



T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GLİOBLASTOMDA
STAT3'ÜN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

DR. Merve Esra KARA
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğrt. Üyesi Sibel CANGİ

2021

T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GLİOBLASTOMDA
STAT3'ÜN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

DR. Merve Esra Kara
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğrt. Üyesi Sibel Cangi

2021

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

.....ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

DR.....

TARİH

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....

.....
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)
.....

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)
.....

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İmza)
2.(İmza)
3.(İmza)
4.(İmza)
5.(İmza)

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık tezimin hazırlanmasında bana danışmanlık yapan ve katkıda bulunan Sayın Dr. Öğretim Üyesi Sibel CANGİ'ye başta olmak üzere, 4 senelik uzmanlık eğitimimde katkılarını esirgemeyen ve özveriyle tecrübelerini aktaran çok kıymetli hocalarım Prof.Dr. Metin KARAKÖK, Prof.Dr. Suna ERKILIÇ ve Dr. Öğretim Üyesi Ömer ERONAT'a, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı asistan arkadaşlarım ve tüm tıbbi patoloji çalışanlarına;

Bu süreçte ve hayatımın her alanında yanımda olan ve varlığıyla bana her zaman destek olan sevgili eşim Dr. Serdar KARA'ya;

Bu zamana kadar beni yetiştiren, bugünlere ulaşmamda emeği olan, her daim destekçim, tüm eğitim hayatım boyunca ve yaptığım tüm tercihlerde yanımda olup desteklerini esirgemeyen, varlıklarıyla hayatıma anlam katan canım ailem, ANNEM, BABAM ve BİRİCİK KARDEŞİME;

Teşekkürlerimi arz ederim.

Dr. Merve Esra KARA

2021

İÇİNDEKİLER	
ÖZET	II
ABSTRACT.....	III
KISALTMALAR.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLO DİZİNİ.....	VI
GİRİŞ	1
1.GENEL ÖZELLİKLER.....	1
2.SANTRAL SİNİR SİSTEMİ EMBRİOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ	3
2.1.EMBRİYOLOJİ.....	3
2.2.HİSTOLOJİ	4
2.3.ANATOMİ.....	5
2.4.DOLAŞIM	7
3.SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI	8
3.1.GLİOBLASTOM , IDH-wild tip	13
3.1.1.Epidemiyoloji.....	14
3.1.2. Etyoloji.....	14
3.1.3.Lokalizasyon	14
3.1.4.Klinik	14
3.1.5.Görüntüleme	14
3.1.6.Yayılım	15
3.1.7.Makroskopi	15
3.1.8. Mikroskopi.....	16
3.1.9.İmmünofenotip.....	17
3.1.10. Genetik profil.....	17
3.1.11. Prognoz ve Prediktif Faktörler.....	21
3.1.12. Dev hücreli glioblastom.....	22
3.1.13.Gliosarkom.....	22
3.1.14. Epiteloid Glioblastom	23
3.2. GLİOBLASTOM IDH-mutant tip	23
3.3. GLİOBLASTOM, NOS.....	24
3.4. GLİOBLASTOM TEDAVİ.....	24
4. STAT3 VE GLİOBLASTOM İLİŞKİSİ	25
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
5.1. Olguların seçimi ve değerlendirilmeleri	34
5.2. İmmünohistokimyasal çalışma	34
6. BULGULAR.....	36
6.1. Olgular	36
6.2. İmmünohistokimyasal bulgular	42
6.3. İstatistiksel Analiz.....	48
7. TARTIŞMA	54
8. SONUÇLAR.....	59
KAYNAKLAR	60

ÖZET

GLİOBLASTOMLARDA STAT3'ÜN PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Merve Esra Kara

Tıpta Uzmanlık Tezi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Sibel Cangı

Ekim 2021

Glioblastom, beyin tümörleri arasında en kötü prognoza sahip olan, yaşam süresi kısa, tedaviye direnç ve cevap oranı yüksek bir tümördür. Tümörün agresifliği, invazyon ve proliferasyon aktivitesi, büyümesi, tedaviye direnç geliştirmesi ile ilgili birçok sinyal proteini mevcuttur. Yapılan araştırmalarda; bu sinyal proteinlerinin inhibisyonu ve aktivasyonu ile ilişkili ilaçlar ya da bu proteinlerin varlığının ya da yokluğunun prognoz ile ilişkilerinin bulunması amaçlanmıştır.

STAT3 (sinyal düzenleyici ve transkripsiyon aktive edici gen) onkojenik transkripsiyon faktörüdür. Agresif ilerleme gösteren melanom, tiroid kanserleri, prostat kanseri, hodgkin lenfoma gibi çok sayıda tümörde aktivasyonu tanımlanmıştır. Normal hücrelere göre tümör hücrelerinde aşırı ekspresyonu antitümör tedavileri için bir hedef olarak görülmesini sağlamıştır. Yapılan birçok çalışmada; glioblastom hücrelerinde ve tümör mikro çevresinde STAT3'ün sürekli aktivasyonunun, hücre proliferasyonunu, antiapoptozu, invazyonu ve anjiogenezi arttırdığı ortaya konulmuştur. Bu da STAT3'ü terapötik hedef ve prognoz açısından dikkat çekici hale getirmiştir.

Biz de çalışmamızda; glioblastom tanısı alan 252 olguyu retrospektif olarak inceledik. Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında STAT3'ün prognostik veri olarak kullanılması ve tedaviyi belirleyebilen bir immün belirteç olabilmesi amacıyla çalışmamızda STAT3 kullandık. Olgularda yaş, cinsiyet, sağ kalım süresi, histolojik özellikler, mitoz sayısı, Ki67, p53, IDH-1 boyanma durumu gibi parametreleri ve uygulanan tedavi seçeneklerinin, STAT3 ile ilişkisini araştırdık. Mevcut tedavi seçeneklerine yenilerini ekleyebilmek ve prognoz açısından anlamlı olabilecek belirteçleri bulmayı amaçladık. Ancak yaptığımız çalışmada; karşılaştırdığımız prognostik faktörlerle STAT3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

Anahtar kelimeler: Glioblastom, STAT3, Prognoz

ABSTRACT

Merve Esra Kara, M.D.

Prognostic significance of STAT3 in glioblastomas

Supervisor: Sibel Cangi, M.D. Asst. Prof

Ekim 2021

Glioblastoma is the most common brain tumor has the worst prognosis, short survival and high treatment resistance and response rate. There are many underlying signal proteins related to the aggressiveness of the tumor, its invasion and proliferation activity, its growth and the development of the resistance to treatment. In the researches, it was aimed to find out the relationship between the inhibition and activation of these signaling proteins or the presence or absence of these proteins with prognosis.

STAT3 is an oncogenic transcription factor. Its activation has been identified in numerous tumors such as aggressively progressing melanoma, thyroid cancers, prostate cancer and Hodgkin's lymphoma and its overexpression in tumor cells to normal cells has led to it being seen as a target for antitumor treatments. In many studies conducted for this purpose, it has been shown that continuous activation of STAT3(signal regulator and transcription activating gene) in glioblastoma cell and tumor microenvironment increases cell proliferation, antiapoptosis, invasion and angiogenesis. This has made STAT3 remarkable in terms of therapeutic goal and prognosis.

In our study, we retrospectively analyzed 252 cases diagnosed with glioblastoma. In the light of recent studies, we used STAT3 in our study in order to use STAT3 as prognostic data and to be an immune marker that can determine treatment. We investigated the statistical correlation of parameters such as age, gender, survival time, histological features, number of mitosis, Ki67, p53, IDH-1 staining status and the treatment options applied according to the immunohistochemical staining status with STAT3. We aimed to find markers that may be meaningful in terms of prognosis in order to add new treatment options to the existing treatment options. However, we did not detect the relationship of STAT3 with the prognostic factors we compared.

Key words: Glioblastoma, STAT3, Prognosis.

KISALTMALAR

ATRX: Alfa Talasemi/Mental Retardasyon Sendromu X'e bağlı
BBA:Büyük Büyütme Alanı
Bcl-XL:Bcl-2(B cell Lenfoma) Like 1 Protein
BRAF: Serin/Treonin Spesifik Protein Kinaz Kodlayan Gen
BOS:Beyin Omurilik Sıvısı
CDK4/6:Siklin Bağımlı Kinaz
CDKN2A(INK4a/ARF):Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2
DMBT1:Malign Beyin Tümörlerinde Silinen Gen 1
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ECM: Ekstraselüler Matriks
EGFR: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
ERBB2:Erb-b2 Reseptör Tirozin Kinaz 2
GB:Glioblastom
GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein
HIF 1A: Hipoksiyle İndüklenebilen Faktör
IDH: İzositrat Dehidrojenaz
IL:İnterlökin
JAK2: Aktif Janus Kinaz 2
Mcl-1:Myeloid Lösemi 1
MDM2: Murine Double Minute 2
MGMT: O6-metilguanin-DNA metiltransferaz
MMP: Matriks Metalloproteinazlar
MR: Manyetik Rezonans
MTOR: Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi
NADP: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NOS: Başka bir şekilde tanımlanmamış
OLIG2: Oligodentrosit Transkriptör Faktör 2
PDGFR: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör Reseptörü
PDL-1: Programlanmış Ölüm Ligandı 1
PI3K: Fosfoinositid 3-Kinaz
PIP3: Fosfatidilinositol 3,4,5-Trifosfat
PNET:Primitif Neuroektodermal Tümör
PTEN:Fosfataz ve Tensin Homoloğu
PTPRD:Protein Tirozin Fosfataz Reseptör Tip D
P53: Tümör Baskılayıcı Protein 53
RB:Retinoblastom Geni
RELA:Retikuloendoteliozis Viral Onkojen Homolog A
RTK: Reseptör Tirozin Kinaz
SSS:Santral Sinir Sistemi
SOCS:Sitokin Sinyal Süpresör Proteinleri
STAT3: Sinyal Düzenleyici Ve Transkripsiyon Aktive Edici Faktör 3
TERT:Telomeraz Reverse Transkriptaz Faktör
TGF:Transforme Edici Büyüme Faktör
TME: Tümör Mikroçevresi
TMZ: Temozolomid
TP53: Tümör Baskılayıcı gen 53
uPA:Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatörü
uPAR: Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatör Reseptörü
VEGFR: Vasküler Endotelial Büyüme Faktör Reseptörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Diffüz gliomların histolojik hücre kökeni ve genetik özelliklerine göre sınıflanması	12
Şekil 2:Gliomageneziste genetik değişiklikler.....	19
Şekil 3:STAT3 ün onkojenik yolakta yer aldığı noktalar.....	26
Şekil 4:EGFR ve EGFRvIII ile STAT3 ilişkisi.....	27
Şekil 5:Glioblastomda STAT3 aktivasyonunun tümör mikroçevresindeki rolü.....	28
Şekil 6:STAT3 ün etki mekanizması.....	29
Şekil 7:STAT3 sinyal yolu ve bu yolakta görevli faktörler.....	30
Şekil 8:Glioblastom için genel sağkalım-süre(ay) grafiği.....	48
Şekil 9:STAT3 skorları ve sağkalım(ay) ilişkisi	49



TABLO DİZİNİ

Tablo 1:2016 DSÖ SSS Tümörleri sınıflaması	9
Tablo 2:Gliomalardaki moleküler belirteçlerin sınıflandırmada kullanılması.....	13
Tablo 3:IDH-wild tip glioblastomlarda genetik profil	21
Tablo 4:Olguların histopatolojik özellikleri	37
Tablo 5: Olguların klinik özellikleri	41
Tablo 6:İmmünohistokimyasal bulguların dağılımı	47
Tablo 7:STAT3 boyanma ve yaşam süresi arasındaki ilişki	48
Tablo 8:STAT3 boyanma oranları ve sağkalım ilişkisi.....	49
Tablo 9:STAT3 adjuvan tedavi-yaşam durumu karşılaştırması	50
Tablo 10:STAT3 boyanma skoru ve adjuvan tedavi durumu.....	50
Tablo 11:STAT3 ile nüks durumu ilişkisi.....	51
Tablo 12:STAT3 ve yaşam durumu ilişkisi	51
Tablo 13:STAT3 ile diğer immün markerlar ve mitoz sayısının karşılaştırılması	53

GİRİŞ

1.GENEL ÖZELLİKLER

Glioblastom (GB), santral sinir sisteminin en sık görülen yüksek dereceli (DSÖ derece IV) diffüz astrositik tümörüdür. Tüm beyin tümörlerinin %15'ini, malign beyin tümörlerinin %45-50'sini oluşturur. Erkek/kadınlarda görülme oranı Amerika'da 1.6/1dir. Ortalama görülme yaşı 64'tür. Tümörögenезis, tedavi süreci, kötü prognoz, tedaviye direnç gibi özelliklerden dolayı son derece karmaşık yapıdadır. Tümör histolojik olarak, nükleer atipi, hücresel pleomorfizm, mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon, nekroz gibi tipik özelliklere sahiptir. IDH-“wild” tip, IDH-mutant tip ve Glioblastom-NOS olarak 3 alt tipi vardır. IDH-“wild” tip glioblastomlar olguların %90'ını oluşturur. Tedavide standart yöntem cerrahiye ek olarak, radyoterapi ve kemoterapidir (Temozolamid). Nüks oldukça sıktır ve ortalama sağkalım süresi 15 aydır (1,2).

SSS tümörlerinde TP53, BRAF, IDH1 ve 2, EGFR, PDGFR-α gibi kromozomal anomaliler ve birçok moleküler değişiklikler birlikte izlenmektedir (3). Genetik mutasyonların belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmaların çoğu primer ve sekonder gliomların farklı genetik alt yapıya sahip olduğunu göstermiştir. IDH 1 ve 2 mutasyonları sekonder GB ve düşük dereceli gliomların yaklaşık %70'inde izlenmekte olup primer GB'larda bu mutasyonlarla ilişki saptanamamıştır (4,5). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda; IDH 1 ve IDH2 mutasyonları diffüz gliomlar arasında ayırt edici faktör olarak tanımlanmıştır ve 2016 DSÖ sınıflamasında tanıda yer almıştır. En yaygın IDH1 mutasyonu, histidin aminoasiti yerine arjinin amino asitinin değişimi ile sonuçlanan ve kodon 132'de oluşan R132H mutasyonudur (6). Bu mutasyonun, tümör oluşumunun erken evrelerinde öncü hücre basamağında ortaya çıktığı görülmüştür. IDH-mutant glioblastomlar IDH-“wild” glioblastomlara göre daha iyi prognoza sahiplerdir (7).

IDH yanında glioblastomlarda karşımıza çıkan genetik değişiklikler arasında, EGFR, TP53, ATRX, VEGFR, RB gibi birçok büyüme faktör reseptörleri, angienez,

hücre proliferasyonu, apoptoz gibi hücre fonksiyon aşamalarını kontrol eden basamaklarda görevli gen ve proteinler de yer almaktadır. Tüm bu iç içe geçmiş genetik ve sinyal yolak kusurları da farklı fonksiyonel fenotiplere yol açan tümör davranışı, tümörler arası tedaviye farklı cevaplar ile sonuçlanan heterojen bir glioblastom çeşitliliğine yol açar. Hatta bu tümör heterojenitesinin farklı kök hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir (8).

Glioblastom gelişiminde öncü olan hücreler de; immünosupresif özellikleri ve bu özelliklerinden dolayı immünoterapi için potansiyel bir hedef olabileceğinden birçok araştırmanın konusu olmuştur (9). İmmünosupresif tedavinin moleküler mekanizmaları arasında STAT3, PDL-1 (T hücresi proliferasyonu ve IL2 üretimini baskılamak için reseptörü PD1'e bağlanır) ve CD276 yer almaktadır (10).

Bowen Xie ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; yüksek STAT3 ekspresyonu, daha kötü sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir (11). Son yıllarda bu alanda yapılan çalışmalarda; STAT3'ün glioblastom hücreleri ve tümör çevresindeki hücrelerde sürekli aktif rol aldığı, hücre proliferasyonunu, antiapoptozu, invazyonu ve angiogenezi uyardığı ortaya çıkmıştır. Bu da STAT3'ü tedavi ve prognostik önem açısından hedef haline getirmiştir. Agresif ilerleme gösteren dirençli tümörlerde bol miktarda ekspresyonu tespit edilmiştir (12).

Yapılan son çalışmalarda; STAT3 aktivasyonu, radyoterapi ve kemoterapi tedavisinde direnç ve rekürrensle ilişkili bulunmuştur (12). Çoğu araştırma; STAT3 fosforilasyonunun, GB'da radyoterapiye dirence neden olduğunu kanıtlamıştır (14). Örneğin; Resveratrol'ün STAT3 fosforilasyonunu baskılayarak GB radyorezistansını ve tümör oluşumunu azalttığı görülmüştür. Hatta JAK inhibitörleri ile kombinasyonu tümörde mezenkimal farklılaşmayı da azaltmıştır (13). GB'lardaki temozolamid direnci incelendiğinde de temozolamid dirençli hücrelerde artmış STAT3 fosforilasyonu saptanmıştır. STAT3 aktivasyonu, bu hücrelerde inhibe edildiğinde temozolamid duyarlılığında artış görülmüştür (14,15).

2. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

2.1.Embriyoloji

Embriyolojik gelişimin 3.haftasında önce zigotun farklılaşmasıyla endoderm, mezoderm ve ektoderm olarak 3 katman oluşur. Organogenezin başlamasıyla bu katmanlar farklılaşarak organları oluşturur. Ektodermden; deri ve sinir sistemi, mezodermden; iskelet, kas sistemi ve bağ dokusu, endodermden ise sindirim, solunum ve genitoüriner sistem gelişir. 3. haftanın başında ektoderm sefalik bölümü geniş bir disk şeklini alır ve kalınlaşarak nöral plağı oluşturur. Nöral plak uzun eksen boyunca içe doğru çökerek kıvrıntılı bir hal alır ve nöral oluk oluşur. Nöral plağın lateral kısımları da birbirine yaklaşarak birleşir ve böylece nöral tüp oluşur. Nörulasyon olarak adlandırılan bu süreç servikal bölgede 4-6. somit çifti alanında başlar ve sefalik ve kaudal yönde ilerler. Füzyon başladığında, nöral tüpün açık uçları, üstteki amniyotik boşlukla iletişim kuran kraniyal ve kaudal nöroporları oluşturur. Kraniyal nöroporun nihai kapanması 18 ila 20 somit aşamasında (25. gün) meydana gelir, yaklaşık 2 gün sonra da kaudal nöroporun kapanması meydana gelir. Bu kapanmayla 5. haftada sefalik nöral tüp primer beyin vezikülleri denilen prozensefalon (ön beyin), mezensefalon (orta beyin) ve rombensefalon (arka beyin) adı verilen dilatasyonlar oluşur. Prozensefalon, telensefalon ve diensefalon olarak iki birime ayrılır: telensefalondan primitif hemisferler, lateral ventriküller; diensefalondan ise talamus, epitalamus ve hipotalamus oluşur. Mezensefalondan tektum, tekmentum kısımları oluşur. Rombensefalon da metensefalon ve myelensefalon adında iki bölümden oluşup metensefalondan pons, serebellum; myelensefalondan ise medulla spinalis gelişir.

Nöral tüp, psödostratifiye silindirik nöroepitelyal hücreler ile döşelidir. Bu hücreler, nöral oluk aşamasında ve tüpün kapatılmasından hemen sonra, hızla bölünerek daha fazla nöroepitelyal hücre üretirler. Toplu olarak nöroepitelyal tabakayı veya nöroepitelyumu oluştururlar.

Nöral tüp kapandığında nöroepitelyal hücreler, nöroblastları oluştururlar. Nöroblastlar da daha sonra medulla spinalisin gri maddesini oluşturacak olan mantle (iç)

tabakasını oluşturur. Medulla spinalisin en dış tabakası olan marjinal tabaka, mantle tabakasındaki nöroblastlardan çıkan sinir liflerini içerir. Sinir liflerinin miyelinleşmesinin bir sonucu olarak, bu katman beyaz bir görünüm alır ve bu nedenle beyaz cevher olarak adlandırılır (16).

2.2.Histoloji

Santral sinir sistemi insan vücudunun en karmaşık yapısıdır ve yaklaşık 100 milyon sinir hücresinden oluşur. Yapısal olarak 2 tip hücre içerir; uzun sinir lifleri içeren nöronlar ve nöronları koruyan, destekleyen, besleyen ve santral sinir sistemi savunmasında rol alan glial hücreler (17).

Nöronlar sinir sisteminin yapısal birimleridir. Uyarıları almak, iletmek, belirli işlevleri başlatmak, nörotransmitterleri salgılamaktan sorumludur. 3 bölümden oluşurlar; dentritler, hücre gövdesi (perikaryon) ve akson. Dendritler, uyarıyı çevreden alıp perikaryon kısmına ileten kısa uzantılardır. Perikaryon, hücrenin beslenme bölümüdür, nükleolü belirgindir ve sitoplazması geniştir. Akson ise uyarıları diğer bir hücreye ileten uzun uzantılardır. Bu uzantıların şekil ve büyüklüğüne göre nöronlar, psödoünipolar, bipolar, multipolar olarak alt gruplara ayrılırlar. Fonksiyonlarına göre ise nöronlar; duyuşal, motor ve ara nöronlar olarak ayrılırlar (17).

Beyinde glial hücrelerin sayısı nöronlardan yaklaşık 10 kat daha fazladır. Nöronların arasındaki boşluklara yerleşerek hem nöronlar hem de dentritler ile aksonları sararlar. Oligodentrositler, astrositler, ependim hücreleri ve mikrogliaları oluştururlar (17).

Oligodentrositler, santral sinir sisteminde myelin kılıf yapımından sorumludurlar, akson etrafına sarılan uzantıları mevcuttur. Schwann hücreleri ise oligodentrositlerin periferik sinir sistemindeki eşdeğerleridir. Tek farkı bir schwann hücresi yalnızca bir aksonu sarar (17).

Astrositler, yıldız şeklinde, çok sayıda uzantısı olan hücrelerdir. Glial fibriler proteinden oluşan filamanları vardır. Nöronları pia mater ve kılcal kan damarlarına bağlar. Fibröz astrositler, az ve uzun uzantılara sahiptir ve beyaz cevherde bulunur.

Protoplazmik astrositler ise çok ve kısa uzantılara sahiptir ve gri cevherde yer alır. SSS lezyonlarında astrositlerin proliferasyonu ile gliosis oluşur (17).

Ependim hücreleri, ventrikülleri ve medulla spinalis kanalını döşeyen prizmatik epitel hücreleridir. Beyin ve BOS arasında bariyer görevi görür. Kan-BOS bariyerini ise özelleşmiş ependimal hücreler olan tanisitler oluşturur (17).

Mikroglialar, kısa uzantıları olan uzun, küçük hücrelerdir. Sinir dokusunun fagositozdan sorumlu hücreleridir ve kemik iliği öncüllerinden köken alırlar, küçük iğsi nükleuslara sahiptir. Bağışıklığın düzenlenmesi, MSS lezyonlarının hücrel artıklarını temizlemesinden sorumludurlar (17).

2.3.Anatomi

Ortalama erişkin beyni 1300-1400 gramdır. Serebrum, beyin sapı ve serebellum olmak üzere 3 ana bölümden oluşur. Serebrum, tüm beynin en büyük ve karmaşık parçasıdır. Üzerinde sulkus ve gyrus adı verilen girinti ve çıkıntılar vardır. Korpus kallosum adı verilen derin bir yarıkla önden arkaya doğru sağ ve sol yarım küreye (hemisfer) ayrılır. Hemisferler; frontal, parietal, temporal ve oksipital olmak üzere 4 loba ayrılır. Sağ hemisfer; vücudun sol kısmını, sol hemisfer de vücudun sağ kısmını kontrol eder (18).

Serebrumun korteks adı verilen dış kısmı gri cevherden oluşur ve 2-6 mm kalınlığındadır. Burada motor ve duyu merkezi bulunur. İç kısım beyaz cevherden meydana gelmiştir. Bazal gangliyonlar ve myelin lifler bu kısımda yerleşirler (18).

Beyin sapı, serebrumu omuriliğe bağlar. Diensefalon, mezensefalon, pons ve medulla oblongatadan oluşur. Diensefalon; talamus, epitalamus ve hipotalamusu meydana getirir. Hipotalamusta; açlık, tokluk, uyku, susama, hormon sekresyonunu, seksüel faaliyet, ağrı, korku, heyecan gibi durumların kontrolünü sağlayan merkezler bulunur. Talamus ise vücuttan gelen duyu bilgilerini düzenleyip kortekse iletir (18).

Mezensefalon; kabaca görme, duyma, vücut ve göz hareketlerinden sorumludur (18). Pons ise 5, 6, 7 ve 8. kraniyal sinirlerin çekirdeklerini içerir ve solunum hızı ve derinliğinin kontrol edilmesinde rol alır (18). Medulla oblongata (bulbus), ponsun alt sınırı ile foramen magnum arasındaki alandır. 9, 10, 11 ve 12. kraniyal sinirlerin çekirdekleri buradadır ve sinirler burada çaprazlaşır. Beyin ve omurilik arasında inen ve çıkan uyarıları iletir. Yaşamın ana parçaları olan kardiyak, vazomotor ve solunum kontrol merkezlerini ve diğer bazı refleks merkezlerini içerir. Hapşırma, yutma, ve öksürme gibi refleks merkezleri burada yerleşim gösterir (18).

Serebellum, hemisferlerin arka alt kısmında, pons ve medulla oblongatanın arkasından yerleşir. 125-150 gramdır. Serebellumdaki sinir lifleri talamusa, sonra da kortekse geçer. İç kulaktaki denge merkeziyle beraber, tüm vücudun dengesinden sorumludur. Hareket kontrolü sağlar. Motor aktivite sırasını belirler. Koşma, konuşma, yazı yazma, piyano çalma gibi hızlı ve süreklilik gerektiren kas aktivitelerini kontrol eder (18).

Serebrum ile beyin sapının içerisindeki beyin-omurilik sıvısı (BOS) ile dolu boşluklara ventrikül adı verilir. Sağ ve sol hemisferler içerisinde lateral ventriküller vardır, her iki talamus ve hipotalamus arasında 3. ventrikül vardır ve bunları birbirine interventriküler foramen bağlar. Beyin sapı ile serebellum arasında ise 4. ventrikül bulunur. 3. ventrikül, 4. ventriküle aquaduktus serebri ile açılır. 4. ventrikül, posteriorunda bulunan Foramen Magendi ve her iki lateraldeki Foramen Luschka ile de subaraknoid boşluğa açılır. Ayrıca, medulla spinalis içindeki santral kanal ile devamlılık gösterir (18).

SSS bağ dokusu olan meninksler de dıştan içe doğru; dura mater, araknoid mater ve pia mater olarak 3 katmana ayrılır. Pia ve araknoid mater arasında subaraknoid aralık bulunur ve burada BOS dolaşır. Dura materin de lamina eksterna ve interna adı verilen her iki tabakası arasında bulunan venöz sinüslerle serebral venlerden gelen kan ve subaraknoid boşluktan gelen BOS drenajı sağlanır (18).

2.4.Dolaşım

Beynin kan dolaşımını a. karotis interna ve a. vertebralis adı verilen ikişer adet arter ile sağlanır. Willis poligonu bu arterlerin alt kısmında anastomozlaşması ile oluşur. Venöz dñnüş ise sırası ile subaraknoid boşluk, araknoid mater ve dura arasındaki sinüslerden oluşur. Beyinden dakikada geçen kan miktarı yaklaşık 800 ml'dir (18). Beyinde lenfatik sistem yoktur.



3.SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI

Santral sinir sistemi tümörleri sınıflaması, köken aldıkları hücrelere ve bu hücrelere benzerlik ve bu hücrelerden farklılaşma derecesine göre histolojik olarak yapılmıştır. Bu sınıflama yapılırken de ışık mikroskopik özellikler, immün boyanma özellikleri ve elektron mikroskobu kullanılmıştır. Son yirmi yıl içerisinde ise beyin tümörlerinde genetik alt yapının varlığı da ortaya konmuştur (19).

2014 yılında moleküler verilerin sınıflamaya dahil edilmesi, bunları saptamak için en doğru, yaygın, kullanıma uygun tekniklerin saptanması için Harlem kentinde Uluslararası Nöropatoloji Derneği tarafından toplantı gerçekleştirildi. Öncelikle düşük dereceli glial tümörler ele alındı; gözlemciler arası farklı tanı değişkenliğini mümkün olduğunca minimize etmek, tedavi seçeneklerini bilerek sınıflama yapmak, katmanlı tanı sistemi oluşturmak için yeni sınıflama önerildi. Bu öneriler ışığında moleküler bulguların tanıda kullanılabileceğine dair kılavuzlar yayınlandı. Katmanlı tanı formatında; entegre tanı (doku tanısının tüm yönlerinin dahil olduğu), histolojik tanı, DSÖ histolojik derece ve moleküler enformasyon yer almaktadır. Halen kullanılan 2016 DSÖ SSS sınıflamasında da moleküler parametreler sınıflandırmanın temelini oluşturmuştur (Tablo 1 ve 2). Ancak Dünya Sağlık Örgütü Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması 2021 yılında yeniden revize edilecektir. Tümörlerde histoloji, moleküler veriler ve derece olarak raporda yer alması gereken bilgiler arasında uyumsuzluk olduğunda moleküler özellikler esas alınır. Bu yöntemler kullanılamadığında, sınıflandırılmayıp belirli bir gruba dahil edilememiş tümörler için DSÖ ‘‘NOS’’(daha ileri spesifik edilemeyen) tanımını önermiştir (20).

Neoplazinin histolojik derecesi, o tümörün biyolojik davranışı anlamına gelmektedir. Klinik olarak derece tedavi seçiminde anahtar rol oynar. DSÖ derecelendirme sistemi bu anlamda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sisteme göre 4 alt derece mevcuttur. Derece 1 tümörler, düşük proliferatif indekse sahiptir ve tedavilerinde cerrahi rezeksiyon yeterlidir. Derece 2 tümörler, genellikle infiltratif seyredip düşük proliferasyon indeksi vardır ancak rekürrens riski mevcuttur. Derece 3 tümörler, nükleer atipi ve yüksek mitoz içeren tümörler için kullanılır. Derece 4 tümörler, ise mitotik aktif, nekroz izlenen ve fatal seyirli tümörler için kullanılır (1). DSÖ 2016 SSS tümör sınıflaması Tablo-1 de gösterilmiştir.

Tablo 1:2016 DSÖ SSS Tümörleri sınıflaması**Diffüz astrositik ve oligodendrogial tümörler**

- Diffüz astrositom, IDH-mutant
 - Gemisitositik astrositom, IDH-mutant
- Diffüz astrositom, IDH-“wild” tip
- Diffüz astrositom, NOS
- Anaplastik astrositom, IDH-mutant
- Anaplastik astrositom, IDH-“wild” tip
- Anaplastik astrositom, NOS
- Glioblastom, IDH-mutant
 - Dev Hücreli Glioblastom
 - Gliosarkom
 - Epiteloid glioblastom
- Glioblastom, IDH-“wild” tip
- Glioblastom, NOS
- Diffüz orta hat gliomu, H3K27M-mutant
- Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p19q kodelesyonu
- Oligodendrogliom, NOS
- Anaplastik oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p19q kodelesyonu
- Anaplastik oligodendrogliom, NOS
- Oligoastrositom, NOS
- Anaplastik oligoastrositom, NOS

Diğer astrositik tümörler

- Pilositik astrositom
 - Pilomiksoid astrositom
- Subependimal dev hücreli astrositom
- Pleomorfik ksantoastrositom
- Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom

Ependimal tümörler

- Subependimom
- Miksopapiller ependimom
- Ependimom
 - Papiller ependimom
 - Berrak hücreli ependimom
 - Tanisitik ependimom
- Ependimom, RELA füzyon pozitif
- Anaplastik ependimom

Diğer gliomlar

- 3. Ventrikülün kordoid gliomu
- Anjiosentrik gliom
- Astroblastom

Koroid pleksus tümörleri

- Koroid pleksus papillomu
- Atipik koroid pleksus papillomu
- Koroid pleksus karsinomu

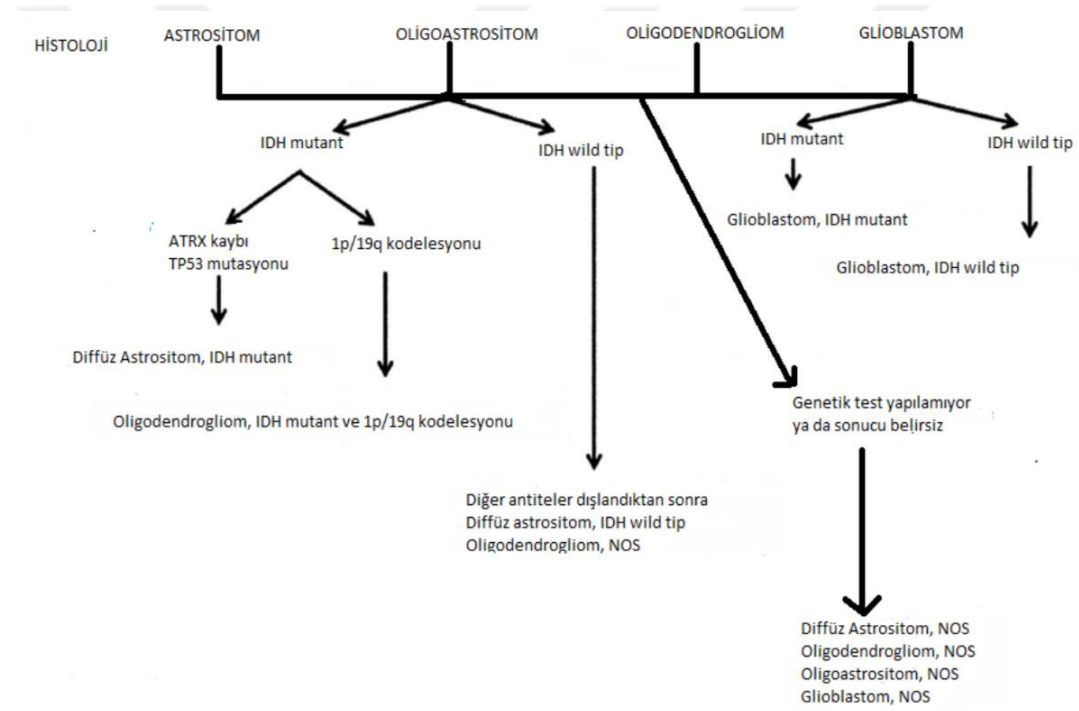
Nöronal ve mikst nöroglial tümörler

- Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
- Gangliositoma
- Ganglioglioma
- Anaplastik gangliogliom
- Serebellumun displastik gangliositomu
- Desmoplastik infantil astrositom / gangliogliom
- Papiller glionöral tümör
- Rozet formasyonlu glionöral tümör
- Diffüz leptomeningeal glionöral tümör
- Santral nörositom
- Ekstraventriküler nörositom
- Serebellar liponörositom
- Paranglioma

Pineal bölgenin tümörleri • Pineositom • Orta derecede diferansiasyon gösteren pineal parenkimal tümör • Pineoblastom • Pineal bölgenin papiller tümörü Embriyonal tümörler • Medulloblastom, genetik sınıflama ○ Medulloblastom, WNT- aktive ○ Medulloblastom, SHH-aktive ve TP53-mutant tip ○ Medulloblastom, SHH-aktive ve TP53-wild tip ○ Medulloblastom, non-WNT / non-SHH ○ Medulloblastom, grup 3 ○ Medulloblastom, grup 4 • Medulloblastom, histolojik sınıflama ○ Medulloblastom, klasik ○ Medulloblastom, desmoplastik/nodüler ○ Medulloblastom, ekstensif nodülerite ○ Büyük hücreli/ anaplastik medulloblastom • Medulloblastom, NOS • Çok tabakalı rozet formasyonu oluşturmuş C19MC-alterasyonu içeren embriyonal tümör • Çok tabakalı rozet formasyonu oluşturmuş embriyonal tümör, NOS • Medullaepitelyom • SSS Ganglionöroblastomu • SSS embriyonal tümör, NOS • Atipik teratoid/rabdoid tümör • Rabdoid özellikler gösteren SSS embriyonal tümörü	Kranial ve paraspinal sinir tümörleri • Schwannom ○ Selluler ○ Pleksiform ○ Melanotik • Nörofibrom ○ Atipik nörofibrom ○ Pleksiform nörofibrom • Perinörom • Hibrit sinir kılıfı tümörü • Malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) ○ Epiteloid MPSKT ○ Perinöral diferansiyasyon gösteren MPSKT Menigiomlar • Meningiom • Meningotelyal menengioma • Fibröz menengioma • Transizyonel menengioma • Psammomatöz menengioma • Angiomatöz menengioma • Mikrokistik menengioma • Sekretuar menengioma • Lenfoplazmasitten zengin menengioma • Metaplastik menengioma • Kordoid menengioma • Berrak hücreli menengioma • Atipik menengioma • Papiller menengioma • Rabdoid menengioma • Anaplastik (malign) menengioma
---	---

Mezenkimal,non-meningotelyal tümörler • Soliter fibröz tümör / Hemangioperisitoma ◦ Grade 1 ◦ Grade 2 ◦ Grade 3 • Hemangioblastom • Hemangioma • Epiteloid hemangioendotelyoma • Angiosarkom • Kaposi sarkomu • Ewing sarkom/ PNET • Lipom • Angiolipom • Hibernoma • Liposarkom • Desmoid tip fibromatozis • Myofibroblastom • İnflamatuvar myofibroblastik tümör • Benign fibröz histiositom • Fibrosarkom • Andifferansiye pleomorfik sarkom/ malign fibröz histiositom • Leiomyom • Leiomyosarkom • Rabdomyom • Rabdomyosarkom • Kondroma • Kondrosarkom • Osteom • Osteokondrom • Osteosarkom Melanositik tümörler • Meningeal melanositozis • Meningeal melanositoma • Meningeal melanoma • Meningeal melanomatozis	Lenfomalar • SSS diffüz büyük B hücreli lenfoma • İmmündefisit ilişkili SSS lenfomaları • AIDS ilişkili DBBHL EBV-pozitif DBBHL Lenfomatoid granulomatozis • İntravasküler büyük B hücreli lenfoma • SSS' nin düşük- grade B hücreli lenfoması SSS'nin T ve NK/T hücreli lenfoması • Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK-pozitif • Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK-negatif • Duranın MALT lenfoması Histiositik tümörler • Langerhans hücreli histiositoz • Erdheim- Chester hastalığı • Rosai- Dorfman hastalığı • Juvenil Ksantogranülom • Histiositik sarkom Germ hücreli tümörler • Germinom • Embriyonel karsinom • Yolk sac tümörü • Koryokarsinom • Teratom (Matür,İmmatür) • Malign transformasyon gösteren teratom • Mikst germ hücreli tümör Sellar bölge tümörleri • Kraniofaringioma • Adamantinomatoz kraniofaringioma • Papiller kraniofaringioma • Granüler hücreli tümör • Pituisitoma • İğsi hücreli onkositom Metastatik tümörler
--	---

DSÖ SSS 2016 sınıflamasında tüm astrositik ve oligodendroglial tümörler IDH-1 ve IDH-2 mutasyonlarına göre aynı başlık altında toplanmıştır (1)(Şekil 1).



Şekil 1: Diffüz gliomların histolojik hücre kökeni ve genetik özelliklerine göre sınıflanması (1)

Tablo 2: Gliomalarındaki moleküler belirteçlerin sınıflandırmada kullanılması (21)

	Düşük dereceli astrocitom →	Anaplastik astrocitom →	Glioblastom
Sağ kalım	5-10 yıl	2-3 yıl	9-14 ay
Proliferasyon	Az ya da yok	Orta	Yüksek
İnvazyon	Orta	Orta	Yüksek
Anjiogenez	Yok	Az ya da yok	Yüksek
Nekroz	Yok	Yok	Yüksek
Eşlik Eden Genetik Değişiklikler	P53 mutasyonu Yüksek ekspresyonu PDGFR	RB mutasyonu CDKN4 amplifikasyonu INK4a/ARF kaybı PTEN kaybı DMBT1/mxi kaybı 1p/19q kaybı	EGFR amplifikasyonu EGFR mutasyonu INK4a/ARF kaybı PTEN kaybı RB mutasyonları

3.1.Glioblastom, IDH-‘wild’ tip

Glioblastom ve varyantları derece 4 tümörlerdir. Fakat IDH-mutant glioblastomlar derece 4 tümörlere göre daha az agresif seyirlidir (1).

Glioblastom IDH-‘wild’ tip, baskın astrositik diferansiyasyon, nükleer atipi, yüksek mitotik aktivite, nekroz, mikrovasküler proliferasyon, diffüz büyüme paterni gösteren ve IDH geninde mutasyon olmayan, de novo gelişen yüksek dereceli bir tümördür. IDH-‘wild’ tip glioblastom ‘primer glioblastom’ olarak da adlandırılır. Daha sık görülen malign astrositik gliomdur, tüm glioblastomların %90’ını oluşturur. Erişkinlerde daha sıktır. Erkek/kadın görülme oranı 1.35/1’dir. Genellikle supratentorial yerleşimli, diffüz infiltratif yapıdadır (6).

3.1.1.Epidemiyoloji

Erişkinlerde en sık görülen primer malign tümördür. Primer malign beyin tümörlerinin %45-50'si, tüm intrakranial tümörlerin ise %15'ini oluşturur. En sık 55-85 yaşlarında olmakla birlikte her yaşta görülebilir. 40 yaş altı nadirdir (22).

3.1.2. Etyoloji

Az bir kısmı kalıtsaldır, fakat halen etyolojisi net değildir. Kanıtlanmış tek risk faktörü direkt olarak baş ve boyun bölgesine alınan iyonize radyasyondur (1).

3.1.3.Lokalizasyon

Zürich Üniversitesi Hastanesinde yapılan 987 serilik bir çalışmada en sık temporal lob (%31) daha sonra sırasıyla parietal (%24), frontal (%23) ve oksipital (%16) loba yerleşim göstermişlerdir (22). IDH mutant tip ise daha çok frontal lob yerleşimlidir (23). Bazal ganglion ya da talamus yerleşimli glioblastomlar daha çok çocuklarda görülür. Serebellum ve spinal kord yerleşimi ise nadirdir. Çoğu subkortikal beyaz cevher ya da derin gri cevher yerleşimlidir (1).

3.1.4.Klinik

Klinik bulgu öncelikle tümörün büyüklüğüne ve kapladığı alana bağlıdır. Hızlı büyüme görülür. Ödeme bağlı kafa içi basınç artışı bulguları olabilir. Hemiparezi, afazi, davranışsal ve bilişsel değişiklikler, baş ağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi gibi bulgular görülebilir. Sıklıkla 3-6 ayda semptom verir (3).

3.1.5.Görüntüleme

MR görüntülemesinde ortası nekrotik, siyah (hipodens) etrafı parlak zon ile çevrili düzensiz kitlesel oluşum olarak izlenir (1).

3.1.6.Yayılım

İnfiltratif yayılım tüm diffüz gliomların karakteristik özelliğidir, ancak glioblastom, özellikle komşu beyin yapılarına hızlı yayılımıyla diğerlerinde daha ön plandadır. Ekstrakraniyal metastazı, öncesinde cerrahi geçirmeyen hastalarda nadirdir, ancak ventriküler şantları olan hastalarda bildirilen vakalar mevcuttur (1).

Glioblastomun bu kadar hızlı yayılmasına neden olan mekanizmalar arasında hücre hareketliliği, hücre-matriks ve hücre-hücre etkileşimleri, hücre dışı matriksin yeniden modellenmesi ve mikroçevresel etkileşimler yer alır. Glioblastom hücreleri; normal beyin mikro ortamını yeniden şekillendirir, göçü arttıran hücre dışı matriks bileşenleri üretir ve matriks metaloproteinazları (MMP'ler, hücre dışı matriks ile bazal membran komponentlerini parçalayan enzim ailesidir) MMP2 ve MMP9, uPA ve reseptörü uPAR ve katepsinler olmak üzere invazyonu kolaylaştıran proteolitik enzimleri salgılar (24). GB hücreleri, tümöral dokunun dayanıklılığını arttırmak ve göçü kolaylaştırmak için, normal beyin hücresinin hücre dışı matriksinde (ECM) normalde bulunmayan fibriller kollajen ve fibronektin gibi proteinleri depolar (25). Stromal hücreler; tümör büyümesini, invazyonunu desteklemek için tümör mikro çevresine (TME) dahil edilir (26). Bu yüzden yeni vasküler ağlar oluşturmak için ve dayanıklılığı arttırmak için salgılanan “Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü” (EGFR), “Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptörü” (VEGFR), “Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör Reseptörü” (PDGFR) ve “Memeli-Rapamisin Hedefi” (mTOR) malign gliomaların hedefe yönelik tedavisinde prelinik ve klinik çalışmaların odak noktasındadır (27).

GB ve astrositler arasındaki parakrin sinyalinin, beyin hasarına neden olduğu ve astrositik yanıtın da tekrarlayan bu süreçte astrogliazu indüklediği gösterilmiştir (28). Astrositlerin salgıladığı proinflamatuvar sinyaller, GB hücre göçünü ve proliferasyonunu destekler, ayrıca bağışıklık T hücresi infiltrasyonu için bir koruma bariyeri görevi görür (27).

3.1.7.Makroskopi

Glioblastomlar, semptom süresi göz önüne alındığında kısa sürede büyüme gösterirler. Genellikle tek taraflı, fakat beyin sapı ve korpus kallozum tutulumunda çift

tarafli ve simetrik olabilir. Kesit yüzeyinde periferdeki hücresele alanlar gri renkli, santral alanlar ise sarı renkli nekrotik görünümde (1). Nekroz, tümör dokusunun büyük bir kısmını oluşturabilir. Buna bağı olarak tümör kesit yüzü akışkan görülebilir. Ayrıca, kesit yüzünde tipik olarak kanamaya bağı kırmızı-kahverenkli noktasal alanlar izlenir.

3.1.8. Mikroskopi

Glioblastom, diğere diffüz gliomlardan farklı olarak yüksek oranda hücresele olmasıyla dikkat çeker. Ayrıca belirgin mikrovasküler proliferasyon, nekroz, pleomorfizm ve artmış-atipik mitoz tanısale kriterlerdendir. Yüksek hücresellik, nükleer pleomorfizm, az diferansiye, fusiform, oval, yuvarlak hücreler, multinükleer dev hücreler gibi farklı morfoloji oldukça sık rastlanan bulgulardandır. Terk edilen “glioblastoma multiforme” terimi bu çeşitliliğı anlatmak için kullanılmıştır. Bölgesel olarak tümörün çeşitli alanları da farklılık gösterebilir. Bu nedenle genelde tamamı ya da tamamına yakını incelemeye alınmalıdır ki, en yüksek dereceli tümöre göre tanı verilmelidir.

Nekroz ve nekroz etrafında neoplastik hücrelerin yoğun olduğı ve hücrelerin uzun eksenleri boyunca nekroza dik uzanarak oluşturduğı yapılara “psödopalizatlanma” adı verilir ve tanısale olarak önemlidir. “Mikrovasküler proliferasyon” ise endotelial ve damar çevresindeki hücrelerin çoğalarak, çok katlı, glomeruloid yapılar ya da oluştukları damara komşu tabakalar oluşturmalarına verilen isim olup, sadece damarlanma artışı anlamına gelmemektedir (1).

Glioblastomlarda hücre yapıları, nükleer pleomorfizm, atipi, yüksek derece selülarite gibi özelliklerden dolayı kendi içinde farklı alt tipler mevcuttur. Küçük hücreli GB, PNET benzeri hücreler ve PNET komponenti içeren GB, oligodendrogliom komponenti içeren GB, gemisitositik GB, multinükleer dev hücre içeren GB, granüler hücreli astrositom/glioblastom, gliosarkom gibi değişik morfolojik özellikte tipler izlenir (29).

3.1.9.İmmünfenotip

Glioblastomlar, genellikle olgular arasında reaktivite farkı olmasıyla birlikte GFAP (glial fibriler asidik protein) pozitifdir. S100 ile de pozitif reaksiyon izlenir. Az diferansiye tümörlerde OLIG2 pozitifliği ayırıcı tanıda faydalı olabilir ancak oligodendrogliom ya da astrositomlarda daha kuvvetli pozitiflik izlenir (1,30). Nestin sıklıkla pozitifdir ve glioblastomları yüksek dereceli gliomlardan ayırmada yardımcı olabilir (31). TP53 mutasyonlu olgularda %21-53 oranında p53 pozitifliği izlenir ve neoplastik hücreleri reaktif gliozisten ayırma yol gösterir (2,32,33). EGFR ekspresyonu da vakaların yaklaşık %40-98'inde izlenir (34). Bazı glioblastomlarda, IDH1-‘wild’ tipten farklı olarak R132H-mutant IDH-1 ekspresyonu izlenir. Ki67 de proliferasyon indeksi ile ilgili bir protein olup çoğu vakada %15-20 oranında izlenir.Yüksek dereceli gliomlarda % 50'nin üzerinde izlenebilir (1).

3.1.10. Genetik profil

Dünya sağlık örgütü (WHO-DSÖ) 2016 yılında yayınladığı SSS tümörlerinde yeniden sınıflama raporunda; moleküler parametreleri ilk kez sınıflandırmada kullanmıştır. SSS tümörlerinde, TP53, BRAF, IDH1 ve 2, EGFR, PDGFR-α gibi kromozomal anomaliler başta olmak üzere çok sayıda moleküler değişiklikler izlenmiştir (35) (Şekil 2).

Yüksek dereceli gliomlarda, tümör yapısını oluşturan genetik değişiklikler; tümör tiplerinin, prognoz ve tedaviye yönelik ilaç seçiminin belirlenmesi için de önemlidir. Genel olarak gliomalarda genler üzerinde birçok inaktivasyon saptanmıştır. Bakıldığında; çoğunlukla bu genlerin DNA tamir ve stabilite üzerinde etkin, apoptozis ve invazyonda önemli olduğu görülmüştür.

Gliomagenesis süreci, çok basamaklı çeşitli prekanseröz genetik değişiklikler içerir (Şekil 2). Bunların başında gelenler;

- 1) TP53 mutasyonu (%35) içeren p53 yolağı;
- 2) EGFR amplifikasyon ya da mutasyonu (%45), PDGFR amplifikasyonu (%13), ERBB2 mutasyonu (%8), PTEN mutasyon ya da delesyonu (%36), PI3K mutasyonu (%15) ve

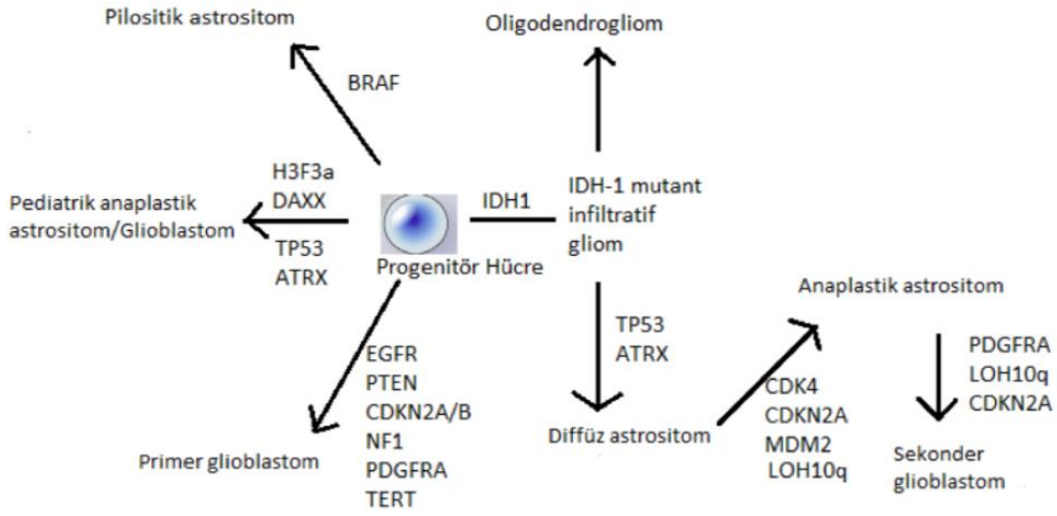
NF1 mutasyonunu (%18) içeren reseptör tirozin kinaz yolağı ve 3) p16 (CDKN2A) delesyonu (%52), Rb delesyonu (%11) ve CDK4/6 amplifikasyonunu (%19) içeren Rb yolağı mutasyonlarıdır (29).

Bu genetik değışiklikler; intraselüler sinyal yolaklarını etkileyerek glioma hücrelerinin biyolojik davranışlarını belirler. Bugüne kadar P53, RB, reseptör tirozin kinazlar/fosfotidilinozitol-3-kinaz (RTK/RAS/PI3K) ve izositrat dehidrogenaz 1 veya 2 (IDH1-2) olmak üzere bu ana sinyal yolu moleküllerindeki mutasyon glioma hücre proliferasyonu, invazyonu ve metastazı ile ilişkilendirilmiştir (36,37). Genetik değışikliklerin yanı sıra epigenetik düzensizlikler de (DNA metilasyonu, kromatin yeniden şekillenmesi, mikroRNAlar); bu sürece müdahale ederek, tümör baskılayıcı genleri inhibe ederek ya da tümör oluşumunu arttıran faktörleri aktifleyerek neoplastik formasyonun ilerlemesine katkıda bulunurlar (38,39). Tüm bu iç içe geçmiş genetik ve sinyal yolak kusurları da farklı fonksiyonel fenotiplere yol açan tümör davranışı, tümörler arası tedaviye farklı cevaplar ile heterojen bir glioblastom çeşitliliğine yol açar. Hatta bu tümör heterojenitesinin farklı kök hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir (8).

Genetik mutasyonların belirlenmesi için yapılan birçok çalışma; primer ve sekonder gliomların farklı genetik değışiklikler sonucu oluştuğunu göstermiştir. Örneğin IDH1 ve 2, NADPH+ bağımlı izositrat dehidrogenaz 1 ve 2 enzimleri oksidatif dekarboksilasyonda ana faktördür. IDH 1 ve 2 mutasyonları sekonder GB'ların yaklaşık %70'in de izlenmekte olup primer GB'larda bu mutasyonla bir ilişki saptanamamıştır (4,5). Yapılan çalışmalarda; IDH 1 ve 2 mutasyonları diffüz gliomlar arasında ayırt edici faktör olarak tanımlanmıştır ve 2016 DSÖ sınıflamasıyla tanıda kullanılmıştır. En yaygın IDH1 mutasyonu; histidin aminoasiti yerine arjinin amino asitinin değışimine yol açan ve kodon 132'de oluşan R132H mutasyonudur (6). Bu mutasyonun, tümör oluşumunun erken evrelerinde progenitör hücre safhasında ortaya çıktığı bildirilmiştir (7).

ATRX mutasyonu, pediatrik glioblastomlarda tespit edilmiştir (40). ATRX'in varlığında kromatin ve telomer birleşimi gerçekleşir ve mutasyona uğradığında; telomer fonksiyon bozukluğu, DNA metilasyon bozuklukları, mitozda ve mayozda kromozom kümelenme ve ayrışma anomalileri meydana gelir (41). ATRX mutasyonu, astrositomlar için önemli olup, varlığı 1p19q kodelesyonunu dışlar (40). Sekonder glioblastomlarda %57 oranında izlenir. Primerlerde daha nadirdir. Gliomalarda, ATRX mutasyonu iyi

prognozla ilişkilendirilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2: Gliomagenizde genetik değişiklikler (42)

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda; yüksek gradeli gliomlardaki bir diğer genetik prognostik belirteç ise O⁶-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) geninin promotor bölgesinin metillenmesidir (43). Bu metillenme sonucu metiltransferaz enzimi baskılanır ve gen tamir aktivitesi azalır. Yaklaşık 15 yıldır MGMT geni metilasyonu sonucu Temozolamid ve diğer alkilleyici ajanların ya da radyoterapinin başarı oranı değerlendirilmektedir (44). Belirtilen bu mutasyon ve delesyonlar yüksek dereceli gliomların tanı, tedavi ve prognozunu belirlemede kullanılmaktadır (1).

Bunların dışında IDH1-“wild” tip glioblastomlarda, başlıca izlenen genetik değişiklikler; TERT promotor mutasyonları (%80), CDKN2A/CDKN2B homozigot delesyon (%60), kromozom 10p delesyonları (%50), EGFR mutasyonları (%55), PTEN mutasyonları (%40), TP53 (%25-30), PI3K mutasyonlarıdır (%25) (1)(Tablo 3).

Büyüme faktör yollarındaki en önemli rolü platelet derived growth faktör (PDGF) ve epidermal growth faktör (EGF) oynar. PDGF ve EGF sinir kök hücrelerinin sağ kalımı ve proliferasyonunda görev alır. EGF reseptörü (EGFR), glioblastomlarda tirozin kinaz yolağı üzerinden RAS/MAPK (MAP kinaz), PI3K(fosfoinozotid-3-kinaz), PLC- γ (fopolipaz C) ve JAK-STAT (hücre içi sinyal düzenleyici ve transkripsiyon faktörleri) moleküllerinin miktarında artış yaparak hücre bölünmesi, göçü ve proliferasyonunu uyarır (45,46). Glioblastomlarda görülen en sık amplifikasyondur,

primer glioblastomların yaklaşık %40'ında görülür; sekonder glioblastomlarda seyrek olarak görülür (3). EGFR mutasyonunun düşük dereceli gliomdan yüksek dereceye geçişte rol aldığı düşünülmektedir (34). PDGF/R; angiogenez ve oligodentrosit gelişiminde önemlidir (47).

TP53 geni, 17. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olup, tümör supresyonu, apoptoz ve antikanser özellikleri olan p53 protein sentezini gerçekleştirmektedir. Bu kromozomdaki delesyonlar, tüm bu özelliklerin kaybı ile tümör gelişiminde rol alır. Sekonder glioblastomların %90'ında görülür (35). MDM2'nin amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu, hücre döngüsünde p53 kontrolünden kaçmak için alternatif bir yoldur. TP53 mutasyonları olmaksızın glioblastomların %10'undan azında amplifikasyon izlenir (48,49). MDM2'nin aşırı ekspresyonu, primer glioblastomların %50'sinden fazlasında ancak sekonder glioblastomların yalnızca %11'inde görülmüştür (48).

Rb1 geni de aynı şekilde hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol almaktadır. Düşük-orta derece gliom geçişinde rol almaktadır. Daha nadir görülmekle birlikte sekonder glioblastomların %43'ünde; primer glioblastomların %14'ünde saptanır (50).

TERT promoter mutasyonları da glioblastomlarda sık görülür ve yaklaşık %72-90 oranındadır. GB'da TERT mutasyonu ile TP53 ters orantılıdır, IDH-''wild'' tip primer glioblastomda (%70- 80) sık izlenmesine rağmen sekonder glioblastom ve astrositomlarda oldukça seyrek görülür (51).

Tablo 3: IDH-“wild” tip glioblastomlarda genetik profil (1)

Gen	Değişiklik	Tümör % si
<i>TERT</i>	Mutasyon	%72-90
<i>EGFR</i>	Amplifikasyon	%35-45
<i>CDKN2A</i>	Delesyon	%35-50
<i>TP53</i>	Mutasyon	%28-35
<i>PTEN</i>	Mutasyon	%25-35
<i>NFKB1A</i>	Delesyon	%25
<i>NF-1</i>	Mutasyon	%15-18
<i>PIC3CA</i>	Mutasyon	%5-15
<i>PDGFRA</i>	Amplifikasyon	%13
<i>PTPRD</i>	Mutasyon	%12
<i>RB1</i>	Mutasyon	%8-12
<i>PIK3R1</i>	Mutasyon	%8
<i>MDM2</i>	Mutasyon	%5-15
<i>MDM4</i>	Amplifikasyon	%7
<i>MET</i>	Amplifikasyon	%4
<i>IDH-1</i>	Mutasyon	%0
<i>IDH-2</i>	Mutasyon	%0

Glioblastomda öncü hücreler immünosupresif potansiyellere sahiptir. Bu özellikleri, immünoterapi için bir hedef olarak araştırılmıştır (9). İmmünosupresif tedavinin moleküler mekanizmaları arasında, STAT3, PDL-1 (T hücresi proliferasyonu ve IL2 üretimini baskılamak için reseptörü PD1'e bağlanır) ve CD276 yer almaktadır (10). Son yıllarda yapılan çalışmalarda; STAT3'ün glioblastom hücreleri ve tümör mikroçevresinde sürekli aktif rol aldığı, hücre proliferasyonunu, antiapoptozu, invazyonu ve anjiogenezi uyardığı ortaya çıkmıştır. Bu da STAT3'ü tedavi açısından ve prognostik olarak da hedef bir belirteç haline getirmiştir. Agresif ilerleme gösteren dirençli tümörlerde, bol miktarda ekspresyonu tespit edilmiştir. Bowen Xie ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; yüksek STAT3 ekspresyonu daha kötü sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir (11).

3.1.11. Prognoz ve Prediktif Faktörler

Glioblastom oldukça fatal seyreder, olgularda tanı sonrası sağ kalım süresi ortalama 15-18 ay olarak saptanmıştır. 5 yıllık sağ kalım oranı %5'in altındadır. Ek hastalığı olmayan, sağlıklı olgularda bile 5 yıllık sağ kalım oranları %10'u geçmez (52).

<50 yaş ve tamamen küratif cerrahi sonrası olan olgular, az da olsa daha uzun sağ kalım ile ilişkilidir; moleküler olarak da MGMT promoter metilasyonu (52,53) ve / veya IDH mutasyonu daha uzun sağ kalımla ilişkilendirilmiştir (54). Moleküler çalışmalarla da sağ kalımın daha doğru şekilde ilişkilendirileceği düşünülmektedir.

Histopatolojik olarak, büyük oranda nekroz daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (1). Yapılan birkaç çalışmada da; dev hücreli glioblastom diğerlerine göre daha iyi prognoz göstermiştir (1). MGMT promoter metilasyonu ile ilgili çalışmalarda; glioblastomlu hastaların %35’inde saptanmıştır ve bu hastaların %90’ında yaşam süresi daha uzun olurken, kemoterapi tedavisine cevap da daha iyi görülmüştür (44,55–57). IDH1 ve IDH2 mutasyonları da prognoz açısından pozitif faktörlerdir ve sekonder glioblastom ile yakından ilişkilidir (4). Kromozom 10q kaybı, bir çalışmada daha kısa sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir (58); ancak PTEN mutasyonlarının ve EGFR amplifikasyonunun varlığı prognozla net bir şekilde ilişkili değildir. Çeşitli çalışmalarda; değişik sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin; Weller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; EGFR overekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (84).

3.1.12. Dev hücreli glioblastom

Çocukluk çağında daha sık olmakla birlikte, tüm glioblastomların %1’inden daha azını oluşturan IDH-“wild” tip glioblastom varyantıdır. Temporal ve parietal lobda daha sık görülür (59,60). Yoğun retiküler bağ doku içeriği nedeniyle daha sert ve düzgün sınırlı olup metastaz ya da menigiomla karışabilir. Mikroskopik olarak, çok sayıda bizaar multinükleer dev hücreler baskın histolojik paterni oluşturur. GFAP çoğu zaman pozitifdir ve p53 mutasyonu sıklıkla izlenir. EGFR amplifikasyonu izlenmez ve tipik olarak diğer GB’lara göre daha iyi prognoza sahiptir (1).

3.1.13. Gliosarkom

Glial ve mezenkimal alanlar içeren bifazik IDH-“wild” tip glioblastom varyantıdır (1). Daha çok erişkinlerde görülür. Glial komponent, klasik glioblastom tümör özelliklerini gösterir. Sarkomatid alanlar, ise sıklıkla malign transformasyon gösteren işi

hücrelerden oluşur. Bazılarında kemik, kıkırdak, düz ve çizgili kas komponenti ile nadirde olsa primitif nöronal komponent izlenebilir. Her iki komponent de immünohistokimyasal olarak gösterilmelidir (61–63).

3.1.14. Epiteloid Glioblastom

Bazıları rabdoid farklılaşma gösteren, mitotik aktif hücreler, nekroz ve mikrovasküler proliferasyon izlenen epiteloid hücrelerden oluşan yüksek dereceli diffüz astrositik tümörlerdir. Sıklıkla çocuk ve genç erişkinlerde görülür. %50'sinde BRAF V600E mutasyonu izlenir (1). Hücre arası bağlantıları zayıf, eozinofilik geniş sitoplazmalı, periferik nükleus izlenen hücrelerden oluşur. IDH mutasyonu genel olarak izlenmez. GFAP yama tarzında pozitifdir, bazı epitelyal belirteçler pozitifdir. Prognozu kötü seyreder (64).

3.2. Glioblastom IDH-mutant tip

Astrositik diferansiyasyon, nükleer atipi, pleomorfizm, mitotik aktivite artışı ve diffüz büyüme paterni gösteren, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz izlenebilen ve IDH1 /IDH2 mutasyonuna sahip yüksek dereceli (DSÖ derece IV) tümörlerdir (1). Tüm glioblastomların %10'unu oluşturur. Ortalama tanı yaşı 45'tir, "wild" tipe göre daha genç yaşlarda görülür ve sıklıkla frontal lobda ve lateral ventriküllerin rostral uzantılarını çevreleyen alanlarda yerleşim gösterir, bu da DSÖ derece II IDH-mutant diffüz astrositomlar ile IDH-mutant ve 1p19q delesyonu olan oligodendrogliomların prekürsör olduğunu destekleyen antitelere biridir. Daha iyi prognoza sahiptir (4,58,65). Özgün genetik özellik, bir hipermetilasyon fenotipi olan IDH mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar, prekürsör düşük dereceli diffüz astrositoma erken dönemde saptanabilir ve bu tümörlerin, IDH-''wild''tip glioblastomdan farklı olan yaygın nöral prekürsör hücrelerden üretildiğini gösterir. Ek tipik genetik değişiklikler, TP53 ve ATRX mutasyonları ve kromozom 10q kolu kaybıdır (66).

Klinik olarak, frontal lob yerleşimi dolayısıyla davranışsal ve bilişsel değişiklikler başta olmak üzere fokal nörolojik defisitler (hemiparezi, afazi vb.) izlenir.

Makroskopik olarak, tüm glioblastomlarda olduğu gibi IDH-mutant glioblastomlar da geniş alanlarda beyin parenkimini infiltre eder, fakat geniş nekroz alanları izlenmez. Mikroskopik incelemede, IDH-“wild” tipte benzer özelliklere sahip olmasına karşın, yapılan bir çalışmada iskemi ve nekroz alanları vakaların sadece %50’sinde izlenmiştir. Ayrıca oligodendrogliom benzeri alanlar daha fazla görülmüştür (1,23,66). Benzer histolojik özellikler izlenmesine rağmen, IDH-mutant ve IDH-“wild” tip glioblastomların farklı prekürsör hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir (68).

İmmünohistokimyasal çalışmada; IDH1 mutasyon varlığı immün boyama ile gösterilmektedir. Ayrıca TP53 mutasyonundan dolayı yoğun p53 boyanması da izlenir. EGFR overekspresyonu IDH-“wild” tipte izlenmektedir. GFAP ekspresyonu yoğunluk değişken olmakla birlikte izlenmektedir (40,67).

Yapılan çalışmada; CD133 pozitifliği primer glioblastomlarda daha yüksek oranda izlenmiştir ve CD133 ekspresyonu primer glioblastomla ilişkili bulunmuştur (69). Prognoz ve hastalardaki yaşam süreleri açısından yapılan çalışmalarda IDH mutant tiplerde daha iyi prognoz ve daha uzun yaşam süresi saptanmıştır (69).

3.3. Glioblastom, NOS

IDH mutasyonunun net olarak belirlenemediği, baskın olarak astrositik diferansiyasyon gösteren, nükleer atipi, pleomorfizm, yüksek mitotik aktivite ve diffüz büyüme paterni izlenen, vasküler endotelyal proliferasyon ve nekrozun mevcut olduğu tümörler için kullanılır (1,2).

3.4. Glioblastom tedavi

Glioblastom için güncel tedavi, maksimum güvenli cerrahi sağlandıktan sonra radyoterapi ile beraber temozolamid kombinasyonu ve daha sonra 6 kür daha temozolamid şeklindedir (70). Ortalama sağ kalım, radyoterapiye temozolamid eklenince 2.5 ay uzamıştır ve 14.6 aya çıkmıştır (71).

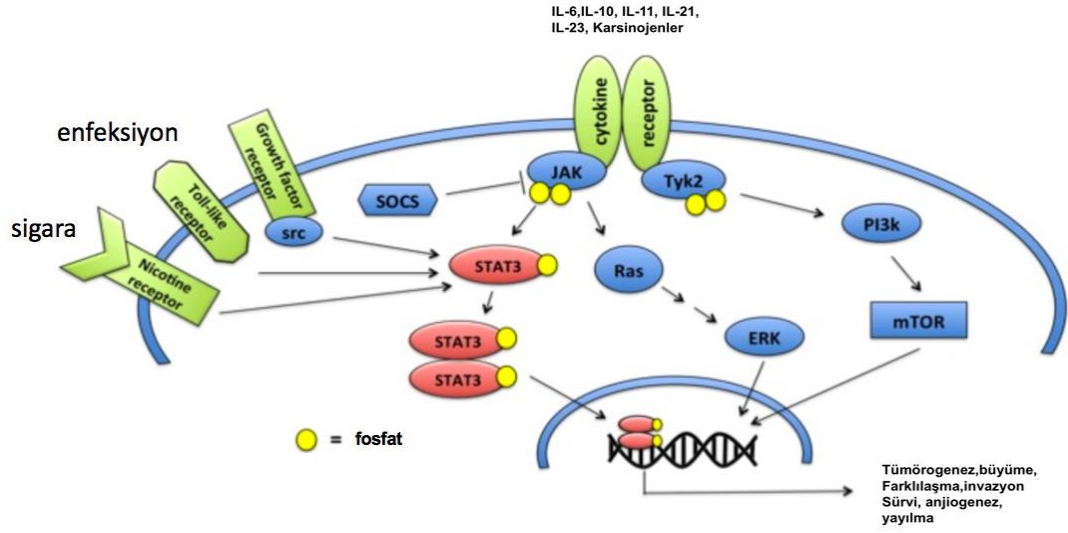
Sinyal yolak aktivasyonu, disregölasyonu ve overekspresyonları glioblastomda sık rastlanan durumlar olduğu için bu moleküller de tedavi açısından araştırma konularının ana unsuru olmuştur. Hedefe yönelik tedavide, EGFR, VEGF, PDGFR, mTOR başta olmak üzere tüm moleküler yapılar çalışmalarda odak nokta haline gelmiştir.

4. STAT3 ve glioblastom ilişkisi

STAT proteinleri, tirozin kinazlar tarafından aktive edilen, inflamatuvar ve proliferatif sinyallere aracılık eden sitoplazmik transkripsiyon faktör ailesidir. Yedi alt tipi vardır; STAT1-2-3-4, STAT5a, STAT5b ve STAT6. STAT3 geni 17q21.31 kromozomu üzerinde bulunur ve iki alt subüniti vardır; STAT3a ve STAT3b. STAT3 proteinleri çoğu hücrede vardır ve embriyogeneizde önemlidir (12). Aktivasyonda rol alan tirozin kinazlar, EGFR ve PDGFR gibi büyüme faktörü reseptörlerini ve sitoplazmik, özellikle JAK ve Src kinaz ailesi enzimlerini içerir (Şekil 3).

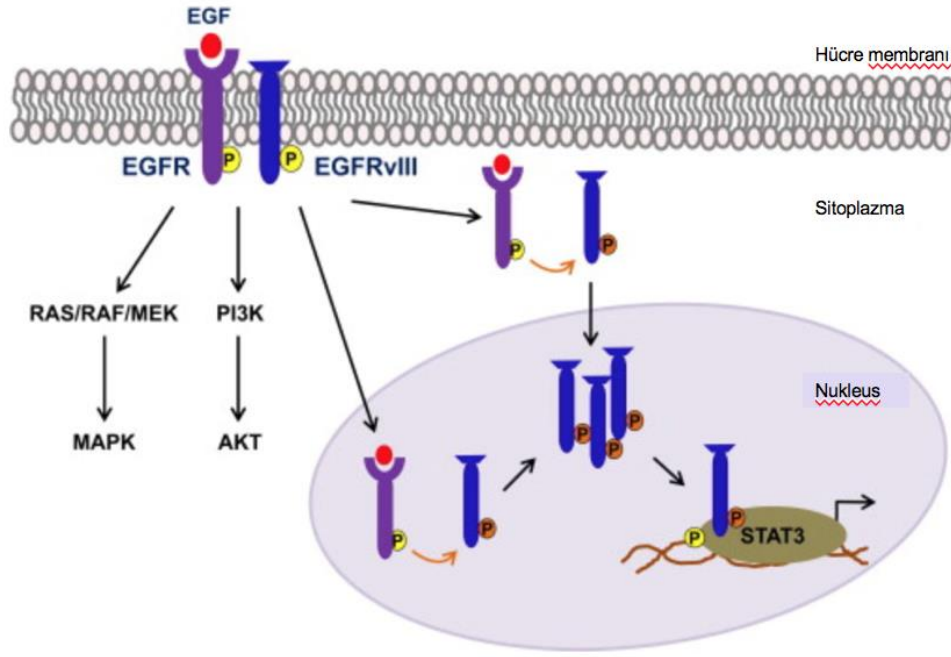
STAT3 iyi tanımlanmış bir onkojenik transkripsiyon faktörüdür. Agresif ilerleme gösteren melanom, tiroid kanserleri, prostat kanseri, hodgkin lenfoma gibi çok sayıda tümörde aktivasyonu tanımlanmıştır ve normal hücrelere göre tümör hücrelerinde aşırı ekspresyonu antitümör tedavileri için bir hedef olarak görülmesine yol açmıştır (74).

Yapılan birçok çalışmada; glioblastom hücreleri ve tümör mikro çevresinde STAT3'ün (sinyal düzenleyici ve transkripsiyon aktive edici gen) sürekli aktivasyonunun, hücre proliferasyonunu, antiapoptozu, invazyonu ve angiogenezi sürekli indüklediği ortaya konmuştur (12,72,73). Bu da STAT3'ü terapötik hedef ve prognoz açısından dikkat çekici bir unsur haline getirmiştir.



Şekil 3: STAT3 ün onkojenik yolda yer aldığı noktalar (73)

EGFR gen mutasyonu ya da downregülasyonu, GB'un de novo gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Aktive EGFRIII varyantının GB'larda indüklenebilir nitrikoksit sentaz (iNOS) aracılığı ile STAT3 aracılı transkripsiyon regülasyonu tespit edilmiş ve tümör invazyon ve büyümesi ile ilişkilendirilmiştir (12)(Şekil 4).



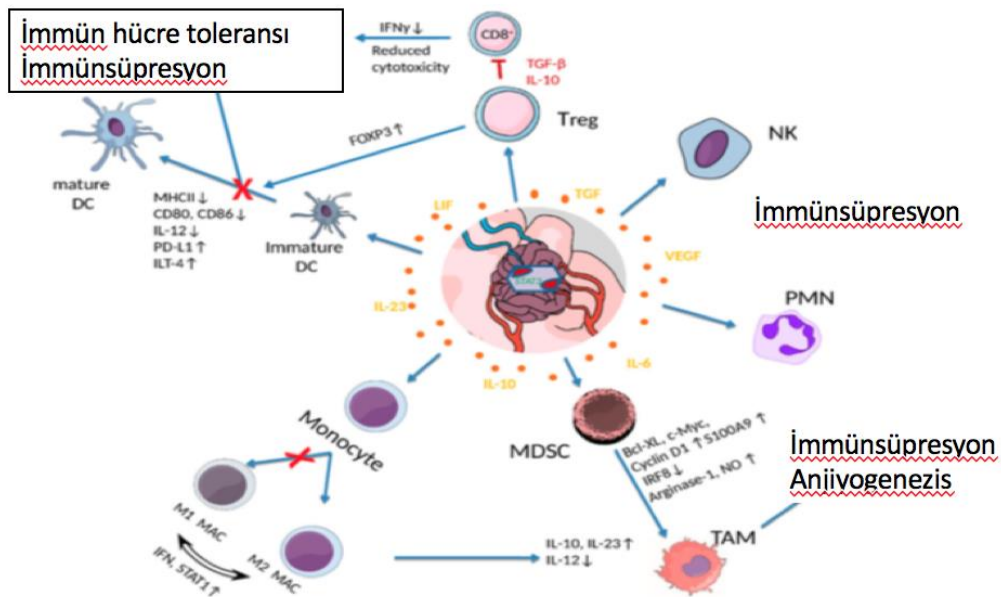
Şekil 4: EGFR ve EGFRvIII ile STAT3 ilişkisi (34)

IL-6 uyarısı ile aktive olan JAK/STAT yolağında fosforillenmiş STAT proteinleri, karşılıklı fosfotirozin-SH2 etkileşimleri yoluyla dimerize olur. Nükleer translokasyona uğrar ve sitokin ile büyüme faktörüne yanıt veren genlerin promotörlerine bağlanır. Böylece tümör büyümesi, diferansiyasyon, invazyon, angiogenez yollarını aktive eder (73). Ayrıca serin/treonin protein kinazın artmış ekspresyonu da STAT3'ün fosforilasyonu yolu ile GB'larda daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (12). Daha da önemlisi kalıcı STAT3 aktivasyonu en agresif mezenkimal diferansiyasyon gösteren GB türlerinde tespit edilmiş olup epitelyal-mezenkimal geçiş ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu sonuca dayanarak yakın zamanda yapılan bir çalışmada; STAT3 durumuna göre yüksek ve düşük dereceli glioma hastalarında ilaç seçimi için STAT3 düzeyi kullanılmıştır (75). Aynı zamanda STAT3'ün downregülasyon yolu ile inhibe edilmesinin de, yarışmalı olarak STAT3 aktivasyonuna neden olduğu görülmüştür (76). STAT üyeleri ile yapılan çalışmalarda; STAT1'in de glioma hücrelerinde büyüme ve inhibisyonunda etkili olduğu ve apoptozisi indüklediği ortaya çıkmıştır (77).

In vitro çalışmalar; glial tümör biyolojisinde temozolamid ve radyasyona dirençte STAT3'ün rolünü göstermiştir (73,78). GB'lardaki temozolamid direnci incelendiğinde

de temozolamide dirençli hücrelerde artmış STAT3 fosforilasyonu saptanmıştır. STAT3 aktivasyonu, bu hücrelerde inhibe edildiğinde temozolamid duyarlılığında artış görülmüştür.

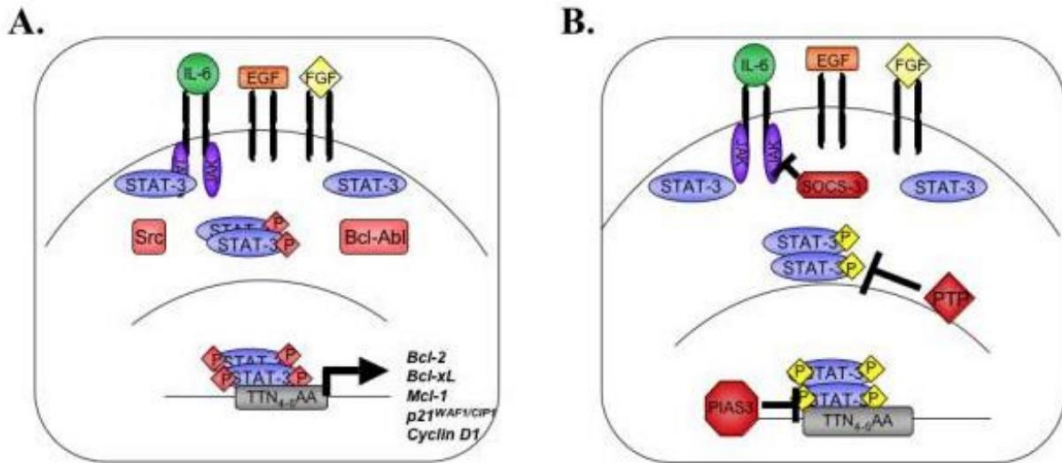
Tümör hücrelerinden salgılanan çözünebilen faktörler ile tümör mikroçevresi denilen ana yapıyı oluşturan CD4(+) ve CD8(+) T lenfositler, glioma ilişkili makrofaj/mikroglialar, dentritik hücreler, “natural killer” (NK-doğal öldürücü) hücreler bu tümörün proliferasyonunda, metastazında ve konağın tümöre cevabında çeşitli rol oynar (Şekil 5). STAT3’ün antijen sunan hücrelerdeki (APC) hiperaktivasyonu, GB’daki T hücre toleransı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Th1’in antitümör cevabını bloke eden ve ilerlemesini arttıran IL-17 ekspresyonunun artması da STAT3 ile ilişkilendirilmiştir (79). Tüm bu sebeplerden dolayı bu yolaktaki herhangi bir basamağı etkileyen herhangi bir molekülün araştırmaların odak noktası olması kaçınılmazdır (12,80).



Şekil 5: Glioblastomda STAT3 aktivasyonunun tümör mikroçevresindeki rolü (12)

STAT3 aktivasyonu, hücre içinde ligand bağımlı reseptör ve reseptör bağımlı olmayan tirozin fosforilasyonu ile kontrol edilir (73). Kontrol basamakları arasında;

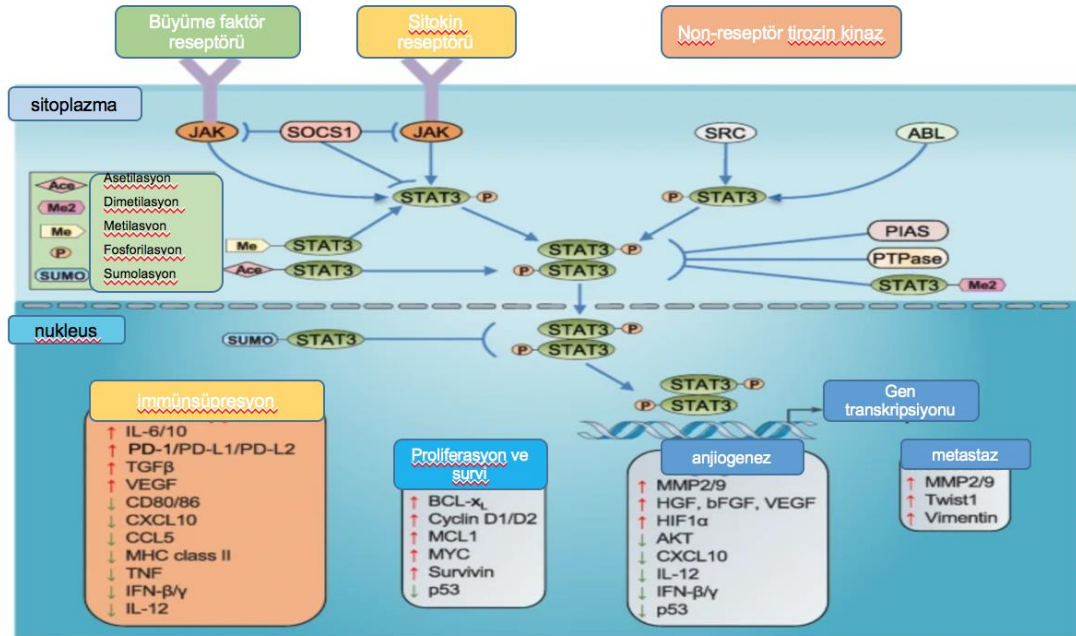
protein tirozin fosfataz, direkt protein inhibitörü ve SOCS proteininin rol aldığı, birden fazla kontrol ve geri besleme inhibisyon noktaları olan komplike bir koordinasyon mevcuttur (81)(Şekil 6). Herhangi bir noktadaki regülasyon kaybı bu mekanizmanın bozulmasına ve proliferasyon inhibisyonuna neden olur. STAT3 aktivasyonu, apoptoza direnç, IL-6 ve gp130 sinyal dönüştürücüsü etkileşimleri ile hücre döngüsü ilerlemesini aktive edebilir. STAT3 aktivitesi, Bcl-XL, Mcl-1 ve survivin gibi antiapoptotik moleküllerin upregülasyonu ile ilişkilidir (82)(Şekil 7). STAT3 inhibisyonunun da bu molekül seviyelerinde düşüğe sebep olduğu gösterilmiştir. STAT3 inhibitörleri ile yapılan birçok çalışmada; downregülasyonun doza bağımlı şekilde hücre döngüsünü durdurması ve apoptozu indüklediği düşünülmüştür. Sherry ve ark. geçici STAT3 inhibisyonunun bile geri dönüşsüz büyüme durması ve GB kök hücrelerindeki kendini yenileyebilme kapasitesinin kaybına yol açtığını gözlemlemiştir (83).



Şekil 6: STAT3'ün etki mekanizması (84).

IL-6 gibi sitokinler veya EGF, FGF gibi büyüme faktörleri, reseptöre bağlanınca hücre içi kinazları aktive ederler ve STAT3 sinyal transdüksiyonunu başlatırlar. JAK proteinleri de; inaktif STAT3 monomerlerini toplar ve tirozin-705 üzerinden fosforile eder. Ayrıca STAT3 onkogenik kinazlar Src ve Bcl-Abl ile de direk aktive edilir. Fosforile STAT3, nükleusa gider ve transkripsiyonel regülasyonu serin fosforilasyonu ile modüle eder. Aktif STAT3, hücre büyümesini ve antiapoptotik davranışı düzenleyen genlerin promoterlarına bağlanır. STAT3 inhibitörleri; SOCS-3, JAK aktivasyonunu ve

sitoplazmada sinyal transdüksiyonunu inhibe eder. PIAS3 çekirdekte STAT3-DNA bağlanmasını inhibe eder (84).



Şekil 7: STAT3 sinyal yolu ve bu yolda görevli faktörler (92)

GB örneklerindeki Y705-fosforile STAT3 ün yüksek ekspresyonu ile sağ kalım arasında ters orantı saptanmıştır (85).

İnfiltrasyon ve tümöral hücre göçü sırasında beyaz cevher boyunca yayılım karakteristiktir. STAT3 inhibitörlerinin GB invazyonunu azalttığı gösterilmiştir. Senft ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; JAK2 inhibitörü kullanılarak, STAT3 inhibisyonunun sağlandığı ve tümör hücrelerindeki invazyon kapasitesinin azaldığı görülmüştür. Bu aşamada STAT3 matriks metalloproteinazlardan invazyonda görevli MMP-2, MMP-9 ve fascin-1'i kullanmaktadır (86). GB progresyonu sırasında VEGF ve MMP proteinleri ile olan ilişkisi göz önüne alındığında; STAT3 gibi transkripsiyon faktör inhibisyonu yoluyla VEGF ve MMP ekspresyon yolağını etkilemenin de invazivlik açısından birçok faydası vardır (87).

VEGF ilişkili angiogenez birçok kanser türünde önemli yer tutar. VEGF, yapısal tirozin kinaz aktivasyonu tarafından indüklenmektedir ve EGFR-Src gibi birçok proteinle beraber çok sayıda kanser patogenezinde yer alırlar (73). Hücre proliferasyonu yanında STAT3 aktivasyonu, özellikle hipoksik durumlarda hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF-1) ve VEGF ile etkileşim yoluyla angiogenez ile ilişkilendirilmiştir. Hipoksinin, STAT3 nükleer translokasyonunu arttırdığı, bunun da VEGF ekspresyonu artışı ve endotelial tüp oluşumunu artırarak damarlanmada artışa neden olduğu görülmüştür. STAT3 inhibitörleri bu sebeple antiangiogenik tedavi için kullanılabilir (88,89). Niu ve arkadaşının yaptığı bir çalışmada; kanser hücrelerindeki VEGF ekspresyonunun STAT3 aktivasyonu ile ilişkili olduğu ve STAT3 inhibisyonunun Src ilişkili VEGF ekspresyon inhibisyonuna neden olduğu ortaya konulmuştur (90). De Groot ve arkadaşının yaptığı bir çalışmada; anti-VEGF tedavisinin glioma hastalarında artmış STAT3 seviyeleri ile ilişkili olduğu ve STAT3 inhibitörlerinin antiangiogenik tedavi etkinliğini arttırabileceği öne sürülmüştür (89). Ayrıca STAT3'ün, GB'larda proinvaziv faktör olan matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), MMP-2, fokal adezyon kinaz (FAK) ve fascin-1 transkripsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (91).

Lokal ve sistemik tümör aracılı immün baskılanma, GB hastalarında net olarak ortaya konmuştur. GB hastalarında antijen tanıma ve tümör yıkımını önleme sırasında T hücre anejisi (antijen yanıtının baskılanması), lenfosüpresyon ve bozulmuş antikor sentezi gibi yanıtlar meydana gelir (72). STAT3 ile ilişkili immünsüpresörler; tümör hücreleri tarafından üretilen çözünür, membran bağımlı proteinler ve tümör hücresi tarafından uyarılan immünregülatör proteinler olarak iki gruba ayrılır. Salgılanan faktörler arasında; IL-10, VEGF ile T lenfositler, B lenfositler, NK hücreler ve monosit fonksiyonlarını inhibe eden TGF- β bulunur (93). VEGF, angiogenez aktivasyonu yanı sıra immatür dendritik hücrelerdeki STAT3 pozitif geri beslemesine de neden olur (94).

Mikroglialar, normal beyin dokusu iç dengesinde proinflamatuvar, antineoplastik fonksiyonlar üstlenen antijen sunan hücreler olarak görev alır. Yapılan çalışmalarda; gliom hücrelerinden salınan kemokinlerin, mikroglial hücrelerde STAT3 aktivasyonunu indüklediği ve bu yolla antitümör mekanizmaların baskılandığı ve antijenlere karşı tolerans geliştiği gösterilmiştir (95).

STAT3, ayrıca tümör mikro çevresindeki lenfosit aktivitesini baskılayan T düzenleyici hücrelerin (Treg) çoğalmasını aktive eder. Yüksek dereceli gliomlar, salgıladıkları kemokinlerle tümör çevresine Treg hücrelerini toplarlar. Treg hücreleri de TGFb salgılayarak sitotoksik T hücrelerini inhibe ederler. Bu durumda STAT3 ayrıca konak hücre bağışıklığının negatif düzenleyicisi olarak tanımlanabilir (96,73). STAT3 aracılı immün toleransın bir diğer yolu, tümör mikro çevresindeki dentritik hücrelerin (DC) maturasyonunun inhibisyonudur. Programlanmış hücre ölüm ligandı (PD-L1) ve immünglobulin benzeri transkript 4 (ILT-4) gibi dentritik hücre olgunlaşmasını baskılayan proteinlerin ekspresyonunu arttırmaktadır. VEGF ve IL-10 da STAT3 aracılı dentritik hücre baskılanmasına aracılık etmektedir. Ayrıca STAT3, DC'lerde IL-12 gibi NF-kB sinyal moleküllerinin proinflamatuvar etkilerini de inhibe eder. İnflamatuvar genleri düzenleyerek tümör ilerlemesine katkıda bulunur (97).

STAT3'ün direkt olarak invazyon, angiogenez, tümör farklılaşması ve immünsüpresyonla ilişkisi yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Ayrıca birçok çalışmada da; STAT3 ün büyüme sinyal inhibitörleri, terminal hücre farklılaşması ve apoptozis ile de ilişkisi gösterilmiştir (73). Örneğin; prostat kanserinde IL-6'nın büyüme inhibisyonu ve terminal hücre farklılaşması sinyalinin STAT3'ün transkripsiyonel aktivitesiyle ilişkili olduğu, aynı zamanda melanom için IL-6 bağımlı büyüme inhibisyonunun da STAT3 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (98,99). STAT3, ayrıca granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) aracılığı ile JAK fosforilasyonu ve p27 upregülasyonu ile myeloid hücre farklılaşmasına da yardımcı olur (100).

GB'da da tümör hücrelerinin hayatta kalması, proliferasyonun artması ve immün kontrolden kaçmasına yardımcı olmasıyla ilişkili STAT3'ün aktivasyonunun birçok kanıtı vardır. Ancak GB genotipiyle alakalı olarak, bazı GB türlerinde de malign dönüşümü baskıladığı ortaya konmuştur (73). De La Iglesia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; PTEN mutant (deficient) GB'da STAT3 inhibisyonunun STAT aracılı IL-8 baskılanmasını önleyerek artmış tümör invazyonu ve proliferasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (101). Bu da göstermiştir ki; STAT3'ün onkogen ya da tümör supresör gibi davranması tümörün genetik alt yapısıyla ilişkilidir. Mesela; PTEN mutant GB'da

STAT3 aktivasyonu tümörün invazivliğini önleyip tümör büyümesini stabilize edebilir (73). Aslında bu sonuç, genetik alt yapının glioblastom için daha önemli olduğunun göstergesidir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; STAT3 aktivasyonu, radyoterapi ve kemoterapi tedavisinde direnç ve rekürrensle ilişkili bulunmuştur (12). Çoğu çalışma; STAT3 fosforilasyonunun GB'da radyoterapiye dirençe neden olduğunu kanıtlamıştır. Örneğin; Resveratrolün STAT3 fosforilasyonunu baskılayarak GB radyorezistansını ve tümör oluşumunu azalttığı görülmüştür. Hatta JAK inhibitörleri ile kombinasyonu, tümörde mezenkimal farklılaşmayı da azaltmıştır (13). GB'lardaki temozolamid direnci incelendiğinde de temozolamid dirençli hücrelerde artmış STAT3 fosforilasyonu saptanmıştır. STAT3 aktivasyonu bu hücrelerde inhibe edildiğinde temozolamid duyarlılığında artış görülmüştür (14,15).

GB tümör gelişimi ya da supresyonu ile ilişkisinin bulunması üzerine, STAT3'ün prognostik bir faktör olarak çalışılabilme düşüncesini akıllara getirmiştir. Heichler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; STAT3 ekspresyonu, kolorektal karsinomlarda yüksek tümör derecesi ve kısa sağ kalımla ilişkilendirilmiştir (112). Fakat bunun tersine Gordziel ve arkadaşları; STAT3 kuvvetli pozitif kolon biyopsilerinin, negatiflere göre 30 ay daha fazla sağ kalımla ilişkilendirmiştir (102). Bu da yine akla STAT3 bağımlı tümörlerde tümörün genetik alt yapısının farklı olabileceğini getirmiştir. Abou-Ghazal ve arkadaşları; STAT3 ekspresyonunu astrositomlarda kötü prognozla ilişkilendirmiştir; Tu ve arkadaşları; JAK/STAT yolu aktivasyonunun yüksek derece ile ilişkili ancak bunun yaşam süresi ya da prognozdan bağımsız olduğunu savunmuştur (103,104). GB'ların genetik alt yapısına göre; STAT3 ilişkisinin değişmesi nedeniyle gelecekte GB sınıflamasının bu yönde genetik bazlı olabileceği düşünülmektedir (73).

Bizim çalışmamızda da glioblastom tanısı alan olguları retrospektif olarak incelendik. Olgularda yaş, cinsiyet, sağ kalım süresi, histolojik ve immünohistokimyasal boyanma özellikleri gibi antiteler kayıt altına alındı. Bu belirteçlerin istatistiksel olarak olguların sağ kalımı ile korele edilmesi yanında, mevcut tedavi seçeneklerine yenilerini ekleyebilmek ve prognoz açısından öngörülebilecek belirteçleri bulmak amaçlandı.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Olguların seçimi ve değerlendirilmeleri

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda hastane elektronik sistemindeki raporlar incelenerek 2010-2020 yılları arasında glioblastom tanısı alan olgular değerlendirildi. Tanı alan olgular arasından arşivde hemotoksilen-eozin boyalı ve uygulanan immünohistokimyasal çalışmalara ait lam ve parafin blokları bulunan olgular çıkarıldı. Dokuların yeterliliği, tümörün en net ayırt edilebildiği, takip ve tespit kalitesi en iyi olan lamlar incelenerek STAT3 boyanması için parafin blokların seçimi yapıldı. Bir olguya ait birden fazla rapor varlığında sadece biri çalışmaya alındı. Tüm kriterleri sağlayan 252 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, klinik, radyolojik ve yaşam süresi ile ilgili bilgilerine hastane bilgi sisteminden ulaşıldı. Opere oldukları tarih ile 2020 yılı arasındaki yaşam süreleri prognoz için kullanıldı. Tedavi için kullanılan protokol Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı arşivinden elde edildi.

Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.07.2020 tarih ve 2020/227 nolu kararı ile onay alındı.

5.2. İmmünohistokimyasal çalışma

Her olguya ait hemotoksilen-eozin (HE) boyalı preparatlar ışık mikroskobu altında incelenip tümör morfolojisi açısından boyamaya en uygun blok seçildi. Seçilen parafin bloklardan 4 µm (mikrometre) kalınlığında kesitler adezivli lamlara alındı. Pozitif kontrol için prostat adenokarsinomu ve akciğer dokusu kullanıldı. Lamlara alınan dokular deparafinizasyon işlemi için 72°C'de 45 dakika etüvde bekletildi daha sonra lamlar immünohistokimya cihazındaki (Ventana) slaytlara yerleştirildi. Cihaz çalıştığında antikor damlatma süresi geldiğinde her bir slaytta bulunan lam üzerine 100 mikron: antijeniteyi arttırmak amacı ile 1/25 oranındaki antibody diluent ile sulandırılmış antikor damlatıldı ve 1 saat inkübe edildi. Cihaz çalışma süresi 4-8 saat aralığındaydı. Cihaz

Çalışma süresi bittikten sonra, lamalar slaytlardan toplandı. Preparatlar, eşme suyunda sıvı deterjanla yıkandı ve sırası ile 5 dakika alkolden, 5 dakika ksilolden geçirilerek kurutuldu. Lamlar entellan ile kapatıldı.

STAT3 için tümörde nükleer boyanma dikkate alındı. STAT3 ile yapılan çalışmaların genelinde uygulanan STAT3 boyanma değerlendirme kriterleri referans alındı. Boyanmayan (negatif) olgular ve $\leq 20\%$ zayıf-orta boyanan olgular skor:1, $20\% - 50\%$ (20% dahil) arası orta-kuvvetli boyanma ve $\leq 20\%$ kuvvetli boyanma skor:2, $\geq 50\%$ zayıf-orta boyanma ile $\geq 20\%$ kuvvetli boyanma skor:3 olarak değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal olarak, daha önceden uygulanmış olan Ki-67, p53, GFAP ve IDH-1 lamaları arşivden çıkarılarak tekrar incelendi. Toplam 252 olgunun Ki-67 oranları yapılan araştırmalar da dikkate alınarak 3 gruba ayrıldı (2). Ki-67 yüzdelik dilimine göre $\leq 10\%$ skor 1, $10\% - 20\%$ arası skor 2 ve $\geq 20\%$ skor 3 olarak belirlendi.

IDH-1 uygulanan olgularda, belirgin sitoplazmik boyanan olgular pozitif (IDH-1 mutant), zayıf boyanma ya da boyanmayan olgular negatif (IDH-1-“wild”) olarak değerlendirildi.

P53 ile nükleer boyanmalar dikkate alındı. Belirgin nükleer ve $\geq 10\%$ boyanma pozitif, zayıf $\leq 10\%$ nükleer boyanma ya da hiç boyanmama negatif olarak değerlendirildi. GFAP ile boyanan olgular pozitif, boyanmayan olgular negatif olarak değerlendirmeye alındı.

Histokimyasal olarak, mitoz sayısı 2 kategoride sınıflandırıldı. 1-10/10BBA mitoz skor 1, $\geq 10/10$ BBA mitoz skor 2 olarak değerlendirildi.

İstatistiksel olarak, kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Yaşam süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edildi, STAT3 düzeylerinde yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında Log-Rank testi ve Cox Regresyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanıldı ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Olgular

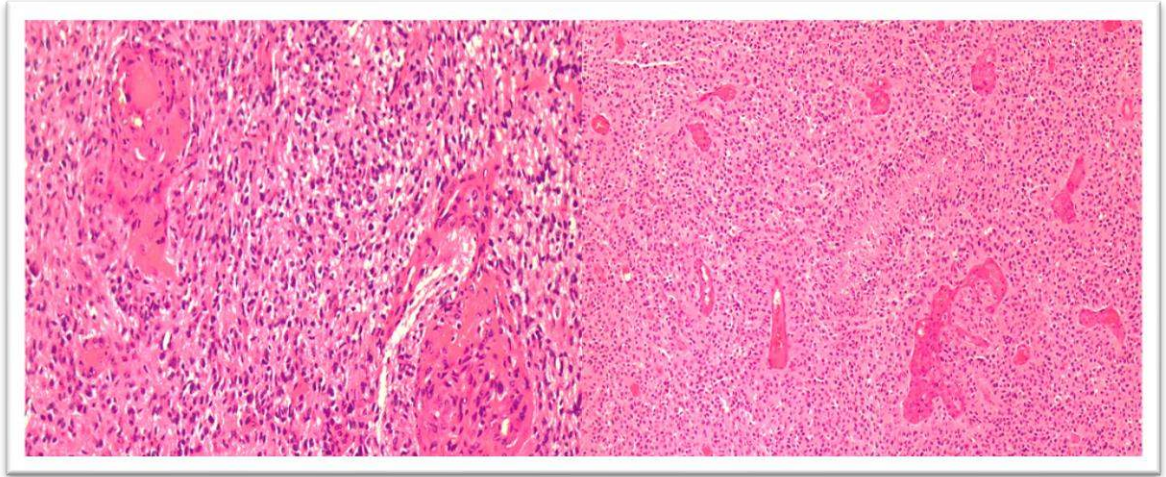
Çalışmamızda; 2010-2020 yılları arasında glioblastom tanısı almış 252 olgu değerlendirilmiştir. Olguların 102'si (%40,5) kadın, 150'si (%59,5) erkektir. Erkek/kadın oranı 1.47/1'dir. Olguların yaş aralığı 2-85 olup, yaş ortalaması $49,98 \pm 17$ 'dir. Kadın olguların yaş ortalaması 48,9, erkek olguların yaş ortalaması 50,4 tür.

Olgular en sık frontal, temporal ve parietal lobda lokalizedir. Görülme oranları sırasıyla; %36,9 (n=93), %26,9 (n=68) ve %22,2 (n=56) olup, diğer anatomik lokalizasyonlardaki olgu sayısı %13,8 (n=35)'dir.

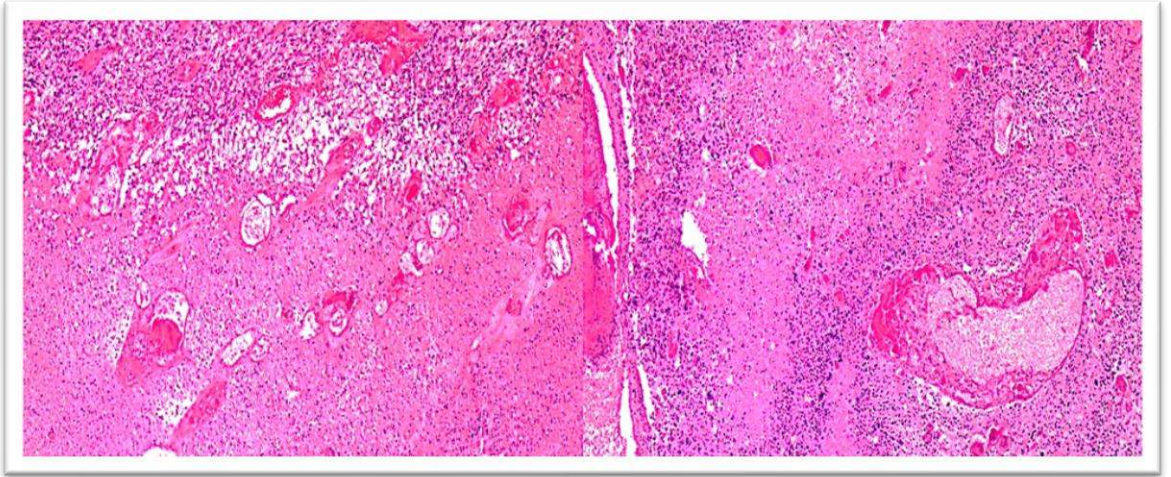
Histopatolojik olarak, vasküler endotelyal proliferasyon, mikrovasküler proliferasyon, nekroz, mitoz, pleomorfizm parametreleri dikkate alınmıştır (Resim 1-6). Olguların 245 (%97,2) tanesinde vasküler endotelyal ve mikrovasküler proliferasyon, 224 (%88,8) tanesinde nekroz izlenmiştir. 10 BBA da görülen en az mitoz sayısı 3, en yüksek mitoz sayısı 93 olup ortalama mitoz sayısı 15.7/10BBA'dır. Mitoz için skor 1 olgu sayısı 92 (%36,5), skor 2 olgu sayısı 160 (%63,5) tir. Olguların 245 (%97,2) tanesinin daha önce bilinen glial tümör öyküsü yokken, 7 (%2,7) tanesinde glial tümör öyküsü mevcuttur. Bunların 5 tanesinde daha önce diffüz astrositom, 2 tanesinde anaplastik astrositom tanısı vardır (Tablo-4).

Tablo 4: Olguların histopatolojik özellikleri

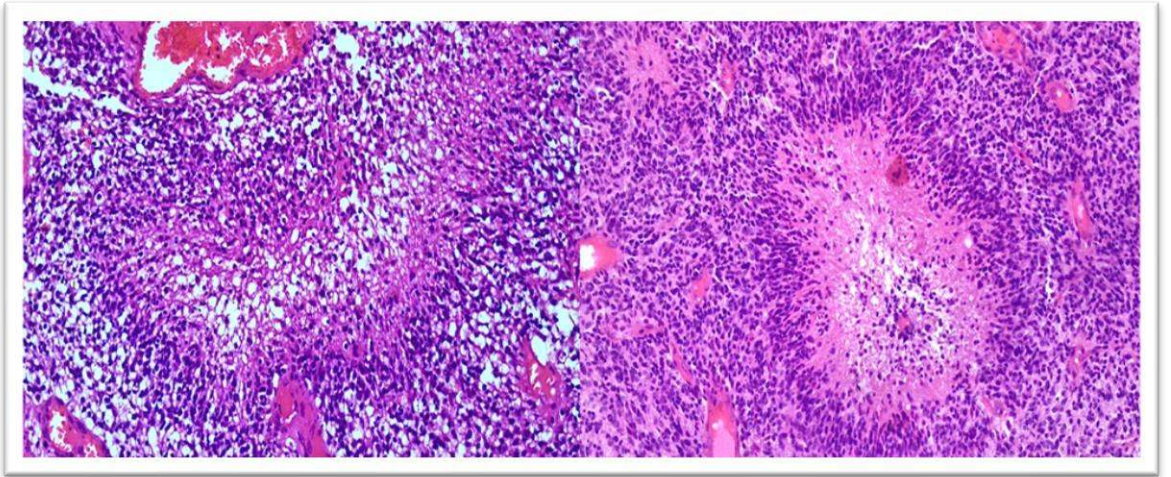
Vasküler Endotelyal Proliferasyon	%97,2 (n=245)
Nekroz	%88,8 (n=224)
Mitoz	En Düşük 3/10BBA En Yüksek 93/10BBA Ortalama 15.7/10BBA Skor 1: %36,5 (n=92) Skor 2: %63,5 (n=160)
Daha önce glial tümör öyküsü olmayan	%97,2 (n=245)
Daha önce glial tümör öyküsü olan	%2,7 (n=7) 5 olgu Astrositom 2 olgu Anaplastik Astrositom



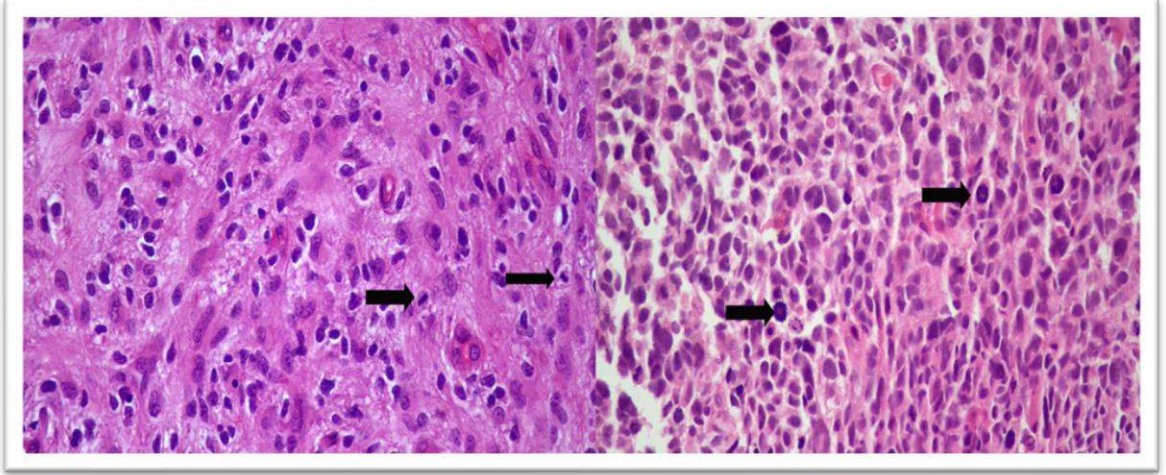
Resim 1:H&E kesitlerinde vasküler endotelyal proliferasyon ve mikrovasküler proliferasyon izlenen alanlar (x200 sağ, X100 sol resim)



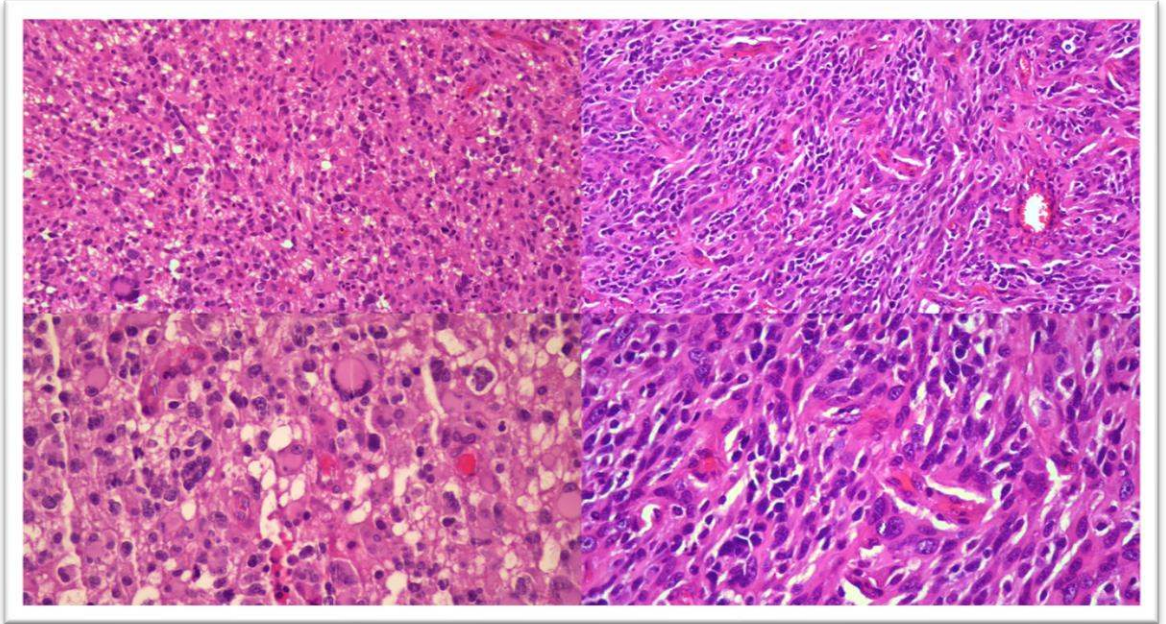
Resim 2: H&E kesitlerinde geniş (sol) ve fokal (sağ) nekroz alanları(x100)



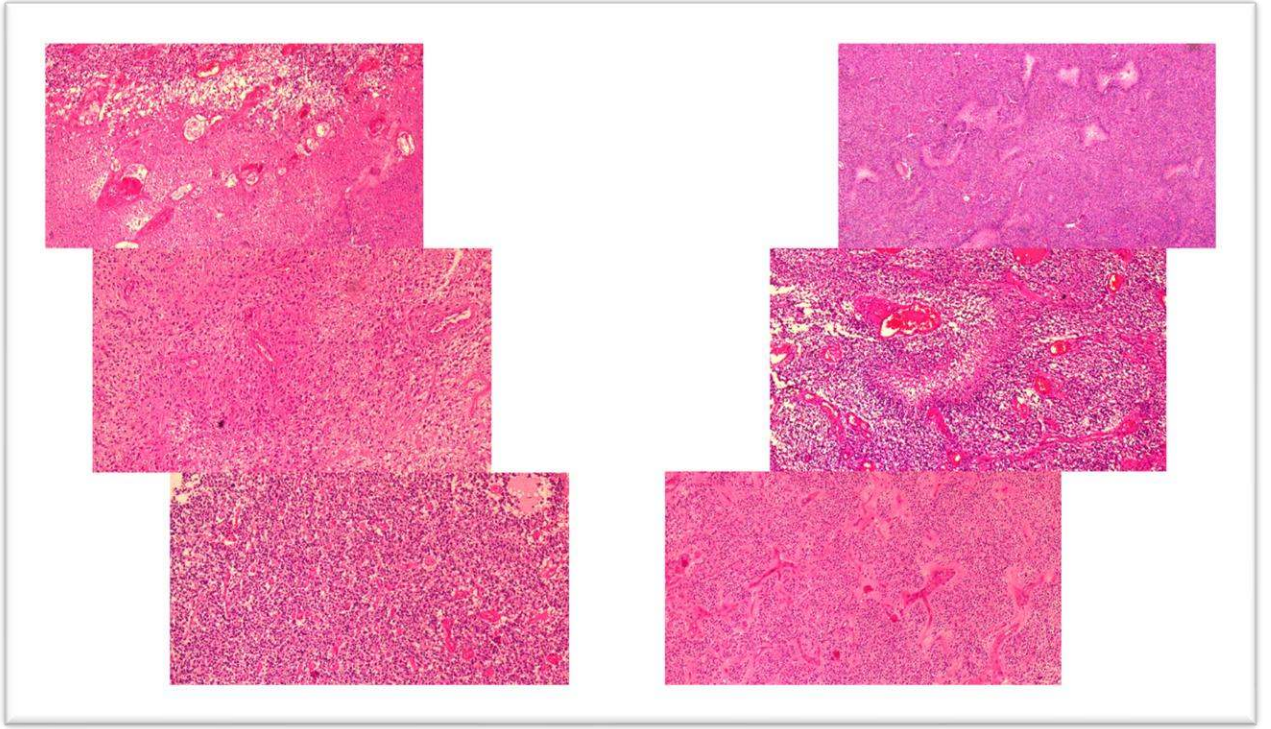
Resim 3: H&E kesitlerinde Psödopalizatlanma nekrozu izlenen alanlar (x100)



Resim 4: H&E kesitlerinde mitoz izlenen alanlar (x400)



Resim 5: H&E kesitlerinde pleomorfizm alanları, dev hücre benzeri hücreler, iri-eozinofilik nukleollü hücreler, hücreler arası boyut-şekil farkı. (Üstteki resimler x200, alttaki resimler x400)



Resim 6: Farklı olgulara ait H-E görüntüleri

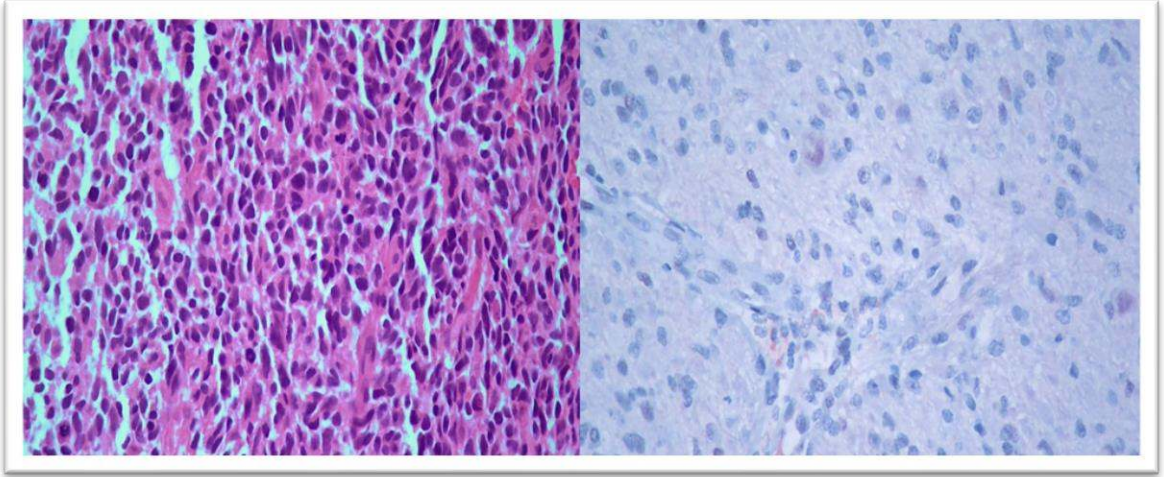
208 (%82,5) olgu takip süresince adjuvan tedavi almış, 44 (%17,5) olgu adjuvan tedavi almamıştır. Kemoterapotik ajan olarak Temozolamid, adjuvan doz 150-200mg/m², 1-5 günler arası/ 28 günde bir uygulanmıştır. Radyoterapi ile birlikte dozu 75mg/m²/gündür. Radyoterapi protokolü de 50-60 Gy dozunda 1.8-2 Gy fraksiyon olarak 42 gündür. 106 (%45,9) olguda nüks gelişirken, 125 (%54,1) olguda nüks izlenmemiştir. 29 olgu (%11,5) halen yaşamaktayken, 223 olgu (%88,5) exitus olmuştur. Yaşayan olgular arasında en erken tanı alan olgu ilk tanısını 2010 yılında almıştır. Olgular arasında tanı sonrası en kısa yaşam süresi 8 gün, en uzun yaşam süresi halen yaşamakta olan bir olguya ait olarak 11 yıldır. Ortalama yaşam süresi 30.24± 5,1 aydır. Medyan sağ kalım 13,43 aydır. 1 yıllık sağ kalım olasılığı %57,4, 2 yıllık sağ kalım olasılığı %28,4 ve 5 yıllık sağ kalım olasılığı %0,8 dir. Olguların klinik bulguları Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Olguların klinik özellikleri

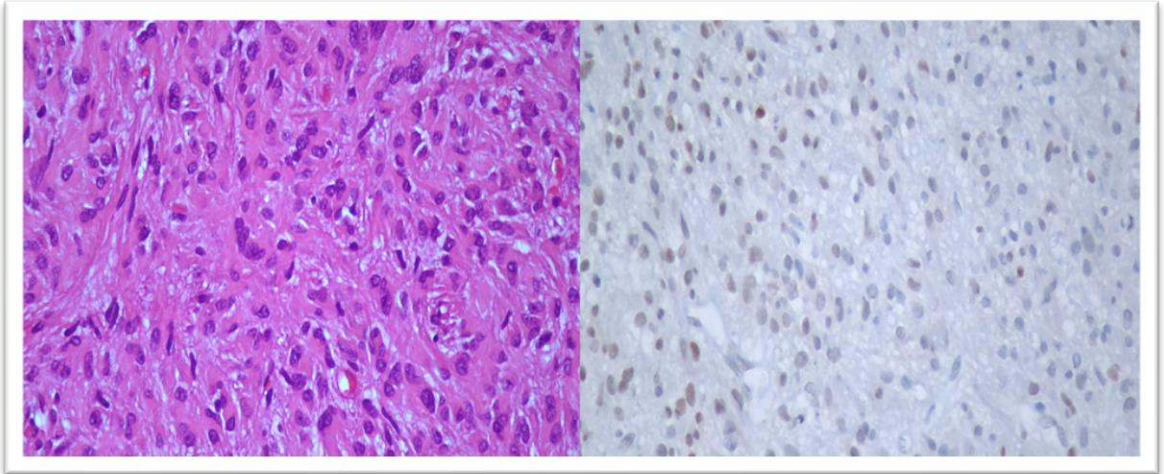
		Ortalama±SS	Ortanca [Min-max]
Yaş (yıl)		49,98±17,50	55[2-85]
		n	%
Cinsiyet	Kadın	102	40,5
	Erkek	150	59,5
Adjuvan tedavi	Var	208	82,5
	Yok	44	17,5
Nüks	Var	106	45,9
	Yok	125	54,1
Sağ kalım	Ex	223	88,5
	Yaşıyor	29	11,5

6.2. İmmünohistokimyasal bulgular

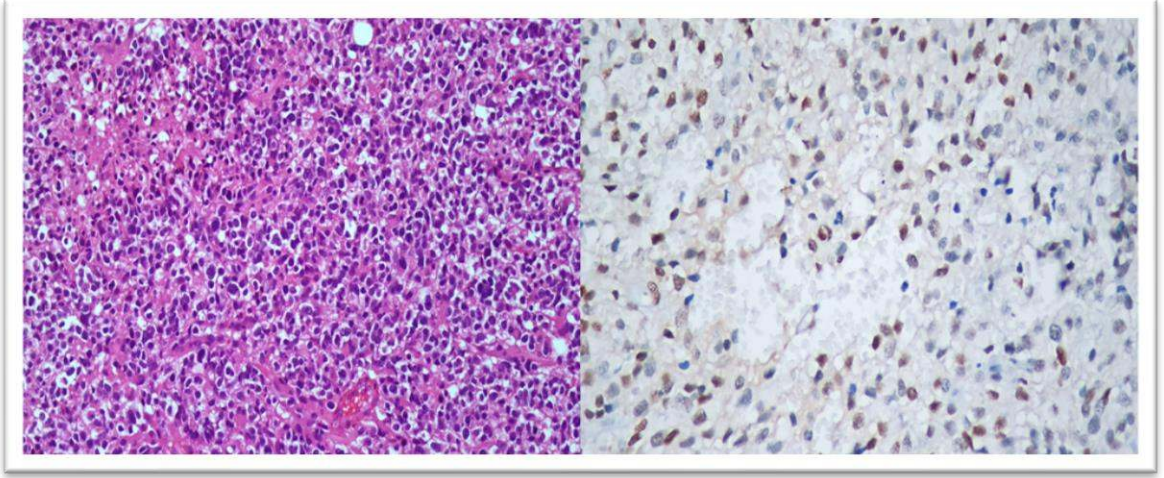
STAT3 ile boyanmalar 3 kategoride incelenmiş olup; skor:1 olgu sayısı 53 (%21,1), skor:2 olgu sayısı 115 (%45,6), skor:3 olgu sayısı 84 (%33,3) tür (Resim 7-13,Tablo 6).



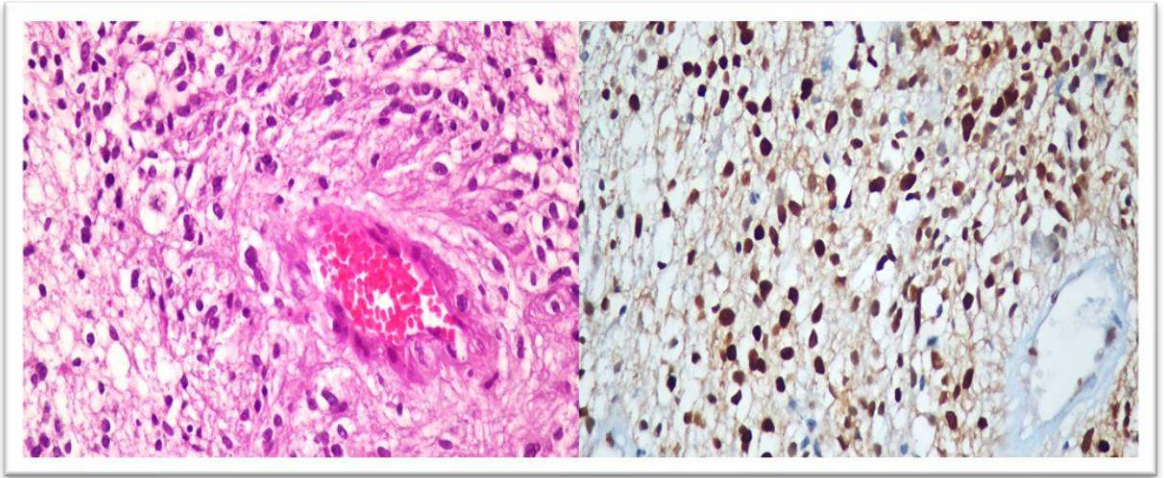
Resim 7: STAT3 ile negatif reaksiyon, skor 1. (x400)



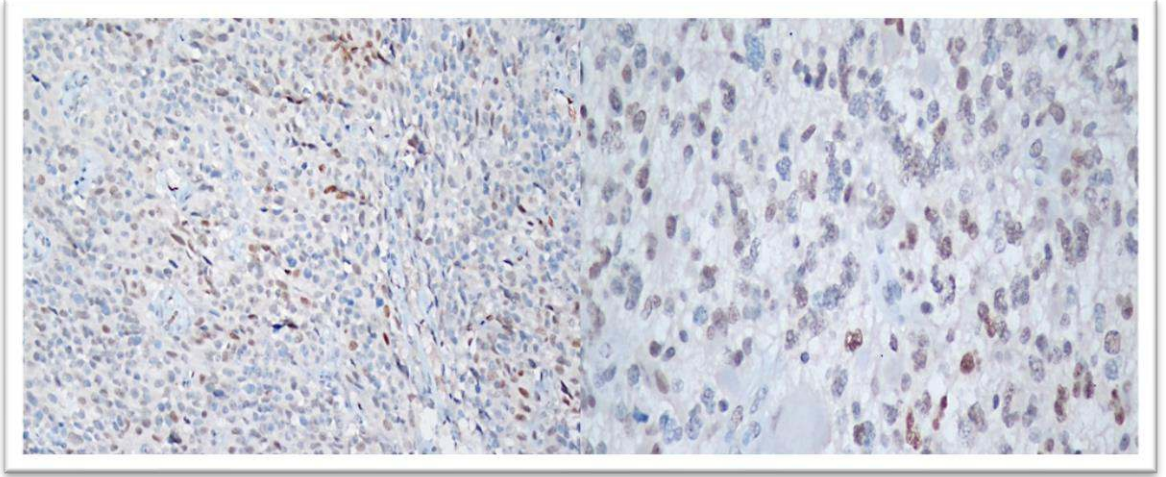
Resim 8: STAT3 ile zayıf pozitif reaksiyon, skor 1. (x400)



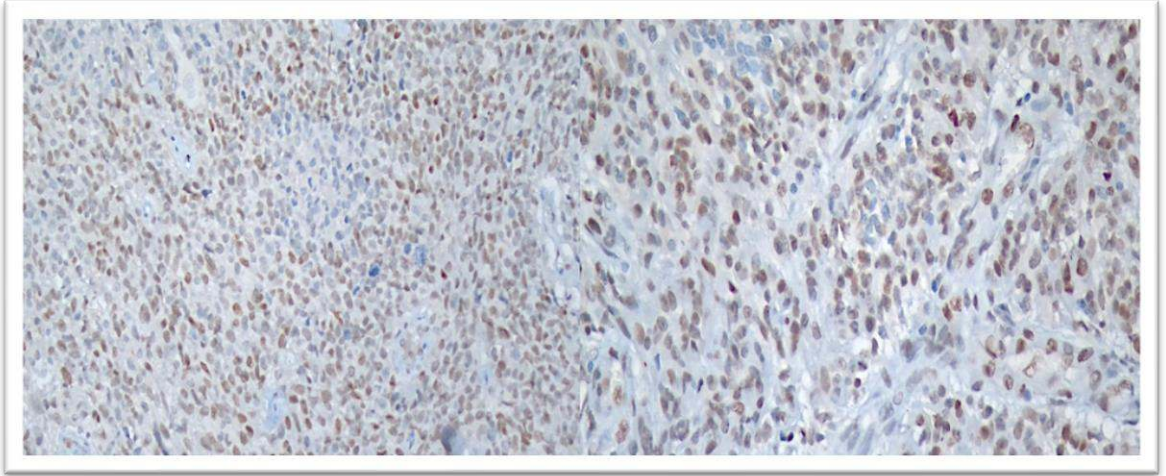
Resim 9: STAT3 ile orta şiddette pozitif reaksiyon, skor 2. (x200)



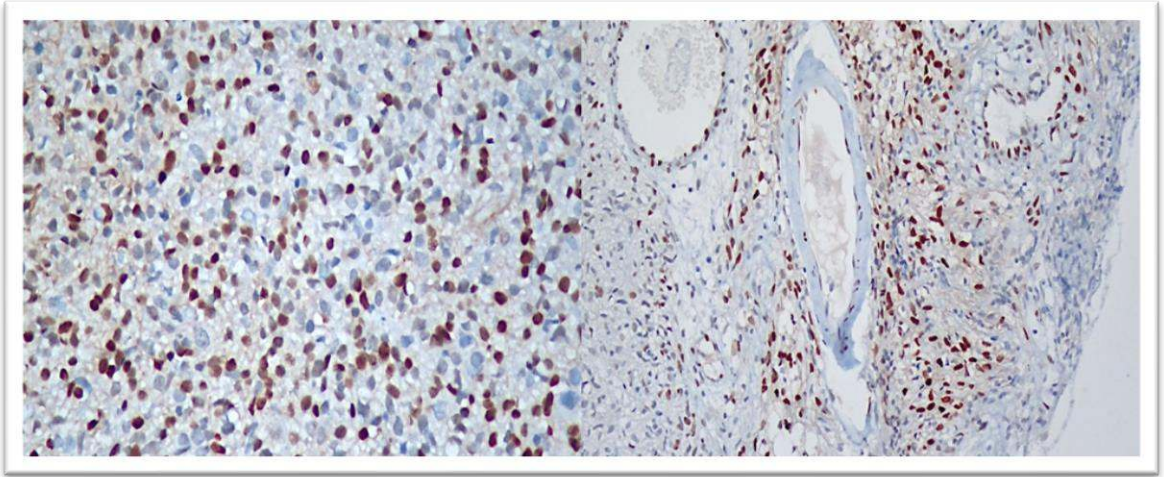
Resim 10: STAT3 ile kuvvetli pozitif reaksiyon, skor 3. (x400)



Resim 11: STAT3 ile zayıf (skor 1) pozitif reaksiyon izlenen bazı olgular. (sol x200, sağ x400)

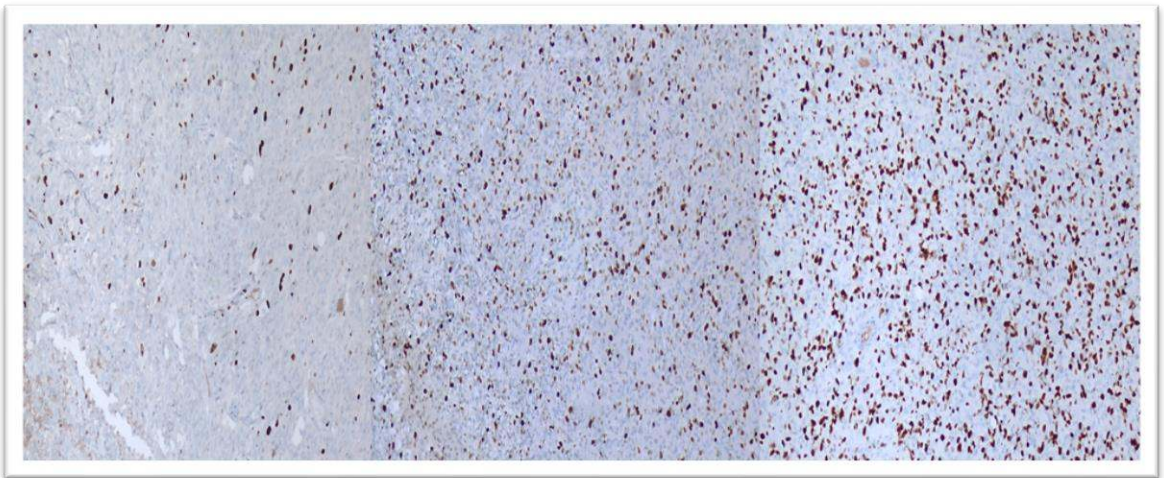


Resim 12: STAT3 ile orta şiddette (skor 2) pozitif reaksiyon gösteren çeşitli olgular. (x200)



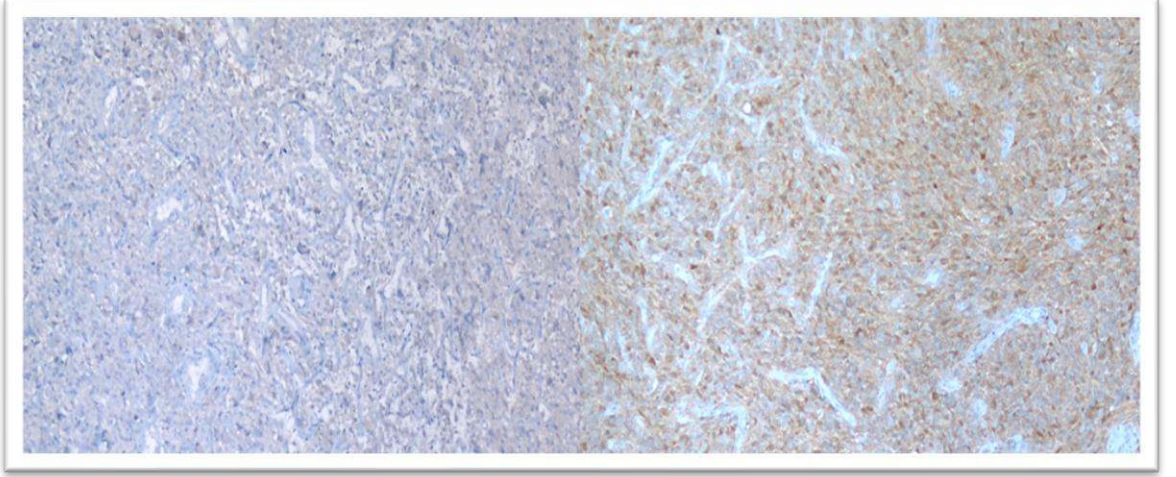
Resim 13: STAT3 ile kuvvetli (skor 3) pozitif reaksiyon gösteren bazı olgular. (x200)

Ki-67 ile proliferasyon indeksi en düşük %3, en yüksek %90 olarak saptanmıştır. Skor 1 olgu sayısı 1 (%0,4), skor 2 olgu sayısı 18 (%7,1), skor 3 olgu sayısı 233 (%92,5) olarak değerlendirilmiştir (Resim 14).



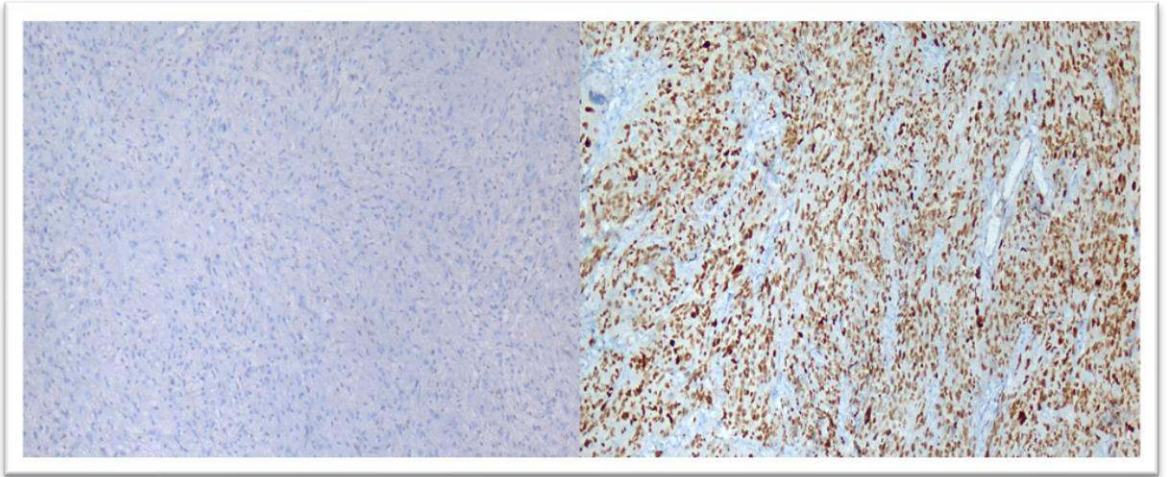
Resim 14: Ki-67 ile soldan sağa skor 1, skor 2 ve skor 3 boyanmalar. (x100)

IDH-1 uygulanan olgu sayısı toplam 50 olup; pozitif-IDH-mutant tip olgu sayısı 14 (%28), negatif-IDH-“wild” tip olgu sayısı 36 (%72) dir(Resim 15).



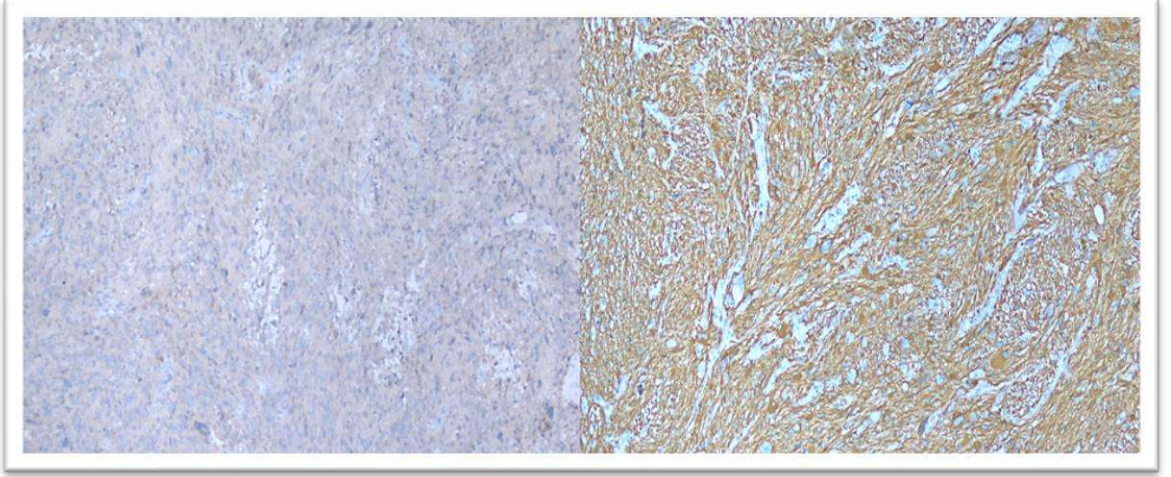
Resim 15: IDH-1 negatif ve pozitif boyanmalar. (x200)

P53 uygulanan toplam olgu sayısı 90 olup; 44 (%48,9) olgu pozitif, 46 (%51,1) olgu negatif olarak değerlendirilmiştir (Resim 16).



Resim 16: P53 ile negatif ve pozitif boyanmalar. (x200)

GFAP uygulanan toplam olgu sayısı 252 olup, 245 (%97,2) olgu pozitif, 7(%2,7) olgu negatif olarak değerlendirilmiştir (Resim 17).



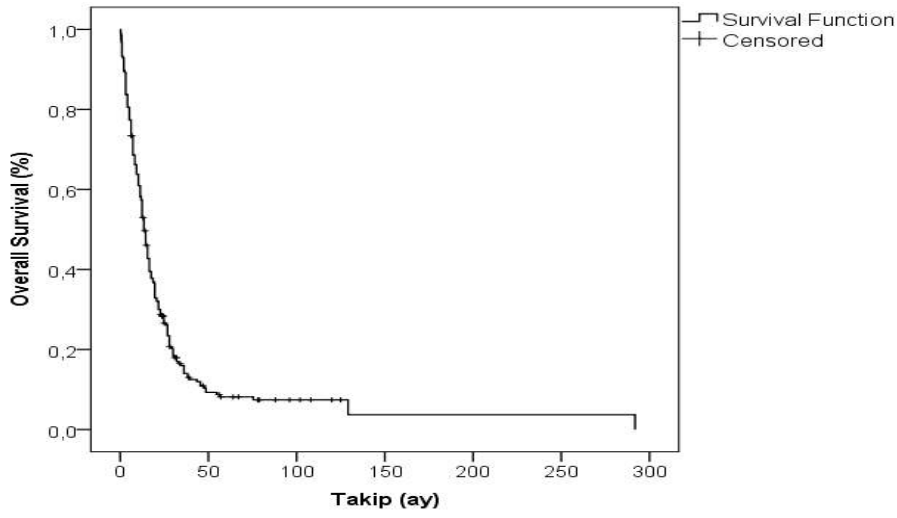
Resim 17: GFAP ile negatif ve pozitif boyanmalar. (x200)

Tablo 6: İmmünohistokimyasal bulguların dağılımı

STAT3	Skor 1	%21 (n=53)
	Skor 2	%45.6 (n=115)
	Skor 3	%33.3 (n=84)
Ki-67	Skor 1	%0.4 (n=1)
	Skor 2	%7.1 (n=18)
	Skor 3	%92.5 (n=233)
P53	Pozitif	%48.9 (n=44)
	Negatif	%51.1 (n=46)
IDH-1	Pozitif	%28 (n=14)
	Negatif	%72 (n=36)
GFAP	Pozitif	%97.2 (n=245)
	Negatif	%2.8 (n=7)

6.3. İstatistiksel Analiz

Genel sağ kalım analizine göre glioblastomlu olgularda ortalama yaşam süresi $30.24 \pm 5,61$ aydır. 1 yıllık sağ kalım olasılığı %57,4, 2 yıllık sağ kalım olasılığı %28,4, 5 yıllık sağ kalım olasılığı %0,8 dir.



Şekil 8: Glioblastom için genel sağ kalım-süre(ay) grafiği

İmmünohistokimyasal çalışmada; STAT3 boyanma oranları ile ortalama yaşam süresi arasında Log-rank testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P=0,106$)(Tablo 7).

Tablo 7: STAT3 boyanma ve yaşam süresi arasındaki ilişki

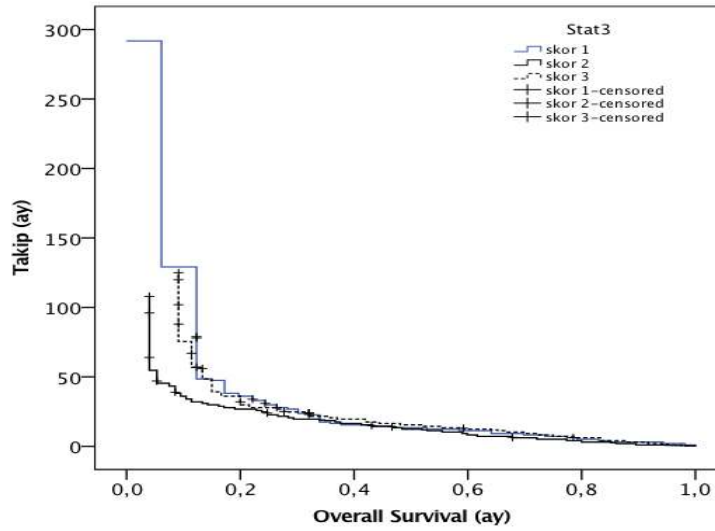
Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	P
Log Rank (Mantel-Cox)	4,483	2	0,106

* $p < 0,05$ düzeyi anlamlı, Ki-kare testi.

STAT3 ile kuvvetli boyanan olgularda (skor 3) ortalama sağ kalım 27.48 ± 4.09 ay, orta düzeyde boyananlarda (skor 2) 18.42 ± 2.13 ay ve zayıf boyananlarda (skor 1) ortalama sağ kalım 39.43 ± 11.96 ay olup aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($P=0.106$) (Tablo 8).

Tablo 8: STAT3 boyanma oranları ve sağkalım ilişkisi

STAT3	Ortalama ^a				Ortanca			
	Ortalama	Std. sapma	%95 Güven aralığı		Ortalama değer	Std. sapma	95% Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Skor 1	39,436	11,964	15,986	62,886	13,433	1,408	10,673	16,194
Skor 2	18,429	2,135	14,245	22,613	12,400	1,559	9,344	15,456
Skor 3	27,487	4,090	19,471	35,502	15,500	1,536	12,489	18,511
Genel	30,245	5,613	19,242	41,247	13,433	,787	11,891	14,975



Şekil 9: STAT3 skorları ve sağkalım(ay) ilişkisi

STAT3 boyanma skoru ve adjuvan tedavi alma ile yaşam durumu karşılaştırıldığında, ikisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Adjuvan tedavi alıp yaşayan ve STAT3 ile skor 3 olarak boyanan olgu sayısı 14 (%19,4), skor 2 düzeyinde boyanan olgu sayısı 9 (%9,8), skor 1 düzeyinde boyanan olgu sayısı 5 (%11,4)tir. Adjuvan tedavi alıp exitus olan olgu sayısı; skor 3 STAT3 boyamada 58 (%80,6), skor 2 boyamada 83 (%90,2), skor 1 boyamada 39 (%88,6) olarak saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: STAT3 adjuvan tedavi-yaşam durumu karşılaştırması

				STAT3							
				Skor 1		Skor 2		Skor 3			P
				n	%	n	%	n	%		
Adjuvan tedavi	Var	Durum	Ex	39	88,6	83	90,2	58	80,6	0,178	
			Yaşıyor	5	11,4	9	9,8	14	19,4		
	Yok	Durum	Ex	8	88,9	23	100,0	12	100,0	0,137	
			Yaşıyor	1	11,1	0	0,0	0	0,0		

* p<0,05 düzeyi anlamlı, Ki-kare testi.

STAT3 boyanma skorları ve adjuvan tedavi arasında da anlamlı fark bulunmamıştır (P=0,574) (Tablo 10).

Tablo 10: STAT3 boyanma skoru ve adjuvan tedavi durumu

		STAT3						
		Skor 1		Skor 2		Skor 3		P
		n	%	n	%	n	%	
Adjuvan tedavi	Var	44	83,0	92	80,0	72	85,7	0,574
	Yok	9	17,0	23	20,0	12	14,3	

* p<0,05 düzeyi anlamlı, Ki-kare testi.

STAT3 ve hastalık nüksü incelendiğinde nüks olmayan ve STAT3 skor 1 boyanan olgu sayısı 31(%64,6), skor 2 boyanan olgu sayısı 55 (%51,9), skor 3 boyanan olgu sayısı 39 (%50,6) dur. STAT3 ve nüks durumu arasında anlamlı fark görülmemiştir (P=0,259)(Tablo11).

Tablo11: STAT3 ile nüks durumu ilişkisi

		STAT3						P
		Skor 1		Skor 2		Skor 3		
		n	%	n	%	n	%	
Nüks durumu	Var	17	35,4	51	48,1	38	49,4	0,259
	Yok	31	64,6	55	51,9	39	50,6	

*p<0,05 düzeyi anlamlı, Ki-kare testi.

STAT3 ile yaşam durumu karşılaştırıldığında; STAT3 ile skor 1 boyanan ve exitus olan olgu sayısı 47 (%88,7), skor 2 boyanan ve exitus olan olgu sayısı 106 (%92,2), skor 3 boyanan ve exitus olan olgu sayısı 70 (%83,3) olup ikisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(P=0,155) (Tablo 12).

Tablo 12: STAT3 ve yaşam durumu ilişkisi

		STAT3						
		Skor 1		Skor 2		Skor 3		P
		n	%	n	%	n	%	
Durum	Ex	47	88,7	106	92,2	70	83,3	0,155
	Yaşıyor	6	11,3	9	7,8	14	16,7	

*p<0,05 düzeyi anlamlı, Ki-kare testi.

STAT3 ile IDH-1 boyanma ilişkisine bakıldığında, toplam 50 olguya IDH-1 uygulanmış olup, STAT3 Skor 1 IDH-1 pozitif olgu sayısı 4(%50), IDH-1 negatif olgu sayısı 4(%50)'tür. Skor 2 IDH-1 pozitif olgu sayısı 7(%33,3), IDH-1 negatif olgu sayısı

14(%66,7)'tür. Skor 3 IDH-1 pozitif olgu sayısı 3(%14,3), IDH-1 negatif olgu sayısı 18(%85,7)'dir. IDH-1 ve STAT3 ile arasında bir korelasyon görülmemiştir($P=0,124$) (Tablo 13).

STAT3 ile p53 ilişkisine bakıldığında, toplam 90 olguya p53 uygulanmış olup, STAT3 Skor 1 p53 pozitif olgu sayısı 8(%44,4), p53 negatif olgu sayısı 10(%55,6) dur. Skor 2 p53 pozitif olgu sayısı 18(%40,9), p53 negatif olgu sayısı 26(%59,1)'dır. Skor 3 p53 pozitif olgu sayısı 18(%64,3), p53 negatif olgu sayısı 10 (%35,7)'dur. p53 ve STAT3 ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($P=0,141$) (Tablo 13).

Ki-67 indeksi ve STAT3 skoru karşılaştırıldığında; Ki-67 skor 1 ve STAT3 skor 1 sadece 1 (%1,9) olgu olup STAT3 ün diğer skorlarında Ki-67 skor 1 olgu saptanmamıştır. STAT3 Skor 1; Ki-67 Skor 2 olgu sayısı 3(%5,7), Ki-67 Skor 3 olgu sayısı 49(%92,5)'dur. Skor 2; Ki-67 Skor 2 olgu sayısı 10(%8,7), Ki-67 Skor 3 olgu sayısı 105(%91,3)'tir. Skor 3; Ki-67 Skor 2 olgu sayısı 5(%6), Ki-67 Skor 3 olgu sayısı 79(%94)'dur. Ki-67 ve STAT3 skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($P=0,341$) (Tablo 13).

Mitoz oranı ve STAT3 oranları arasında da prognoz açısından anlamlı bir ifade bulunamamıştır. Mitoz skor 1, STAT3 skor 1 olgu 23(%43,4); STAT3 skor 2 olgu 41(%35,7); skor 3 olgu 28(%33,3) dir. Mitoz skor 2, STAT3 skor 1 olgu 30(%56,6), skor 2 olgu 74(%64,3), skor 3 olgu 56(%66,7)'dir($P=0,476$) (Tablo 13).

Tablo 13: STAT3 ile diğer immün markerlar ve mitoz sayısının karşılaştırılması

		STAT3							
		Skor 1		Skor 2		Skor 3			P
		n	%	n	%	n	%		
IDH-1	Pozitif	4	50,0	7	33,3	3	14,3	0,124	
	Negatif	4	50,0	14	66,7	18	85,7		
p53	Pozitif	8	44,4	18	40,9	18	64,3	0,141	
	Negatif	10	55,6	26	59,1	10	35,7		
Mitoz	Skor 1	23	43,4	41	35,7	28	33,3	0,476	
	Skor 2	30	56,6	74	64,3	56	66,7		
Ki-67	Skor 1	1	1,9	0	0,0	0	0,0	0,341	
	Skor 2	3	5,7	10	8,7	5	6,0		
	Skor 3	49	92,5	105	91,3	79	94,0		

* p<0,05 düzeyi anlamlı, Ki-kare testi.

7. TARTIŞMA

Glioblastomlar, santral sinir sisteminin tüm tümörlerinin yaklaşık %15'ini, primer beyin tümörlerinin ise %45-50'sini oluşturan, karmaşık yapıda oldukça kötü prognozlu primer beyin tümörüdür (1,29). Biz çalışmamızda; glioblastomlardaki nekroz, mikrovasküler proliferasyon, vasküler endotelyal proliferasyon, mitoz, Ki-67 proliferasyon indeksi, IDH1, p53 ekspresyonlarını ve STAT3'ün bu parametrelerle ilişkisi ve olguların prognozu üzerine etkisini inceledik.

DSÖ verilerinde cinsiyete göre dağılım E/K 1.35/1'dir (1). Çalışmamızda ise Glioblastom olgularında erkek/kadın oranı 1.47/1 dir ve DSÖ verileri ile yaklaşık olarak aynı orandadır. Çalışmamızda olguların yaş aralığı 2-85 yıl olup, yaş ortalaması $49,98 \pm 17,5$ 'tir, kadın hastaların yaş ortalaması 48.9, erkek hastaların yaş ortalaması 50.4'tür. Literatürde bildirilen yaş ortalaması ise 64 yıldır (1).

Zürih Üniversitesi Hastanesinde yapılan 987 serilik bir çalışmada en sık temporal lob (%31) daha sonra sırasıyla parietal (%24), frontal (%23) ve oksipital (%16) loba yerleşim göstermişlerdir (22). Bizim çalışmamızda; olgular en sık frontal, temporal ve parietal lobda lokalizedir. Görülme oranları sırasıyla %36,9 (n=93), %26,9 (n=68) ve %22,2 (n=56) olup, diğer anatomik lokalizasyonlardaki olgu sayısı %13,8 (n=35)'dir.

Yapılan klinik çalışmalarda; elde edilen verilere göre sağ kalım ortalama 14.6 ile 26.3 ay arasında değişmekle birlikte ilk 1 yıl içerisinde ölümcül seyretmektedir (1,105). Bizim çalışmamızda; ortalama sağ kalım 30.2 ay olarak literatürden uzun çıkmıştır. Ortalama yaşam süresinin bir miktar daha uzun olmasının sebebini, bizim çalışmamızda yer alan olguların hepsinde IDH-1 mutasyon durumunun değerlendirilememiş olması nedeniyle IDH-mutant ya da IDH-''wild'' tip GB olgularının her ikisinde de çalışmamız olduğunu düşünmekteyiz. DSÖ verilerine göre IDH-mutant olgularda bizim çalışmamızda olduğu gibi daha uzun yaşam süresi beklenmektedir(1).

Gliomaganezis süreci çok basamaklı çeşitli prekanseröz genetik değişiklikler içerir. Bunların başında gelenler;

- 1) TP53 mutasyonu(%35),
- 2)Reseptör tirozin kinaz yolağı mutasyonları; EGFR amplifikasyon ya da mutasyonu (%45), PDGFR amplifikasyonu (%13), ERBB2 mutasyonu (%8), PTEN mutasyon ya da delesyonu(%36), PI3K mutasyonu(%15) ve NF1 mutasyonunu(%18)
- 3) Rb yolağı mutasyonları; p16(CDKN2A) delesyonu(%52), Rb delesyonu(%11) ve CDK4/6 amplifikasyonudur (%19) (29).

Tüm bu genetik değişiklikler, intraselüler sinyal yollarını etkileyerek glioma hücrelerinin biyolojik davranışlarını belirler. P53 proteini tümör supresyonu, apoptoz ve antikanser özelliklerinden dolayı mutasyonu tümör gelişimi ile ilişkilidir (35).

STAT3, iyi tanımlanmış bir onkogenik transkripsiyon faktörüdür. Agresif ilerleme gösteren çok sayıda tümörde bol miktarda ekspresyonu saptanmıştır (74). Yapılan birçok araştırmada; glioblastom hücreleri ve tümör mikroçevresinde STAT3 sürekli aktivasyonunun, hücre proliferasyonunu, antiapoptozu, invazyonu ve angiogenezi sürekli indüklediği ortaya konmuştur (72). Bu da STAT3'ü terapötik hedef ve prognoz açısından dikkat çekici bir unsur haline getirmiştir. Hücre döngüsünde bir çok basamakta rol oynaması, gerek tedavi de kullanılabilecek ilaç seçimlerinin; gerekse de tümör ilerlemesi, yayılması gibi faktörler konusunda yardımcı olabilmesi umuduyla STAT3'ü daha önemli bir parametre kılmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızda da STAT3'ün prognozla ve prognozla ilişkili olabilecek parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiş olup, STAT3'ün prognostik bir faktör olduğunu destekleyebilecek istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Glioblastomlarda, STAT3 ile yapılan retrospektif immünohistokimyasal bazı çalışmalarda %9-%83 oranında geniş aralıkta değişken bir aktivasyon saptanmıştır. Bu geniş aralığın, muhtemelen beyin dokusunun örneklenme aşamaları ve tümör derecesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (78). Bizim çalışmamızda ise immünohistokimyasal çalışmada; tümöral hücrelerde %0 ile %60 arasında değişen oranlarda pozitiflik şeklindeydi. 2006 yılında Mizoguchi ve arkadaşının yaptığı çalışmada; anaplastik

astrositomda STAT3 aktivasyon oranı %55,6, GB'da STAT3 aktivasyon oranı %56.4 olarak saptanmıştır (106). 2008 yılında Abou-Ghazal ve arkadaşının yaptığı çalışmada; AA da %50, GB da %51 olmak üzere hemen hemen yakın sonuçları paylaşmıştır (103). Lo ve arkadaşının bu bulgulara ek olarak, glioma derecesi ile STAT3 aktivasyonu arasında pozitif korelasyon saptamıştır. Primer yüksek dereceli gliomların %60'ında STAT3 aktivasyonu saptanmıştır; buna karşılık derece 1,2 ve 3 tümörlerde sırasıyla %27, %29 ve %57 oranında saptanmıştır. Bu bulgular, doku elektroforezi ve western-blot yöntemleriyle de desteklenmiştir (107). Fakat tüm bunlara karşı Wang ve arkadaşının çalışmasında; STAT3 aktivasyonu AA ve GB'da %9 oranında saptanmıştır (108). Bu farklılıklar için olası bir açıklama da protein tespitindeki muhtemel farklı yöntemlerin olmasıdır (78). Bizim çalışma sonuçlarımız da Wang ve arkadaşının çalışmasında olduğu gibi GB ve STAT3 ilişkisinin prognostik olarak anlamlı olmadığı yönündedir. Bunun birden fazla sebebinin olabileceğini düşünmekteyiz. Örneğin; STAT3'ün hem tümöröenezisi arttırdığı hem tedaviye yanıtın artmasında yardımcı olduğu yönünde ya da buna zıt olarak tedaviye yanıtı azalttığı yönünde çeşitli çalışmalar mevcuttur (108). Aynı zamanda STAT3 downregülasyonu yolu ile inhibisyonunun da yarışmalı STAT3 aktivasyonuna neden olduğu görülmüştür (76). İnhibisyonunun bile negatif geri besleme ile aktivasyona sebep olabilmesi nedeniyle STAT3 sonuçlarının çok değişken olabileceği öngörülmektedir. Bu şekilde çok yönlü sonuçların olmasını birden fazla yolla etkili bir protein olmasından ve tümörün alt yapısındaki genetik değişikliklerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Heichler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; STAT3 ekspresyonunun kolorektal karsinomlarda yüksek tümör derecesi ve kısa sağ kalımla ilişkilendirilmiştir (112). Fakat bunun tersine Gordziel ve arkadaşları; STAT3 kuvvetli pozitif kolon biyopsilerini negatiflere göre 30 ay daha fazla sağ kalımla ilişkilendirmiştir (102). Bu da yine STAT3 bağımlı tümörlerde, tümörün genetik alt yapısının farklı olabileceğini akla getirmiştir. Abou-Ghazal ve ark'nın; STAT3 ekspresyonunu astrositomlarda kötü prognozla ilişkilendirmiştir; Tu ve arkadaşları da; JAK/STAT yolu aktivasyonunun, yüksek derece ile ilişkili olduğunu, ancak bunun bizim çalışmamızda da olduğu gibi yaşam süresi ya da prognozdan bağımsız olduğunu savunmuştur (103,104).

GB’da STAT3’ün aktivasyonunun tümör hücrelerinin hayatta kalması, proliferasyonun artması ve immün kontrolden kaçmasına yardımcı olmasıyla ilgili birçok kanıt vardır (12). Çalışmamızda; proliferasyon STAT3 ilişkisi için Ki-67 ve mitoz oranı karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır. Ancak GB genotipiyle alakalı olarak STAT3’ün bazı GB türlerinde malign dönüşümü baskıladığı ortaya konmuştur (73). De La Iglesia ve arkadaşının yaptığı bir çalışmada; PTEN mutant(deficient) GB da STAT3 inhibisyonunun STAT aracılı IL-8 baskılanmasını önleyerek artmış tümör invazyonu ve proliferasyonunu arttırdığı bulunmuştur(101). Bu da STAT3’ün, onkogen ya da tümör supresör gibi davranmasının tümörün genetik alt yapısıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Tüm bu sonuçlar aslında GB gelişiminde, genetik alt yapının çok önemli olduğu ve sınıflamada ve tanı koymada moleküler çalışmaların hız kazanması gerektiği, immünohistokimyasal çalışmaların tanı ya da prognoz belirlemede yeterli olmadığı yönündedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; STAT3 aktivasyonunun radyoterapi ve kemoterapi tedavisinde direnç ve rekürrensle ilişkili olduğu bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda; adjuvan tedavi ve nüks varlığı ya da yokluğu ile STAT3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Birçok çalışmada; STAT3 fosforilasyonunun GB da radyoterapiye dirence neden olduğunu kanıtlanmıştır (13). GB’lardaki temozolamid direnci incelendiğinde de temozolamid dirençli hücrelerde artmış STAT3 fosforilasyonu saptanmıştır. STAT3 aktivasyonu bu hücrelerde inhibe edildiğinde temozolamid duyarlılığında artış görülmüştür (14,15). Bizim çalışmamıza dahil olan olgularda da tedavide temozolamid kullanılmış olup, STAT3 ile arasında prognostik olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Ancak nüks ya da tedavi cevabını da etkileyen çok fazla faktör olduğu bilinmektedir. Uygulanan cerrahinin şekli, postoperatif rezidü doku kalıp kalmaması bile bu durumu etkileyen en basit sebeplerdendir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda; STAT3’ün tümör derecesi ile ilişkili bulunmasının, bazılarında ise ilişkisiz saptanmasının sebebinin, muhtemel boyanma değerlendirmelerinin farklı kişiler arasında yapılması, olgu sayısının azlığı, işlem sırasındaki immünohistokimyanın dilüsyonu ya da inkübasyon süreleri ya da kullanılan STAT3 protein klonunun farklı olması gibi faktörler olabileceği savunulmuştur

(73,75,108). Örneğin; Kohsaka ve arkadaşının yaptığı 14 sayılık nüks olguyu içeren çalışmada; 8 olguda temozolamid tedavisi sonrası STAT3 fosforilasyonunda artış saptanmıştır (110). Fakat Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; bizim çalışmamızda olduğu gibi GB hastalarında, STAT3 fosforilasyonunun ya da STAT3 ün histolojik derece ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır (108). STAT3 ve GB ilişkisini destekleyen çalışmalardan bazıları da protein tirozin fosfataz reseptör delta (PTPRD) yolağını araştıran çalışmalardır. Solomon ve arkadaşının yaptığı çalışmada; GB hastalarında PTPRD geninde delesyon ve mutasyonlar saptanmıştır ve yapılan çalışmalarda PTPRD ekspresyonu ve STAT3 aracılı tümör oluşumu arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (111).

Sonuç olarak, yapılan çalışmalardan elde edilen çeşitli sonuçların her biri bize GB yolağının çok basamaklı faktörlerle ilişkili olduğunu, her birinin kendi içinde farklı, birbirleriyle farklı ilişkiler içerisinde etki gösterebileceğini göstermiştir. Ayrıca bizim yaptığımız çalışmanın da sonuçlarına dayanarak, STAT3 immünreaksiyon durumunun GB’lu olgularda prognozu etkilemediğini düşünmekteyiz. Ancak STAT3 ‘ün moleküler analizler yoluyla tespitinin prognoz üzerine etkisinin araştırılması gerektiği kanısındayız.

8. SONUÇLAR

Çalışmamızda glioblastom vakalarındaki klinik bulgular, histomorfolojik özellikler ile STAT3 ekspresyon yoğunluğunun; IDH1, Ki-67, p53 ve hasta prognozu üzerine etkisi incelenmiştir.

Elde edilen veriler sonucunda STAT3 ekspresyonunun, glioblastomlarda izlenen nekroz, vasküler proliferasyon, mitoz sayısı gibi spesifik histomorfolojik özellikler üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. Tümörün histolojik özellikleri yanı sıra p53 ekspresyonları, Ki 67 proliferasyon indeksi ve IDH-1 mutasyon durumunun da STAT3 ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Radyoterapi ve TMZ kemoterapisi alan olguların sağ kalımlarının, tedavi almayanlara göre STAT3 ile ilişkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Glioblastomların, prognozunu öngörmek için morfolojik ve immünohistokimyasal çalışmalardan çok, son zamanlarda sınıflamada da kullanılmaya başlanması nedeniyle moleküler çalışmalar üzerinde durulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kullanılan STAT3'ün ekspresyon oranının gruplar arasında prognostik olarak anlamlı bir farklılığa neden olmaması, tümörün genetik alt yapısı yanısıra heterojenitesine de bağlı olabilir. Ayrıca immünohistokimyasal boyamalarda kullanılan antikor cinsi, boyama cihazı gibi faktörlerin de sonuçları etkilediğini düşünmekteyiz. Daha sonra yapılacak çalışmalarda, GB tanısı için moleküler çalışmaların ön plana çıkacağı ve standardizasyonların sağlanması ile daha anlamlı sonuçların elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th edition. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016.
2. Popova SN, Bergqvist M, Dimberg A, Edqvist P-H, Ekman S, Hesselager G, vd. Subtyping of gliomas of various WHO grades by the application of immunohistochemistry. *Histopathology*. Şubat 2014;64:365-79.
3. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol*. Mayıs 2007;170:1445-53.
4. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, vd. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 19 Şubat 2009;360:765-73.
5. Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, Bäcklund LM, Chan R, Jones DTW, vd. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro-Oncol*. Ağustos 2009;11:341-7.
6. Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol (Berl)*. Aralık 2008;116:597-602.
7. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, vd. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. Aralık 2010;120:707-18.
8. Meyer M, Reimand J, Lan X, Head R, Zhu X, Kushida M, vd. Single cell-derived clonal analysis of human glioblastoma links functional and genomic heterogeneity. *Proc Natl Acad Sci*. 20 Ocak 2015;112:851-6.
9. Chen J, McKay RM, Parada LF. Malignant glioma: lessons from genomics, mouse models, and stem cells. *Cell*. 30 Mart 2012;149:36-47.

10. Lemke D, Pfenning P-N, Sahm F, Klein A-C, Kempf T, Warnken U, vd. Costimulatory protein 4IgB7H3 drives the malignant phenotype of glioblastoma by mediating immune escape and invasiveness. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 01 Ocak 2012;18:105-17.
11. Xie B, Zhang L, Hu W, Fan M, Jiang N, Duan Y, vd. Dual blockage of STAT3 and ERK1/2 eliminates radioresistant GBM cells. Redox Biol. Haziran 2019;24:101189.
12. Piperi C, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. Pivotal Role of STAT3 in Shaping Glioblastoma Immune Microenvironment. Cells. 06 Kasım 2019;8:1398.
13. Lau J, Ilkhanizadeh S, Wang S, Miroshnikova YA, Salvatierra NA, Wong RA, vd. STAT3 Blockade Inhibits Radiation-Induced Malignant Progression in Glioma. Cancer Res. 15 Ekim 2015;75:4302-11.
14. Ouédraogo Z. vd. STAT3 Serine 727 Phosphorylation: A Relevant Target to Radiosensitize Human Glioblastoma. Brain Pathology. 2016;26:18-30.
15. Lee E, Ko K, Joe Y, vd. Inhibition of STAT3 reverses drug resistance acquired in temozolomide-resistant human glioma cells . Oncol Lett. 2011;2:115-121.
16. Langman's Medical Embryology. T. W. Sadler. 14th Edition. 2020.
17. Mills SE. Histology for Pathologists. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 4309 s.
18. Gray's Basic Anatomy, 2e. Richard Drake, A. Wayne Vogl, Adam W.M. Mitchell. 2017.
19. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, vd. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol (Berl). Haziran 2016;131:803-20.
20. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, vd. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. Brain Pathol Zurich Switz. Eylül 2014;24:429-35.

21. Riemenschneider MJ, Jeuken JWM, Wesseling P, Reifenberger G. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta Neuropathol (Berl)*. Kasım 2010;120:567-84.
22. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, vd. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncol*. Ekim 2014;16 Suppl 4:iv1-63.
23. Lai A, Kharbanda S, Pope WB, Tran A, Solis OE, Peale F, vd. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Aralık 2011;29:4482-90.
24. Demuth T, Berens ME. Molecular mechanisms of glioma cell migration and invasion. *J Neurooncol*. Kasım 2004;70:217-28.
25. Payne LS, Huang PH. The Pathobiology of Collagens in Glioma. *Mol Cancer Res*. 01 Ekim 2013;11:1129-40.
26. Liu L, Wu J, Ying Z, Chen B, Han A, Liang Y, vd. Astrocyte Elevated Gene-1 Upregulates Matrix Metalloproteinase-9 and Induces Human Glioma Invasion. *Cancer Res*. 01 Mayıs 2010;70:3750-9.
27. Herrera-Perez RM, Voytik-Harbin SL, Sarkaria JN, Pollok KE, Fishel ML, Rickus JL. Presence of stromal cells in a bioengineered tumor microenvironment alters glioblastoma migration and response to STAT3 inhibition. Ulasov I, editör. *PLOS ONE*. 22 Mart 2018;13:e0194183.
28. Placone AL, Quiñones-Hinojosa A, Searson PC. The role of astrocytes in the progression of brain cancer: complicating the picture of the tumor microenvironment. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. Ocak 2016;37:61-9.
29. Perry A, Brat DJ, editörler. Practical surgical neuropathology: a diagnostic approach. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. 620 s. (Pattern recognition series).
30. Otero JJ, Rowitch D, Vandenberg S. OLIG2 is differentially expressed in pediatric astrocytic and in ependymal neoplasms. *J Neurooncol*. Eylül 2011;104:423-38.

31. Arai H, Ikota H, Sugawara K, Nobusawa S, Hirato J, Nakazato Y. Nestin expression in brain tumors: its utility for pathological diagnosis and correlation with the prognosis of high-grade gliomas. *Brain Tumor Pathol.* Temmuz 2012;29:160-7.
32. Brennan C. Genomic profiles of glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* Haziran 2011;11:291-7.
33. Le Mercier M, Hastir D, Moles Lopez X, De Nève N, Maris C, Trepant A-L, vd. A simplified approach for the molecular classification of glioblastomas. *PloS One.* 2012;7:e45475.
34. Faulkner C, Palmer A, Williams H, Wragg C, Haynes HR, White P, vd. EGFR and EGFRvIII analysis in glioblastoma as therapeutic biomarkers. *Br J Neurosurg.* Şubat 2015;29:23-9.
35. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RGW, Aldape KD, Yung WKA, Salama SR, vd. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med.* 25 Haziran 2015;372:2481-98.
36. Dunn GP, Rinne ML, Wykosky J, Genovese G, Quayle SN, Dunn IF, vd. Emerging insights into the molecular and cellular basis of glioblastoma. *Genes Dev.* 15 Nisan 2012;26:756-84.
37. Pirozzi CJ, Yan H. Improved grading of IDH-mutated astrocytic gliomas. *Nat Rev Neurol.* Temmuz 2018;14:383-4.
38. Spyropoulou A, Gargalionis A, Dalagiorgou G, Adamopoulos C, Papavassiliou KA, Lea RW, vd. Role of Histone Lysine Methyltransferases SUV39H1 and SETDB1 in Gliomagenesis: Modulation of Cell Proliferation, Migration, and Colony Formation. *NeuroMolecular Med.* 01 Mart 2014;16:70-82.
39. Gusyatiner O, Hegi ME. Glioma epigenetics: From subclassification to novel treatment options. *Semin Cancer Biol.* 01 Ağustos 2018;51:50-8.
40. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, vd. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget.* Temmuz 2012;3:709-22.

41. Schwartzenuber J, Korshunov A, Liu X-Y, Jones DTW, Pfaff E, Jacob K, vd. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature*. 29 Ocak 2012;482:226-31.
42. Appin CL, Brat DJ. Biomarker-driven diagnosis of diffuse gliomas. *Mol Aspects Med*. Kasim 2015;45:87-96.
43. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Nounmehr H, Salama SR, vd. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 10 Ekim 2013;155:462-77.
44. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, vd. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 10 Mart 2005;352:997-1003.
45. Eskilsson E, Rösland GV, Solecki G, Wang Q, Harter PN, Graziani G, vd. EGFR heterogeneity and implications for therapeutic intervention in glioblastoma. *Neuro-Oncol*. Mayıs 2018;20:743-52.
46. Han W, Lo H-W. Landscape of EGFR signaling network in human cancers: biology and therapeutic response in relation to receptor subcellular locations. *Cancer Lett*. 28 Mayıs 2012;318:124-34.
47. Clara CA, Marie SKN, de Almeida JRW, Wakamatsu A, Oba-Shinjo SM, Uno M, vd. Angiogenesis and expression of PDGF-C, VEGF, CD105 and HIF-1 α in human glioblastoma. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol*. Ağustos 2014;34:343-52.
48. Lou J, Hao Y, Lin K, Lyu Y, Chen M, Wang H, vd. Circular RNA CDR1as disrupts the p53/MDM2 complex to inhibit Gliomagenesis. *Mol Cancer*. 07 Eylül 2020;19:138.
49. Zhang Y, Dube C, Gibert M, Cruickshanks N, Wang B, Coughlan M, vd. The p53 Pathway in Glioblastoma. *Cancers*. 01 Eylül 2018;10.
50. Nakamura M, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Promoter hypermethylation of the RB1 gene in glioblastomas. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. Ocak 2001;81:77-82.

51. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettegowda C, Agrawal N, Diaz LA, vd. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 09 Nisan 2013;110:6021-6.
52. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, vd. 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*. Mayıs 2009;10:459-66.
53. Reifenberger G, Weber RG, Riehmer V, Kaulich K, Willscher E, Wirth H, vd. Molecular characterization of long-term survivors of glioblastoma using genome- and transcriptome-wide profiling. *Int J Cancer*. 15 Ekim 2014;135:1822-31.
54. Hartmann C, Hentschel B, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, vd. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 Eylül 2013;19:5146-57.
55. Weller M, Tabatabai G, Kästner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, vd. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 01 Mayıs 2015;2:2057-64.
56. Wick W, Meisner C, Hentschel B, Platten M, Schilling A, Wiestler B, et al. (2013). Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology*. 81:4515-22.
57. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, vd. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Temmuz 2012;13:707-15.
58. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre P-L, vd. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res*. 01 Ekim 2004;64:6892-9.
59. Kozak KR, Moody JS. Giant cell glioblastoma: a glioblastoma subtype with distinct epidemiology and superior prognosis. *Neuro-Oncol*. Aralık 2009;11:833-41.

60. Ortega A, Nuño M, Walia S, Mukherjee D, Black KL, Patil CG. Treatment and survival of patients harboring histological variants of glioblastoma. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. Ekim 2014;21:1709-13.
61. Awadalla AS, Al Essa AM, Al Ahmadi HH, Al Ojan A, Muazen Y, Alsayyah A, vd. Gliosarcoma case report and review of the literature. *Pan Afr Med J*. 03 Şubat 2020;35.
62. Hashmi FA, Salim A, Shamim MS, Bari ME. Biological characteristics and outcomes of Gliosarcoma. *JPMA J Pak Med Assoc*. Ağustos 2018;68:1273-5.
63. Peckham ME, Osborn AG, Palmer CA, Tsai A, Salzman KL. Gliosarcoma: Neuroimaging and Immunohistochemical Findings. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. Ocak 2019;29:126-32.
64. Korshunov A, Chavez L, Sharma T, Ryzhova M, Schrimpf D, Stichel D, vd. Epithelioid glioblastomas stratify into established diagnostic subsets upon integrated molecular analysis. *Brain Pathol Zurich Switz*. Eylül 2018;28:656-62.
65. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 01 Ekim 2009;15:6002-7.
66. Ohgaki H, Burger P, Kleihues P. Definition of primary and secondary glioblastoma--response. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 01 Nisan 2014;20:2013.
67. Capper D, Sahm F, Hartmann C, Meyermann R, von Deimling A, Schittenhelm J. Application of mutant IDH1 antibody to differentiate diffuse glioma from nonneoplastic central nervous system lesions and therapy-induced changes. *Am J Surg Pathol*. Ağustos 2010;34:1199-204.
68. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 Şubat 2013;19:764-72.

69. Beier D, Hau P, Proescholdt M, Lohmeier A, Wischhusen J, Oefner PJ, vd. CD133(+) and CD133(-) glioblastoma-derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles. *Cancer Res.* 01 Mayıs 2007;67:4010-5.
70. Alexander BM, Cloughesy TF. Adult Glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 Temmuz 2017;35:2402-9.
71. Sattiraju A, Sai KKS, Mintz A. Glioblastoma Stem Cells and Their Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1041:119-40.
72. Jackson C, Ruzevick J, Amin AG, Lim M. Potential Role for STAT3 Inhibitors in Glioblastoma. *Neurosurg Clin N Am.* Temmuz 2012;23:379-89.
73. Kim J, Patel M, Ruzevick J, Jackson C, Lim M. STAT3 Activation in Glioblastoma: Biochemical and Therapeutic Implications. *Cancers.* 10 Şubat 2014;6:376-95.
74. McFarland BC, Hong SW, Rajbhandari R, Twitty GB, Gray GK, Yu H, vd. NF- κ B-Induced IL-6 Ensures STAT3 Activation and Tumor Aggressiveness in Glioblastoma. Castro MG, editör. *PLoS ONE.* 11 Kasım 2013;8:e78728.
75. Tan MSY, Sandanaraj E, Chong YK, Lim SW, Koh LWH, Ng WH, vd. A STAT3-based gene signature stratifies glioma patients for targeted therapy. *Nat Commun.* 09 Ağustos 2019;10:3601.
76. Brantley EC, Nabors LB, Gillespie GY, Choi Y-H, Palmer CA, Harrison K, vd. Loss of Protein Inhibitors of Activated STAT-3 Expression in Glioblastoma Multiforme Tumors: Implications for STAT-3 Activation and Gene Expression. *Clin Cancer Res.* 01 Ağustos 2008;14:4694-704.
77. Haybaeck J, Obrist P, Schindler CU, Spizzo G, Doppler W. STAT-1 expression in human glioblastoma and peritumoral tissue. *Anticancer Res.* Aralık 2007;27:3829-35.
78. Luwor RB, Stylli SS, Kaye AH. The role of Stat3 in glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci.* Temmuz 2013;20:907-11.

79. Wölflle SJ, Strebovsky J, Bartz H, Sähr A, Arnold C, Kaiser C, vd. PD-L1 expression on tolerogenic APCs is controlled by STAT-3. *Eur J Immunol.* Şubat 2011;41:413-24.
80. Matias D, Balça-Silva J, da Graça GC, Wanjiru CM, Macharia LW, Nascimento CP, vd. Microglia/Astrocytes–Glioblastoma Crosstalk: Crucial Molecular Mechanisms and Microenvironmental Factors. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:235.
81. Kortylewski M, Yu H. Stat3 as a potential target for cancer immunotherapy. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. Mart 2007;30:131-9.
82. Rahaman SO, Harbor PC, Chernova O, Barnett GH, Vogelbaum MA, Haque SJ. Inhibition of constitutively active Stat3 suppresses proliferation and induces apoptosis in glioblastoma multiforme cells. *Oncogene.* 05 Aralık 2002;21:8404-13.
83. Sherry MM, Reeves A, Wu JK, Cochran BH. STAT3 is required for proliferation and maintenance of multipotency in glioblastoma stem cells. *Stem Cells Dayt Ohio.* Ekim 2009;27:2383-92.
84. Brantley EC, Benveniste EN. STAT-3: A Molecular Hub for Signaling Pathways in Gliomas. *Mol Cancer Res MCR.* Mayıs 2008;6.
85. Birner P, Toumangelova-Uzeir K, Natchev S, Guentchev M. STAT3 tyrosine phosphorylation influences survival in glioblastoma. *J Neurooncol.* Aralık 2010;100:339-43.
86. Senft C, Priester M, Polacin M, Schröder K, Seifert V, Kögel D, vd. Inhibition of the JAK-2/STAT3 signaling pathway impedes the migratory and invasive potential of human glioblastoma cells. *J Neurooncol.* Şubat 2011;101:393-403.
87. Loeffler S, Fayard B, Weis J, Weissenberger J. Interleukin-6 induces transcriptional activation of vascular endothelial growth factor (VEGF) in astrocytes in vivo and regulates VEGF promoter activity in glioblastoma cells via direct interaction between STAT3 and Sp1. *Int J Cancer.* 10 Haziran 2005;115:202-13.
88. Schaefer LK, Ren Z, Fuller GN, Schaefer TS. Constitutive activation of Stat3 α in brain tumors: localization to tumor endothelial cells and activation by the endothelial tyrosine kinase receptor (VEGFR-2). *Oncogene.* Mart 2002;21:2058-65.

89. de Groot J, Liang J, Kong L-Y, Wei J, Piao Y, Fuller G, vd. Modulating antiangiogenic resistance by inhibiting the signal transducer and activator of transcription 3 pathway in glioblastoma. *Oncotarget*. Eylül 2012;3:1036-48.
90. Niu G, Wright KL, Huang M, Song L, Haura E, Turkson J, vd. Constitutive Stat3 activity up-regulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene*. 27 Mart 2002;21:2000-8.
91. Li R, Li G, Deng L, Liu Q, Dai J, Shen J, vd. IL-6 augments the invasiveness of U87MG human glioblastoma multiforme cells via up-regulation of MMP-2 and fascin-1. *Oncol Rep*. Haziran 2010;23:1553-9.
92. Zou S, Tong Q, Liu B, Huang W, Tian Y, Fu X. Targeting STAT3 in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer*. 24 Eylül 2020;19:145.
93. Albesiano E, Han JE, Lim M. Mechanisms of local immunoresistance in glioma. *Neurosurg Clin N Am*. Ocak 2010;21:17-29.
94. Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, Cunningham HT, Meny GM, Nadaf S, vd. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nat Med*. Ekim 1996;2:1096-103.
95. Zhang L, Alizadeh D, Van Handel M, Kortylewski M, Yu H, Badie B. Stat3 inhibition activates tumor macrophages and abrogates glioma growth in mice. *Glia*. Ekim 2009;57:1458-67.
96. Wei J, Barr J, Kong L-Y, Wang Y, Wu A, Sharma AK, vd. Glioblastoma cancer-initiating cells inhibit T-cell proliferation and effector responses by the signal transducers and activators of transcription 3 pathway. *Mol Cancer Ther*. Ocak 2010;9:67-78.
97. Ferguson SD, Srinivasan VM, Heimberger AB. The role of STAT3 in tumor-mediated immune suppression. *J Neurooncol*. Temmuz 2015;123:385-94.
98. Spiotto MT, Chung TD. STAT3 mediates IL-6-induced growth inhibition in the human prostate cancer cell line LNCaP. *The Prostate*. 01 Şubat 2000;42:88-98.

99. Kortylewski M, Heinrich PC, Mackiewicz A, Schniertshauer U, Klingmüller U, Nakajima K, vd. Interleukin-6 and oncostatin M-induced growth inhibition of human A375 melanoma cells is STAT-dependent and involves upregulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27/Kip1. *Oncogene*. 24 Haziran 1999;18:3742-53.
100. McLemore ML, Grewal S, Liu F, Archambault A, Poursine-Laurent J, Haug J, vd. STAT-3 activation is required for normal G-CSF-dependent proliferation and granulocytic differentiation. *Immunity*. Şubat 2001;14:193-204.
101. de la Iglesia N, Konopka G, Lim K-L, Nutt CL, Bromberg JF, Frank DA, vd. Deregulation of a STAT3-interleukin 8 signaling pathway promotes human glioblastoma cell proliferation and invasiveness. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 04 Haziran 2008;28:5870-8.
102. Gordziel C, Bratsch J, Moriggl R, Knösel T, Friedrich K. Both STAT1 and STAT3 are favourable prognostic determinants in colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 09 Temmuz 2013;109:138-46.
103. Abou-Ghazal M, Yang DS, Qiao W, Reina-Ortiz C, Wei J, Kong L-Y, vd. The incidence, correlation with tumor-infiltrating inflammation, and prognosis of phosphorylated STAT3 expression in human gliomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 Aralık 2008;14:8228-35.
104. Tu Y, Zhong Y, Fu J, Cao Y, Fu G, Tian X, vd. Activation of JAK/STAT signal pathway predicts poor prognosis of patients with gliomas. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. Mart 2011;28:15-23.
105. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, vd. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
106. Mizoguchi M, Betensky RA, Batchelor TT, Bernay DC, Louis DN, Nutt CL. Activation of STAT3, MAPK, and AKT in malignant astrocytic gliomas: correlation with EGFR status, tumor grade, and survival. *J Neuropathol Exp Neurol*. Aralık 2006;65:1181-8.
107. Lo H-W, Cao X, Zhu H, Ali-Osman F. Constitutively activated STAT3 frequently coexpresses with epidermal growth factor receptor in high-grade gliomas and targeting STAT3 sensitizes them to Iressa and alkylators. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 01 Ekim 2008;14:6042-54.

108. Wang H, Wang H, Zhang W, Huang HJ, Liao WSL, Fuller GN. Analysis of the activation status of Akt, NFkappaB, and Stat3 in human diffuse gliomas. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. Ağustos 2004;84:941-51.
109. Rolhion C, Penault-Llorca F, Kémény JL, Lemaire JJ, Jullien C, Labit-Bouvier C, vd. Interleukin-6 overexpression as a marker of malignancy in human gliomas. *J Neurosurg*. Ocak 2001;94:97-101.
110. Kohsaka S, Wang L, Yachi K, Mahabir R, Narita T, Itoh T, vd. STAT3 inhibition overcomes temozolomide resistance in glioblastoma by downregulating MGMT expression. *Mol Cancer Ther*. Haziran 2012;11:1289-99.
111. Veeriah S, Brennan C, Meng S, Singh B, Fagin JA, Solit DB, vd. The tyrosine phosphatase PTPRD is a tumor suppressor that is frequently inactivated and mutated in glioblastoma and other human cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 09 Haziran 2009;106:9435-40.
112. Heichler C, Scheibe K, Schmied A, Geppert CI, Schmid B, Wirtz S, Thoma OM, Kramer V, Waldner MJ, Büttner C, Farin HF, Pešić M, Knieling F, Merkel S, Grüneboom A, Gunzer M, Grützmann R, Rose-John S, Koralov SB, Kollias G, Vieth M, Hartmann A, Greten FR, Neurath MF, Neufert C. **STAT3** activation through IL-6/IL-11 in cancer-associated fibroblasts promotes **colorectal** tumour development and correlates with poor prognosis. *Gut*. 2020 Jul;69:1269-1282. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319200.

