Phase II Study of Temozolomide and Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2372-7.
81. Szczepanek D, Marchel A, Moskała M, et al. Efficacy of concomitant and adjuvant temozolomide in glioblastoma treatment. A multicentre randomized study. *Neurol Neurochir Pol*. 2013;47(2):101-8.
82. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro-Oncology*. 2017;19(8):1119-26.
83. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003.
84. Rominiyi O, Vanderlinden A, Clenton SJ, et al. Tumour treating fields therapy for glioblastoma: current advances and future directions. *British Journal of Cancer*. 2021;124(4):697-709.
85. Kutuk T, Atak E, La Rosa A, et al. Tumor treating fields: narrative review of a promising treatment modality for cancer. *Chin Clin Oncol*. 2023;12(6):64.
86. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2017;318(23):2306-16.
87. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(23):2535-43.
88. Wu CX, Lin GS, Lin ZX, et al. Peritumoral edema shown by MRI predicts poor clinical outcome in glioblastoma. *World J Surg Oncol*. 2015;13:97.
89. Johnstad C, Reinertsen I, Thurin E, et al. The prognostic importance of glioblastoma size and shape. *Acta Neurochir (Wien)*. 2024;166(1):450.

90. Chojak R, Koźba-Gosztyła M, Słychan K, et al. Impact of surgical resection of butterfly glioblastoma on survival: a meta-analysis based on comparative studies. *Sci Rep*. 2021;11(1):13934.
91. Brown TJ, Brennan MC, Li M, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1460-9.
92. Youssef G, Wen PY. Updated Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) for Gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2024;24(2):17-25.
93. Wen PY, Bent Mvd, Youssef G, et al. RANO 2.0: Update to the Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for High- and Low-Grade Gliomas in Adults. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(33):5187-99.
94. Minniti G, Niyazi M, Alongi F, et al. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiat Oncol*. 2021;16(1):36.
95. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4733-40.
96. Chinot OL, de La Motte Rouge T, Moore N, et al. AVAglio: Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Adv Ther*. 2011;28(4):334-40.
97. Gilbert MR, Dignam J, Won M, et al. RTOG 0825: Phase III double-blind placebo-controlled trial evaluating bevacizumab (Bev) in patients (Pts) with newly diagnosed glioblastoma (GBM). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(18_suppl):1-.
98. Fofanah I, Pigott T, Mansell J, et al. PCV VS. LOMUSTINE FOR PATIENTS WITH RECURRENT GLIOBLASTOMA. *Neuro-Oncology*. 2023;25(Supplement_3):iii5-iii.
99. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1954-63.
100. Kazmi F, Soon YY, Leong YH, et al. Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2019;142(1):79-90.

101. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 2011;6:48.
102. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(5):1350-60.
103. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(12):749-62.
104. Yip SS, Aerts HJ. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol.* 2016;61(13):R150-66.
105. Fan H, Luo Y, Gu F, et al. Artificial intelligence-based MRI radiomics and radiogenomics in glioma. *Cancer Imaging.* 2024;24(1):36.
106. Alongi P, Arnone A, Vultaggio V, et al. Artificial Intelligence Analysis Using MRI and PET Imaging in Gliomas: A Narrative Review. *Cancers (Basel).* 2024;16(2).
107. Bhandari A, Koppen J, Agzarian M. Convolutional neural networks for brain tumour segmentation. *Insights Imaging.* 2020;11(1):77.
108. Hu X, Cammann H, Meyer H-A, et al. Artificial neural networks and prostate cancer—tools for diagnosis and management. *Nature Reviews Urology.* 2013;10(3):174-82.
109. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, et al. Scikit-learn: Machine learning in Python. *the Journal of machine Learning research.* 2011;12:2825-30.
110. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res.* 2009;15(19):6002-7.
111. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360(8):765-73.
112. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic profile of astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Brain Tumor Pathol.* 2011;28(3):177-83.
113. Houillier C, Lejeune J, Benouaich-Amiel A, et al. Prognostic impact of molecular markers in a series of 220 primary glioblastomas. *Cancer.* 2006;106(10):2218-23.

114. Ruano Y, Ribalta T, de Lope AR, et al. Worse outcome in primary glioblastoma multiforme with concurrent epidermal growth factor receptor and p53 alteration. *Am J Clin Pathol.* 2009;131(2):257-63.
115. Rich JN, Hans C, Jones B, et al. Gene expression profiling and genetic markers in glioblastoma survival. *Cancer Res.* 2005;65(10):4051-8.
116. Alkhaibary A, Alassiri AH, AlSufiani F, Alharbi MA. Ki-67 labeling index in glioblastoma; does it really matter? *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy.* 2019;12(2):82-8.
117. Henker C, Kriesen T, Schneider B, et al. Correlation of Ki-67 Index with Volumetric Segmentation and its Value as a Prognostic Marker in Glioblastoma. *World Neurosurg.* 2019;125:e1093-e103.
118. Li F, Wang D, Wang N, et al. A nomogram with Ki-67 in the prediction of postoperative recurrence and death for glioma. *Scientific Reports.* 2024;14(1):20334.
119. Tini P, Yavoroska M, Mazzei MA, et al. Low expression of Ki-67/MIB-1 labeling index in IDH wild type glioblastoma predicts prolonged survival independently by MGMT methylation status. *Journal of Neuro-Oncology.* 2023;163(2):339-44.
120. Bjorland LS, Dæhli Kurz K, Fluge Ø, et al. Butterfly glioblastoma: Clinical characteristics, treatment strategies and outcomes in a population-based cohort. *Neurooncol Adv.* 2022;4(1):vdac102.
121. Opoku-Darko M, Amuah JE, Kelly JJP. Surgical Resection of Anterior and Posterior Butterfly Glioblastoma. *World Neurosurg.* 2018;110:e612-e20.
122. Dayani F, Young JS, Bonte A, et al. Safety and outcomes of resection of butterfly glioblastoma. *Neurosurg Focus.* 2018;44(6):E4.
123. Li Y, Zhang Z-X, Huang G-H, et al. A systematic review of multifocal and multicentric glioblastoma. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2021;83:71-6.
124. Haque W, Thong Y, Verma V, et al. Patterns of management and outcomes of unifocal versus multifocal glioblastoma. *J Clin Neurosci.* 2020;74:155-9.
125. Karschnia P, Young JS, Dono A, et al. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro Oncol.* 2023;25(5):940-54.

126. Curran WJ, Jr., Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(9):704-10.
127. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol.* 2012;14 Suppl 5(Suppl 5):v1-49.
128. Samara KA, Al Aghbari Z, Abusafia A. GLIMPSE: a glioblastoma prognostication model using ensemble learning-a surveillance, epidemiology, and end results study. *Health Inf Sci Syst.* 2021;9(1):5.
129. Li H, He Y, Huang L, et al. The Nomogram Model Predicting Overall Survival and Guiding Clinical Decision in Patients With Glioblastoma Based on the SEER Database. *Front Oncol.* 2020;10:1051.
130. Babaei Rikan S, Sorayaie Azar A, Naemi A, et al. Survival prediction of glioblastoma patients using modern deep learning and machine learning techniques. *Scientific Reports.* 2024;14(1):2371.
131. Senders JT, Staples P, Mehrtash A, et al. An Online Calculator for the Prediction of Survival in Glioblastoma Patients Using Classical Statistics and Machine Learning. *Neurosurgery.* 2020;86(2):E184-e92.
132. Chelliah A, Wood DA, Canas LS, et al. Glioblastoma and radiotherapy: A multicenter AI study for Survival Predictions from MRI (GRASP study). *Neuro Oncol.* 2024;26(6):1138-51.
133. Jia X, Zhai Y, Song D, et al. A Multiparametric MRI-Based Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Survival Stratification in Glioblastoma Patients With Standard Treatment. *Front Oncol.* 2022;12:758622.
134. Hajianfar G, Haddadi Avval A, Hosseini SA, et al. Time-to-event overall survival prediction in glioblastoma multiforme patients using magnetic resonance imaging radiomics. *Radiol Med.* 2023;128(12):1521-34.
135. Moya-Sáez E, Navarro-González R, Cepeda S, et al. Synthetic MRI improves radiomics-based glioblastoma survival prediction. *NMR in Biomedicine.* 2022;35(9):e4754.
136. Lao J, Chen Y, Li ZC, et al. A Deep Learning-Based Radiomics Model for Prediction of Survival in Glioblastoma Multiforme. *Sci Rep.* 2017;7(1):10353.

137. Styliara EI, Astrakas LG, Alexiou G, et al. Survival Outcome Prediction in Glioblastoma: Insights from MRI Radiomics. *Curr Oncol.* 2024;31(4):2233-43.
138. Cepeda S, Luppino LT, Pérez-Núñez A, et al. Predicting Regions of Local Recurrence in Glioblastomas Using Voxel-Based Radiomic Features of Multiparametric Postoperative MRI. *Cancers (Basel).* 2023;15(6).
139. Wijethilake N, Islam M, Ren H. Radiogenomics model for overall survival prediction of glioblastoma. *Med Biol Eng Comput.* 2020;58(8):1767-77.
140. Mărginean L, Ștefan PA, Lebovici A, et al. CT in the Differentiation of Gliomas from Brain Metastases: The Radiomics Analysis of the Peritumoral Zone. *Brain Sci.* 2022;12(1).
141. Compter I, Verduin M, Shi Z, et al. Deciphering the glioblastoma phenotype by computed tomography radiomics. *Radiother Oncol.* 2021;160:132-9.

10.EKLER

Ek-1. Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı.

