



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**GRADE 2-3 GLİAL TÜMÖRLERDE MOLEKÜLER
BELİRTEÇLERİN ESKİ HİSTOPATOLOJİK TANILARLA
KORELASYONU VE PROGNOSTİK ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet ÖZAK

Antalya, 2018



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

GRADE 2-3 GLİAL TÜMÖRLERDE MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİN ESKİ HİSTOPATOLOJİK TANILARLA KORELASYONU VE PROGNOSTİK ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet ÖZAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Recai TUNCER

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2018

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TSA-2018-3835)

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nın yetiştirdiği bir uzman olmanın verdiği sevinç ve onurla;

Tüm uzmanlık eğitim sürecinde büyük emek veren, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. M. Recai TUNCER'e, Prof. Dr. M. Saim KAZAN'a, Prof. Dr. S. Cem AÇIKBAŞ'a, Prof. Dr. Tanju UÇAR'a, Prof. Dr. Mahmut AKYÜZ'e, Doç. Dr. Murat ALTAŞ'a, Doç. Dr. Ethem T. GÖKSU'ya ve Dr. Öğr. Gör. Hakan ÇAKIN'a,

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. E. İnanç GÜRER'e ve Uzm. Dr. Mualla ÖZCAN'a,

Büyük zevkle çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tüm Nöroşirurji Kliniği ve ameliyathane personeline,

Hayatımın her anında yanımda olup, asistanlık dönemimde de tüm yoğunluğuna aldırmadan bana yardımcı olan saygıdeğer eşime,

Eğitim sürem boyunca sevgisini ve desteğini esirgemeyen babam, annem, kardeşim ve aileme

En içten sevgi ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. TARİHÇE	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gliomların Epidemiyolojisi	3
2.2. Gliom Gelişiminde Genetik Yatkınlığın Önemi	6
2.3. Gliomlarda Klinik Semptom ve Bulgular	8
2.4. Gliomlarda Radyoloji	9
2.5. Gliomlarda Cerrahi Tedavi	12
2.6. Gliomların Histopatolojisi ve Biyomoleküler Özellikleri	15
2.7. Moleküler Biyolojinin Klinik Nöroonkolojiye Katkısı	17
2.8. WHO 2016 Gliom Sınıflamasının Nöroşirurji Açısından Değerlendirilmesi	19
2.9. Cerrahi Sonrası Adjuvan Tedavi Planlaması	25
2.10. Gliomlarda Radyoterapi	27
2.11. Gliomlarda Kemoterapi	29
3. MATERYAL VE METOD	36
3.1. Hasta Seçimi	36
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	36
3.1.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	36
3.2. Çalışmanın Kronolojik Metodolojisi	37
3.2.1. Preoperatif Hasta Bilgilerinin Değerlendirilmesi	37
3.2.2. Cerrahi Türünün Değerlendirilmesi	37
3.2.3. Histopatolojik İnceleme	38
3.2.4. Postoperatif Adjuvan Tedavilerin Değerlendirilmesi	38
3.2.5. Tedavi Sonrası Hasta Takipleri	39
3.2.6. Yeni Histopatolojik İnceleme Yapılması	39
3.2.7. Yeni Biyomoleküler Belirteçlerin Çalışılması Sonrası Yeni	
Tabakalı Tanıların Belirlenmesi	40

3.2.8. Genetik Bilgiler Işığında Ortaya Çıkan Yeni Tabakalı Tanıların Eski Tanılar İle Karşılaştırılması	48
3.2.9. Sağkalım Analizleri ve Eski Tedavilerin Yeni Sonuçlarla Uyumu	49
4. BULGULAR	50
4.1. Preoperatif Hasta Bilgilerinin Değerlendirilmesi	52
4.2. Cerrahi Türünün Değerlendirilmesi	54
4.3. Histopatolojik İnceleme	55
4.4. Postoperatif Adjuvan Tedavilerin Değerlendirilmesi	56
4.5. Tedavi Sonrası Hasta Takipleri	57
4.6. Yeni Histopatolojik İnceleme Yapılması	59
4.7. Yeni Biyomoleküler Belirteçlerin Çalışılması Sonrası Yeni Tabakalı Tanıların Belirlenmesi	60
4.8. Genetik Bilgiler Işığında Ortaya Çıkan Yeni Tabakalı Tanıların Eski Tanılar İle Karşılaştırılması	62
4.9. Sağkalım Analizleri ve Eski Tedavilerin Yeni Sonuçlarla Uyumu	65
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR	82
7. ÖZET	83
8. ABSTRACT	85
9. KAYNAKLAR	87
10. EKLER	112
Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	112

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

^1H – MRSI	Proton Manyetik Rezonans Spektroskopik Görüntüleme
5-ALA	5-Aminolevulinic Asit
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADC	Görünür Difüzyon Katsayısı
ASR	Yıllık Yaş-Standart Oranı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBV	Serebral Kan Hacmi
CT	Computed Tomography
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSC	Dinamik Duyarlılık Kontrast
DWI	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ETMRNOS	Negatif Multitabakalı Rozetlerle Seyreden Embriyonel Tümörler
FISH	Fluorescence In Situ Hybridisation
fMRI	Fonksiyonel MRG
GAS	Glioma İlişkili Nöbetler
GBM	Glioblastoma Multiforme
GWAS	Genome Wide Association Study
IDH	İzositrat Dehidrojenaz
IgG	Immünglobulin G
KPS	Karnofsky Performans Skoru
MR	Manyetik Rezonans

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NAA	N-Asetil-Aspartat
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
OPC	Oligodendrosit Progenitör Hücresi
OS	Sağkalım Oranı
PACS	Picture Archiving and Communication System) Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemi
PCV	Packed Cell Volum
PFS	Progresyonsuz Sağkalım Oranı
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
PWI	Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
rCBV	Rölatif Serebral Kan Hacmi
RT	Radyoterapi
SSS	Santral Sinir Sistemi
TCGA	The Cancer Genom Atlas
TMZ	Temozolamide
VZV	Varicella Zoster Virüs
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Kit ile belirlenen IDH1 ve IDH2 mutasyonları	42
3.2. Sıcaklık süre ve siklus ilişkisi	42
3.3. Analiz kriterleri	43
4.1. Eski histopatolojik tanıların ve yeni tabakalı tanıların dağılımı	61



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. 1p36/1q25 spesifik dual color prob (ZytoLight® SPEC 1p36/1q25 Dual Color Probe; Zytovision) lokalizasyonu ve büyüklüğü	46
3.2. 1p36/1q25 spesifik dual color prob (ZytoLight® SPEC 19p13/19q13 Dual Color Probe; Zytovision) lokalizasyonu ve büyüklüğü	47
3.3. Yeşil + 1 Turuncu sinyal görülen hücreler delesyonlu hücreler, 2 Yeşil + 2 Turuncu sinyal görülen hücreler de normal hücrelerdir	47
4.1. Eski histopatolojik tanıların ve WHO 2007 tanılarının dağılımı	50
4.2. Tanı grupları ve histopatolojilerin yaş ortalamaları	51
4.3. Histopatolojilerin cinsiyet dağılımları	51
4.4. Başvuru şikayetlerinin yüzdesel dağılımları	52
4.5. Karnofsky performans skorlarının cinsiyetlere göre yüzdesel dağılımları	52
4.6. WHO 2007 tanısına göre MRG kontrast tutulum dağılımları	53
4.7. Tümör lokalizasyonlarının yüzdesel dağılımı	54
4.8. Hastalara uygulanan cerrahi türünün yüzdesel dağılımı	55
4.9. Ki-67 proliferatif indeksinin belirlenen alt gruplarda yüzdesel dağılımı	56
4.10. Upgrade olan hastaların histopatolojik dağılımı	58
4.11. Tüm ölüm nedenlerinin yüzdesel dağılımı	59
4.12. Çalışmadaki hastaların IDH negatif, IDH1 ve IDH2 yüzdesel dağılımı	59
4.13. Yeni moleküler tanıların ve derecelendirme sonrası tabakalı tanıların dağılımı	61

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.14. Eski histopatolojik tanıların yeni tabakalı tanılara numerik dönüşümü	61
4.15. Yeni tabakalı tanısı olan hastaların yaş ortalamaları	62
4.16. IDH ve 1p/19q kodelesyonu pozitif ve negatif hastaların cinsiyet dağılım yüzdeleri	63
4.17. Yeni tabakalı tanıların MRG kontrast tutulum oranları	63
4.18. IDH ve 1p/19q kodelesyonu pozitif ve negatif hastalarda glioma ilişkili nöbet birlikteliği	64
4.19. IDH ve 1p/19q kodelesyonu pozitif ve negatif tümörlerin hemisferik lokalizasyon dağılımı	65
4.20. Başvuru Karnofsky Performans Skoru ve sağkalım analizi	66
4.21. Dominant ve non-dominant hemisfer yerleşiminin sağkalım üzerine etkisi	66
4.22. Hemisferik tümör lokalizasyonunun sağkalım üzerine etkisi	67
4.23. Cerrahi türünün sağkalım üzerine etkisi	68
4.24. Eski histopatolojik tanıların sağkalım analizi	68
4.25. Tümör derecelerine göre sağkalım analizi	69
4.26. Ki-67 proliferatif indeksi alt gruplarının sağkalım analizi	70
4.27. Postoperatif adjuvan tedavi şemasının sağkalım üzerine etkisi	71
4.28. IDH negatif, IDH1 ve IDH2 pozitif tümörlerin sağkalım analizi	71
4.29. 1p/19q kodelesyonu olan ve olmayan hastaların sağkalım analizi	71
4.30. Yeni tabakalı tanıları sonrası sağkalım analizi	72

1. TARİHÇE

Merkezi Sinir Sisteminin primer, metastatik olmayan tümörlerinin ilk verileri, İngiliz bilimsel raporlarında, otopsi materyalinde makroskopik olarak morfolojik düzeyde, 1800 yılında Berns tarafından ve 1804'te de Abernety tarafından, bu sağlıklı beyin parakim dokusundan tamamen farklı, fakat belirgin sınırlar ile ayıramayan oluşumlar “Merkezi Sinir Sistemi (MSS)’nde diffüz tümör formasyonu” olarak tanımlanmıştır. O zamanlar “Medüller Sarkom” terimi İngiliz literatüründe kullanılmışken, “Encephaloid” terimi Fransız kaynaklarında ve “Fungus Medullare” de Alman kaynaklarında yer almıştır (1). Fakat bu raporlar, incelemelere ışık mikroskobu dahil edilmemiş olduğundan, tümör oluşumlarının basit morfolojik gözlemine dayanmaktadır (2).

Glial tümörlerin kapsamlı histomorfolojik açıklaması, 1865 yılında Alman patolog Rudolf Virchow (1821-1902) tarafından MSS'nin glial hücrelerinden köken alan ve sağlıklı beyin parankimine invazyon gösteren malign tümör oluşumları olarak tanımlandı (3). Virchow aynı zamanda bu lezyonlar için “gliom” terimini ilk kez kullanan kişiydi. Histolojik düzeydeki bazı tümörlerin farklılaşmasının değişik düzeyde olması nedeniyle, Virchow gliomları hücreliliği ve normal beyin dokusuyla karşılaştırıldığında farklılaşmasına göre iki gruba ayırdı (4). Bu iki ayrı grup gliomalar, MSS tümörlerinin WHO 2016 sınıflandırmasına göre düşük dereceli gliomalara (derece I ve II) ve yüksek dereceli gliomalara (derece III ve IV) karşılık gelir. Bu açıklamalar, 3 Nisan 1858'de düzenlenen bir konferans sırasında, glial hücrelerin halen homojen bir hücresel popülasyon olarak bilindiği dönemde, Virchow tarafından açıklanmıştır. Glia terimi, Yunancada tutkal kelimesi, MSS’nde ekstraselüler matriks üreten hücreler için kullanılmıştır (2, 4).

19. yüzyılın son dekadı ve 20. yüzyılın ilk yarısında, glial hücrelerin fraksiyonları tanımlanmış ve işlevleri ortaya konmuştur. Macar histolog Michael von Lenosec (1863-1937), ilk olarak 1893'te astrositleri, İspanyol Pio Del Rio Hortega (1882-1945), 1919'da oligodendrositleri ve mikroglial hücreleri tarif ederken, aynı zamanda farklı glial fraksiyonların bireysel işlevlerini nöroglial teoriye uyarlayarak, nöronal doktrine katkı sağladılar (5, 6).

1926’da, gliomların ilk kez tanımlanmasının yaklaşık 100 yıl sonrasında, prekürsör hücrelerin tanımlanmasının ve Virchow’un ilk patolojik sınıflamasının 50 yıl sonrasında; Amerikan nöropatolog Percival Bailey (1892-1973) ve modern beyin cerrahinin babası Harvey Cushing tarafından, WHO 2016 sınıflandırmasının dayandığı gliomların modern sınıflandırmasının temelleri atılmış oldu (3, 7).



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gliomların Epidemiyolojisi

Düşük grade olarak sınıflandırılan glial tümörler beyin dokusundan kaynaklanan tümörlerin %15'ini oluştururlar (8). Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasında Grade 2 yani iyi huylu tümörler olarak sınıflandırmalarına rağmen, tanı konan hastaların %50-75'i bu tümör nedeniyle ölürlar ve 10 yıllık sağkalım %50'nin altındadır (8). Cerrahi tedavisi başarılı olan hastalar için bile, tedavi sonrası sağkalım %50-91 arasında değişmektedir. Bunun nedeni glial tümörlerin infiltratif büyüme paterni olması ve çevre dokuya invazyon göstermeleridir. Güncel bilgilerimize göre bu lezyonların bir kısmının malign tümör gelişiminde bir ara basamak oldukları bilinmektedir. Düşük grade'li glial tümörler net olarak aydınlatılamamış oranda, öngörülemez süre içerisinde Grade 3-4 glial tümörlere dönüşebilmektedirler. Grade 3 glial tümörlerde tüm tedavi seçenekleri uygulandığında 2 yıllık sağkalım %40-50 iken, 5 yıllık sağkalım %18'dir. Grade 4 tümörlerde sağkalım; başarılı cerrahi ve adjuvan tedavi modalitelerine rağmen en modern tedavi teknolojilerinin kullanılması durumunda 12-18 ay ortalama süreyi geçmez. Düşük grade'li glial tümörlerin tedavisi konusunda radyoterapi ve kemoterapi gibi diğer tedavi modalitelerinin tedavide etkinliği konusunda tartışmalar devam etmektedir (9, 10). Cerrahi tedavide rezeksiyon genişliğinin genel sağkalıma olumlu katkısının bilinmesi nedeniyle, cerrahinin daha etkin bir hale getirilmesi konusunda çalışma ve araştırmalar yapılmaktadır (8, 11-14).

Gliomların ırk, cinsiyet ve coğrafi dağılımları heterojendir (15). ABD, Kanada, Finlandiya, Avustralya ve Danimarka gibi gelişmiş ülkelerde daha sık görülmekte iken; Filipinler ve Hindistan'ın bazı kesimlerinde çok daha seyrek gözlenmektedir (15). Malign beyin tümörleri beyaz ırkta ve erkeklerde daha sık görülürken, cinsiyet farkı düşük gradeli glial tümörlerde daha az belirgindir (15).

ABD'de yıllık 18.000 yeni beyin ve santral sinir sistemi tümörü gözlenirken; bu nedenlere bağlı 13.000/yıl ölüm sayısı bildirilmiştir (16, 17). Yapılan çalışmada ABD'de 20 yaş ve üstü Santral Sinir Sistemi tümörlerinin görülme sıklığı Virginia'da 7.3/100.000 kişi/yıl; Maine ve Idaho'da 10.5/100.000 kişi/yıl olmak üzere ortalama 9/100.000 kişi/yıl olarak gözlenmektedir. Gliomlar içerisinde en

yüksek ortalama yaş 64 yaş ile glioblastomlarda görülürken; diğer glial tümörler sırasıyla anaplastik astrositomlar ortalama 51 yaş, anaplastik oligodendrogliomlar ortalama 48 yaş, astrositomlar ortalama 45 yaş ve oligodendrogliomlar ortalama 41 yaşında gözlenmektedir (17). Gliomlar kadınlara göre erkeklerde daha sık gözlenmektedir (17).

Gliomların insidansı, yani yeni teşhis edilen tümörlerin oranı, histopatolojik tip, tanı konulduğundaki yaşı, cinsiyet, ırk, etnik köken ve coğrafi konumlara göre önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Genel olarak, bu tümörler artan yaş, erkek cinsiyet, beyaz ırk ve Hispanik olmayan etnik kökende daha yaygındır (18, 19). Primer beyin tümörlerinin insidansı Avrupa’da yıllık olarak en yüksek oran olup, yıllık yaş-standart oranı (ASR) 100.000 kişi başına 5.5, bunu takiben Kuzey Amerika (5,3/100.000 kişi), Kuzey Afrika (5/100.000 kişi), Batı Asya (5.2/1000.000 kişi) ve Avustralya / Yeni Zelanda (5,3/100.000 kişi) olarak görülmektedir. En düşük olarak da Sahra altı Afrika’da (0.8/100.000 kişi), Güney-Orta Asya (1.8/100.000 kişi) ve Avustralya ve Yeni Zelanda’nın ötesinde Okyanusya (0.5/100.000 kişi) olarak görülmektedir. Gliomanın ASR’si de zamanla değişmektedir. Çoğu kaynak, 1970’lerin ortalarında 1980’lerin ortasına kadar malign beyin tümörü insidansında bir artış olduğunun altını çizmekte iken, CT ve MR kullanımı daha yaygın hale gelmesiyle bu oranların arttığı düşünülmektedir. Bölgeler arasındaki farklılıklarda da görüntüleme yöntemlerinin kullanılabilirliğinin önemli yer teşkil ettiği düşünülmektedir (18-20).

Sporadik gliomlar ile ilişkinin en net saptandığı çevresel risk faktörü, iyonize radyasyondur. İyonlaştırıcı radyasyon, hem tek hem de çift sarmallı kopmaları uyarak DNA’ya zarar verebilir ve bu da kansere yol açan genetik değişiklikleri tetikleyebilir (21-23). Terapötik dozlara veya yüksek doz radyasyona maruz kalmak, glioma gelişimi için en sıkı şekilde kurulmuş çevresel risk faktörüdür ve genetik özellikler de bu riskin kapsamını etkilemektedir (15, 18, 24-26). Gliomlar, radyasyon maruziyetinden 7–9 yıl sonra ortaya çıkabilir (26). Atom bombası atılması sonrası; Hiroshima ve Nagasaki tümör kayıtları, tıbbi kayıtlar ve ölüm belgeleri kullanılarak, 1958 ve 1995 yılları arasında 80.160 kişide tespit edilen tümörler incelendiğinde; glioma riski diğer popülasyonlara göre yüksek saptanmasına rağmen, bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (27).

Elektromanyetik radyasyon maruziyeti ile alkol ve sigara kullanımının gliom gelişimiyle ilişkisini inceleyen epidemiyolojik araştırmalarda, artmış risk gösteren kanıt bulunamamıştır (28-30). Alerji hikayesi, atopik hastalıklar, suçiçeği ve immun sistem ilişkili bazı durumlar ile gliom riski arasındaki ters ilişki pek çok çalışmada gösterilmiştir. Serum IgE ve Varicella Zoster Virüsüne (VZV) spesifik IgG seviyelerinin benzer biçimde koruyucu faktörlerin olduğu da öne sürülmüştür (28-30).

Antioksidan ve fitoöstrojen mikrobese tüketiminin ileri derecede koruyucu özellikleri ortaya konmuştur. Serbest radikal stresini azaltan besinlerin ve daha da yüksek düzeyde östrojen reseptörlerine bağlanan mikrobese tüketiminin glial tümörler üzerindeki koruyucu rolü dikkat çekmektedir (31).

Çay, kahve, taze meyve ve sebze tüketiminin glial tümörlerle ilişkisi birçok çalışmada incelenmiştir (32-34). 5 kupadan fazla kahve ve çay tüketiminin glial tümörler açısından koruyucu niteliği gösterilmiş ve bu özelliğinde özellikle erkeklerde belirgin olduğu ortaya konmuştur (32). “European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)” kohort çalışmasının sonuçlarına göre; 8.5 yıl boyunca tespit edilen glial tümörlerin incelendiğinde 100 ml’den fazla kahve ve çay tüketiminin glial tümörler açısından koruyucu olduğu ve bu özelliğin erkeklerde daha belirgin olduğu kanıtlanmıştır (33). Ayrıca, taze meyve ve sebze tüketiminin önemli ölçüde glial tümör riskini azalttığını, psikolojik stresin de malign primer beyin tümörü gelişim riskini artırdığı gözlenmiştir (34).

Cep telefonu kullanımı ve glial tümör gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Yapılan bir meta-analizde 2 kohort ve 16 vaka-kontrol çalışması incelenmiş, 10 yıl ve daha uzun maruziyet durumunda glial tümör ve akustik nörinom gelişim riskinin arttığı ve bunun özellikle ipsilateral maruziyette belirgin olduğu gösterilmiştir (35). Epidemiyolojik ve moleküler kombine bir araştırmada günde 3 saat ve üzeri cep telefonu kullananlarda gelişen glial tümörlerin periferik bölgelerinde p53 mutasyon oranının daha fazla olduğunu ve bu tümörleri taşıyan hastalarda da prognozun belirgin olarak daha kötü olduğu gösterilmiştir (36).

2.2. Gliom Gelişiminde Genetik Yatkınlığın Önemi

Gliomlar yetişkinlerde en sık görülen santral sinir sistemi (SSS) tümörleridir fakat, gliomların oluşum mekanizmaları konusundaki bilginiz oldukça sınırlıdır (28). 1914 yılında Science dergisinde Theodor Boveri tarafından yayınlanan makalede tümör gelişiminde genetik bir kökenin olması gerektiğini net ve bilimsel bir şekilde ortaya koymuştur (37). İyonizan radyasyon, ultraviyole radyasyon, sigara ya da hormonal etkenler gibi çevresel faktörlerin patogeneğinde yer aldığı kanserler, tüm kanserlerin sadece küçük bir bölümünü temsil eder. Diğer tümörlerin gelişimindeki etken faktörler hâlâ araştırma konusudur (15, 31, 38).

Glial tümörler, primer beyin tümörleri arasında genetik yatkınlığın en kapsamlı incelenmiş olduğu gruptur. Gliom alt tipleri birbirinden farklı ve özgün genetik bozukluk havuzlarına sahiptir (15, 38). Güncel bilgilerimize göre, genetik bozukluk havuzları şans eseri değil, belli bir düzen içinde geliştikleri düşünülmektedir (39). Buna benzer şekilde tümörlerin köken aldıkları öncül hücre, patolojik süreç sonrası gelişen fenotip, yani histopatoloji ve klinik davranış için belirleyici rol oynar. Genel kabul gören hipoteze göre; farklı gliom tipleri, farklı öncül hücrelerden, süreç doğrultusunda o hücrenin elverdiği ve o hücreye uygun olan gerekli mutasyonu biriktirerek gelişirler (39). Öncül hücrelerin muhtemelen neden olacağı veya tetikleyeceği mutasyonların özellikleri o öncül hücrenin genetik ve epigenetik yapısı tarafından belirlenir (39, 40). Tüm gliomlarda ortak görülebilen genetik değişiklikler olsa da düşük dereceli glial tümörlerdeki IDH mutasyonları ve primer glioblastomlardaki EGFR ve PTEN değişiklikleri gibi bazı mutasyonları o gliom tipinin ayırıcı tanısında önemli rol oynarlar (41-43). Farklı gliom tiplerinin öncüllerinin hangi SSS hücreleri olduğu ve bu hücrelerde bildiğimiz gliom tiplerinin oluşmasına değil de tumoral transformasyona yol açan “kansereleşme programlarının” nasıl ve hangi düzende çalıştıkları konusundaki çalışmalar halen devam etmektedir (42, 43).

Öncül hücrenin net olarak kanıtlandığı tek gliomlar oligodendrogliomlardır. OPC ya da “Oligodendrosit progenitor hücresi” oligodendrogliomların oluşumunda öncül oldukları, farelerde yapılan proteoglikan NG2’si olmayan hücrelerdeki asimetri bölünme sayısının azalması ile malignite gelişimi gösterilerek kanıtlanmıştır (44, 45). İşte bu noktada, gliom türlerinin daha iyi anlaşılması için tumoral etyopatogenezin

ilk basamaklarının incelenmesi büyük önem taşır. Öncül hücrelerin ve erken tumoral programlanma basamaklarının incelenmesi konusunda da ailesel yatkınlık sonucunda oluşan gliomlardan daha güzel bir model yoktur (43, 45).

Gliomların %5-10'unda aile hikayesi olduğu bilinmektedir (46-49). Bu olguların bir kısmı kalıtsal sendromlarla beraber seyreder. Bu kalıtsal sendromlar arasında NF1 ve NF2 genlerinden kaynaklanan Nörofibromatozis Tip 1 ve Nörofibromatozis Tip 2 sendromları, TP53 geninin fizyopatolojisinde yer aldığı Li-Fraumeni Sendromu, TSC1 ve TSC2 genlerinden kaynaklanan Tuberoskleroz Sendromu, APC, PMS2, PTEN genlerinden kaynaklanan Turcot's Sendromu (multipl hamartom), RB1 geninden kaynaklanan Ollier hastalığı ve Mafucci sendromu sayılabilir.

Tümör yatkınlık polimorfizminin etkisi çok ılımlı olduğu için, her bireyde bulunan 10 milyon polimorfizmin arasından her birinin etkisinin ayırt edilebilmesi son derece zordur. Dolayısıyla polimorfizmlerin etkisinin saptanması ancak yeni nesil dizileme teknolojilerinin yaygın kullanıma girmesi ile mümkün olmuştur. Bütün genom boyunca izlenen tüm polimorfizmlerin analizinin yapıldığı ve sonuçların hastalıklarla ilişkilendirildiği çalışmalar "genome wide association study-GWAS" olarak adlandırılmaktadır (28, 50-53).

Gliomlarla ilgili 2009'dan beri yapılan GWAS çalışmaları sayesinde 8 farklı genomik bölgedeki polimorfizmlerin gliom yatkınlığı ile bağlantısı saptanmıştır: TERC (rs1920116), TERT (rs2736100), EGFR (rs2252586, rs11979158), CCDC26 (rs55705857), CDKN2B (rs1412829), PHLDB1 (rs498872), TP53 (rs78378222), RTEL1(rs6010620, rs4809324) (29, 43, 54-60). Gliomlar konusunda tanımlanan polimorfizmler birçok gliom türünün gelişimi konusunda yol gösterebilirler. Örnek olarak CCDC26 polimorfizmleri GBM riski üzerine belirgin etki etmez iken; CCDC26 geninde yerleşimli SNP rs55705857-G alleli varlığının, IDH mutasyonu barındıran gliom gelişme riskini yaklaşık 16 kat kadar artırdığını ve bunu yaklaşık 2 milyon baz çifti uzağındaki MYC onkogeni ile uzak bölge etkileşimi üzerinden gerçekleştirdiği de gösterilmiştir (43, 61).

2.3. Gliomlarda Klinik Semptom ve Bulgular

Gliomlarda klinik semptomlar; lezyonun yerleşim yeri, büyüklüğü ve büyüme hızı gibi birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Dominant hemisferde derin yerleşimli boyutları küçük bir lezyon, non-dominant hemisfer frontal lobta yerleşen büyük bir lezyondan daha önce bulgu verebilmektedir. Düşük Grade'li glial tümörler yavaş büyüyen infiltratif tümörlerdir, aksine glioblastomlar hızlı büyüyen ve kafa içi basınç artışı bulgularıyla daha sık karşımıza çıkan tümörlerdir (62-67).

Gliomlar, artmış kafa içi basıncı bulguları ve/veya intrakraniyel yerleşim yerlerine göre gelişen nörolojik defisitlerle karşımıza çıkabilmektedirler. Hastalarda ilk başvurularında çoğunlukla birden fazla semptom gözlenmektedir (68, 69).

Grade 2 ve 3 glial tümörler, artmış kafa içi basıncına bağlı olarak baş ağrısı, hemiparezi, epileptik atak, kognitif değişiklikler, konuşma bozuklukları, hafıza değişiklikleri, görme bozuklukları, ataksi, kraniyel sinir paralizisi ve bilinç kaybı gibi semptom ve bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir (62-69).

Gliomlarda klinik olarak ameliyat öncesi ayrıntılı anamnez ve detaylı nörolojik muayene oldukça önemlidir. Astrositer komponentli glial tümörlü hastaların klinik değerlendirmelerinde, %72'sinde baş ağrısı, %56'sında epileptik nöbet, %31'inde kusma, %31'inde hafıza değişiklikleri, %21'inde ise uykuya meyil tespit edilmiştir. En sık rastlanan klinik bulgu ise papil ödemdir (%59). Gözlenen diğer klinik bulgular, fasiyal parezi (%55) ve motor defisittir (%41). Klinik bulgularla ilgili yakın zaman çalışmalarında epileptik ataklar oldukça sık gözlenmektedir (%56.5) (70).

Oligodendrogliomlarda en sık saptanan semptom baş ağrısı (%68) iken, ikinci en sık semptom epileptik ataklardır (%41). Klinik bulgu olarak fokal nörolojik defisit (%56) ve kraniyel sinir paralizisi (%38) görülmektedir. Konuşma bozuklukları da çok sık olmasa da hastaların bir kısmında gözlenmektedir (%1). Yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların %74'ünün Karnofsky Performans Skoru (KPS) >80 olarak gözlenirken, %26'sında 50-80 arası olduğu görülmüştür. Oligodendrogliomlara ait bir klinik seride %72 baş ağrısı, %56 epileptik atak, %31 kusma, %31 mental değişiklikler, %21 uykuya meyil, %59 papil ödem, %41 ekstremitelerde kuvvet kaybı gözlenmiştir (71-74).

Preoperatif Karnofsky Performans Skoru, glial tümörlerde sağkalımı etkileyen önemli faktörlerdendir. KPS skoru >80 olan hastaların sağkalımlarının, daha düşük

olanlara oranla daha iyi olduğu gözlenmiştir (75-78). Glioma ilişkili nöbetler (GAS) incelendiğinde, temporal, insuler ve frontal yerleşimli glial tümörlü hastalar epilepsiye daha meyillidir. Oligodendrogliyal komponent ve IDH mutasyonu da glioma ilişkili nöbet sıklığını artırmaktadır (79).

2.4. Gliomlarda Radyoloji

Gliomların tedavi yönetimi ve prognozu tümör çeşidine, derecesine ve sınırlarının kesin olarak tanımlanmasına bağlıdır (80-82). Kontrastlı Magnetik Rezonans (MR) görüntüleme veya MR kontrendike ise Beyin Tomografisi (BT) gliomaların radyolojik olarak görüntülenmesinde öncelikli tercih edilen girişimsel olmayan yöntemlerdir (80, 81). Amaç sadece tümörün anatomik yerleşiminin belirlenmesi değil, tümör biyolojisi ve sağlıklı çevre beyin parenkimi ile ilişkisinin net şekilde ortaya konması ve ayırıcı tanısının yapılabilmesidir (80-82). Bu görüntüleme tekniklerinin her ikisi de tümör tipi, derece ve tümör yayılımının saptanmasında sınırlı düzeyde duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (81, 83, 84). Tümörün metabolik, yapısal ve/veya fonksiyonel özelliklerini saptamaya yardımcı olan görüntüleme yöntemleri eklemek yararlı olabilir.

Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilgilerine göre kalsifikasyonlar ve kortikal bölgelerde yerleşim özellikle oligodendrogliomlar için tipiktir (85-87). Fakat, kalsifikasyonlar oligodendrogliomaların sadece %34-80'inde görülür. Kortikal tutulum, yüksek dereceli gliomlarda boyut artışıyla birlikte daha sık görülür (85). Kalsifikasyon varlığı ve kortikal tutulum, astrositik tümörlerde çok sık görülmemesine rağmen, oligodendrogliomlarla astrositomların konvansiyonel MR ile ayırımı kolay değildir (88).

Proton manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme (^1H - MRSI) çeşitli beyin metabolitlerinin bölgesel dağılımının değerlendirilmesini sağlar. ^1H - MRSI, aktif tümörü normal doku, ödem veya nekroza ayırmak için değerlidir ve beyin tümörlerinin özelliklerinin ve bölgesel yayılım şekillerinin değerlendirilmesinde önemli ipuçları verebilir (82, 83, 89-92). Bununla birlikte, tümör özelliklerini tanıma analizleri üzerine çalışmalar cesaret verici sonuçlar vermesine rağmen, tümör çeşitleri ve spektroskopik verilerle korelasyonu konusunda henüz yeterince yüz güldürücü sonuçlara ulaşamamıştır (89).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), doku içindeki suyun hareketine duyarlı bir MR tekniğidir ve tümörün hücrel içeriği ve yapısal bütünlüğü hakkında bilgi sağlar (93). Görünür difüzyon katsayısı (ADC), tümör kitlesinin nekroz, kist veya normal serebral dokularından ayrılmasına izin verebilir (94, 95). Fakat, farklı tümör çeşitleri (96, 97), dereceleri (93, 96, 98) ve tümör ile vazojenik ödem (93, 97) arasındaki ayırım konusundaki bilgiler tartışmalıdır.

Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PWI), tümörlerin hemodinamik özelliklerini gösteren bir MR tekniğidir. En yaygın kullanılan PWI parametresi olan rölatif serebral kan hacmi (rCBV), tümör içi mikrodamar yoğunluğu ve neovaskülarizasyon ile doğrudan ilişkilidir (99). Düşük dereceli gliomalara kıyasla yüksek dereceli gliomlarda anlamlı olarak daha yüksektir (100-103), fakat anaplastik astrositom ve anaplastik astrositomlardan düşük dereceli gliomaların ayırımı ile ilgili veriler çelişkilidir (100-103).

Son yıllarda, solid tümörlerin diğer intratümöral veya peritümöral dokulardan ayırt edilmesini, tümör çeşitleri ve derecelerinin ayırımını sağlamak için konvansiyonel MR görüntülemesine ek olarak ^1H - MRSI, DWI ve PWI gibi değişkenlerin kombinasyonları kullanılmaktadır (83, 104-109). Farklı dokular arasındaki ayırımı arttırmak için model tanıma analizinde ^1H - MRSI, DWI ve PWI parametrelerinin birleştirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca, bu çalışmaların büyük bölümü 1.5 Tesla manyetik alanda gerçekleştirilmiştir. Daha yüksek Tesla içeren manyetik alanların, daha yüksek sinyal oranı ve daha iyi uzamsal, zamansal ve spektral çözünürlük gibi bazı avantajlar sağlaması beklenir (110).

Histopatolojik olarak, oligodendrogliomların, astrositomlara göre belirgin bir şekilde farklı vasküler yapılanma gösterdiği bilinmektedir (111). Yapılan patolojik çalışmalarda oligodendrogliomların hem düşük, hem de yüksek dereceli tümörlerde neovaskülarizasyon ve vasküler hiperplazi gösterdiği, astrositomların ise sadece yüksek dereceli tümörlerde mikrovasküler hiperplazi gösterdiği gösterilmiştir (112). Perfüzyon MRG, tümör biyolojisi ve neoanjiyogenez derecesini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir (112-114). Dinamik duyarlılık kontrastlı (DSC) MRI ile, grade II oligodendrogliom ve astrositomların karşılaştırma çalışmalarında, oligodendrogliomların astrositomlara göre, vasküler yapılanmaları nedeniyle, serebral kan hacminin (CBV) daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (112-115).

Son dönem çalışmalarda, perfüzyon ağırlıklı görüntülemenin, astrositik ve oligodendrogliyal tümörler arasındaki histopatolojik farklılıkların gösterilmesi konusundaki yararları gösterilmiştir (112, 116). Aynı zamanda son yıllarda yapılan birçok çalışma, multimodal MR görüntülemenin (difüzyon, perfüzyon ve spektroskopi) oligodendrogliomların derecelendirilmesindeki doğruluğu ve 1p/19q kodelesyon durumunun öngörülebilirliğini artırdığını bildirmiştir (117-119). Benzer şekilde MR Spektroskopi, noninvazif olarak hücre içi beyin metabolitlerini ölçebilir. Herhangi bir tümör spesifik metaboliti etiketlenmemiş olmakla birlikte, hücre proliferasyonu ve mitotik aktiviteyi değerlendirmek için metabolitlerin oranları kullanılmaktadır. Genel olarak, düşük dereceli glial tümörlerde, N-Asetil-Aspartat (NAA) piki, orta düzey kolin pikleri, laktat pikinin olmaması ve miyo-inositol artışları tipiktir (120, 121).

Fonksiyonel MRG (fMRI) ve difüzyon MR traktografisi gibi ileri nörogörüntüleme teknikleri, birbirine yakın kortikal bölgelerin anatomik ve fonksiyonel organizasyonunu baz alıp, tümör yakınında veya içerisindeki subkortikal yollar hakkında bilgi sağlayarak, gliomların preoperatif ve intraoperatif hazırlığın önemli bir parçası haline gelmiştir (122). Gliom cerrahisindeki esas hedef, hastaya zarar vermeyecek şekilde en üst düzeyde cerrahi rezeksiyonu sağlamaktır. Glioma invazif büyümesi nedeniyle, fonksiyonel MRG teknikleri, özellikle daha geniş bir rezeksiyona yönelik olarak, fonksiyonel kortikal ve subkortikal alanlardaki veya bu alanlara bölgelerdeki tümörlerin klinik yönetiminde önemlidir. Aslında, diffüz bir gliom ile uğraşan nöroşirurji, hastalığın doğal seyrini değiştirmeyi ve hastanın sonucunu etkilemeyi amaçlamaktadır (122). Tüm bunlar doğrultusunda nöroşirurji; entegre tanıya yönelik lezyonun histopatolojik tanımlanması ve moleküler profilinin (IDH-1 ve IDH-2 mutasyonu, O6-metilguanin-DNA metil transferaz metilasyon durumu ve 1p/19q kodelesyonu), malign transformasyon ihtimalini asgari düzeye indirmek veya nüksü önlemek için en geniş uygulanabilir rezeksiyon derecesi, nöbet de dahil olmak üzere hastanın nörolojik belirtileri ve semptomlarının rahatlatılması ve en iyi yaşam kalitesini korumak için postoperatif morbiditenin sınırlandırılması amaçlarını üstlenir (123-125).

2.5. Gliomlarda Cerrahi Tedavi

Gliomlardaki tedavi yöntemlerine genel olarak bakıldığında; daha genç yaş ve daha iyi performans durumu tedaviden bağımsız pozitif prognostik göstergelerdir, rezeksiyon genişliği ise tedaviye bağlı önemli bir prognostik faktördür. IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu gibi daha uzun sağkalımı destekleyen moleküler belirteçler, şimdi güncel WHO sınıflamasının merkezinde yer almakta ve daha homojen tanı ve prognoz göstergeleri olarak tanımlanmaktadır (3, 82, 126-129).

Gliomlara yönelik ilk cerrahi 1884 yılında Bennet ve Joseph Lister'in kuzeni Godlee tarafından gerçekleştirilen operasyondur. Operasyon Londra'da "The Hospital for Epilepsy and Paralysis" kliniğinde gerçekleştirilmiştir (130). Hasta 28 gün yaşamış, postoperatif dönemde menenjit ve komplikasyonları nedeniyle kaybedilmiştir. Yapılan otopside hastanın tümörün total olarak çıkarıldığı gözlenmiştir (130). Bu dönemdeki operasyonlar sonrası hastalar ilk gün, hafta ve aylar içerisinde kaybedilmiştir. Gliom cerrahisinde daha anlamlı yaklaşımlar ilk defa Harvey Cushing tarafından uygulanmaya başlamıştır. Cushing 1905'te ilk olarak subtemporal dekompresyonu kullanmaya başlamış, o döneme kadar ihmal edilen hemostazın ne kadar değerli ve gerekli olduğunun altını çizmiştir (131-134). 1926 yılında Bailey ve Cushing glial tümörler cerrahisi, patolojisi ve prognozuyla ilgili ilk yayınları yapmışlardır ve bu tümörlerin ilk bilimsel ve sistematik sınıflamasını yapmışlardır (131, 134, 135). Hastaların cerrahisi açısından en önemli sorunun lokalizasyonun saptanması olduğu bu dönemde sırasıyla önce Walter Dandy tarafından 1918'de ventrikülografi (136), Egaz Moniz tarafından 1919'da ilk pnömosefalografi ve Egaz Moniz tarafından 1927 (137)'de ilk anjio yapılmıştır. 1980'de BT ve 1990'da MR'ın kullanılmasıyla glioma cerrahisindeki sıkıntılar lokalizasyonun tespitinden başka yönlere kaymaya başlamıştır (138, 139).

Cerrahideki en önemli amaçlardan biri, histopatolojik tanı ile birlikte genetik analizlerin yapılabilmesini sağlayarak hastaların gerçek tanılarının konulabilmesini sağlamaktır. Bir histolojik tanının ötesinde cerrahi amaç, nörolojik fonksiyonu iyileştirmek için tümörün mümkün olduğunca geniş olarak güvenli bir şekilde çıkarılmasıdır. Mikrocerrahi teknikleri standarttır (126). Fonksiyonel MR ile cerrahi navigasyon sistemleri, intraoperatif MRI, ultrason, intraoperatif fonksiyonel monitörleme dahil olmak üzere çeşitli teknolojik ekipmanların kullanımı, lezyon

yerinin tespiti ve sağlıklı dokunun korunması açısından oldukça önemlidir ve kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Tümör dokusunu görselleştirmek için floresan boya 5-aminolevulinic asit (5-ALA) kullanılması (126, 140, 141), yeni nörolojik defisit riskini azaltırken, rezeksiyonun boyutunu artırmak için kullanılabilir. Uyarılmış potansiyellerin kullanımı, konuşma ile bilinci izlemek ve korumak için lokal anestezi kullanılması, elektromiyografi veya haritalama özellikle elegant bölgelerdeki rezeksiyonlar için gerekli olabilir (126).

Gliom cerrahisi kür sağlamaması nedeniyle, yeni ve kalıcı nörolojik defisitlerin önlenmesi, rezeksiyon genişliğinden daha önemlidir. Tümör hücreleri lezyonun çok ötesine invazyon gösterir ve tümör büyümeleri bağlantı ağı şeklindedir. Her ikisi de diffüz gliomların ayırt edici karakteristik özellikleridir (142). Komplikasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan postoperatif defisitler negatif prognostik faktördür. Ayrıca, hastalar ve hasta bakıcılar için; hastaların hayat kalitesi oldukça önem arz eder. Cerrahi sonrası, erken kontrastlı/kontrastsız ve difüzyon MR veya MR mümkün değilse BT standart olarak ilk 24-72 saat içerisinde değerlendirilmelidir (143). Ameliyat sonrası büyük bir rezidüel tümör hacmi, negatif prognostik faktördür, ancak rezeksiyonun genişliğinin gerçekten önemli olup olmadığı veya rezeke edilebilen tümörlerin daha az agresif bir hastalık seyri ile ilişkili farklı bir biyolojiye sahip olup olmadığı belirsizdir (126).

Gliomların cerrahisi ile ilgili olarak literatür kanıt düzeylerini inceleyecek olursak şu noktaları gözden kaçırmamamız gerekmektedir:

Bilimsel Çalışmaların Kanıt ve Öneri Düzeyleri

Kanıt Düzeyleri:

- Level I:** Çok sayıda iyi düzenlenmiş kontrollü çalışmaların meta-analizlerinden elde edilen bulgular. Randomize çalışmaların yalancı (-) ve yalancı (+) oranları düşük (yüksek güçlü)
- Level II:** En az bir adet iyi düzenlenmiş deneysel çalışmadan elde edilen bulgular. Randomize çalışmaların yalancı (-) ve yalancı (+) oranları yüksek (düşük güçlü)
- Level III:** Randomize olmayan, kontrollü, tek grup, pre-post, kohort, eşleştirilmiş olgu-kontrol gibi iyi düzenlenmiş çalışma bulguları

Level IV: Karşılaştırmalı veya ilişkisel tanımlayıcı ve olgu çalışmaları gibi deneysel olmayan çalışma bulguları

Öneri Dereceleri

A: Tip I bulgu veya çok sayıda II, III, IV çalışma bulguları

B: Tip II, III veya IV bulgular ve genellikle birbiriyle uyumlu

C: Tip II, III veya IV bulgular fakat birbirleri ile uyumsuz

D: Çok az bulgu vardır.

X: Öneri düzeyi belirlenmemiş

Glial tümörler ile uğraşırken mutlaka ilk basamak cerrahi rezeksiyon olmalıdır. Güncel bilgi olarak, cerrahinin, fonksiyonları koruyarak mümkün olduğunca büyük ölçüde rezeksiyon genişliği sağlaması gerekmektedir (144, 145).

Cerrahi rezeksiyon sağkalımı arttırır ve potansiyel olarak hastalığın doğal seyrini değiştirir. Tümörün total veya subtotal çıkarılması (uygun ve güvenli olduğunda), tümör progresyon oranını azaltmak açısından biyopsiden üstündür (Level II) ve aynı zamanda genel sağkalımda pozitif etkisi vardır (Level III) (120).

Derin lezyonlarda (beyin sapı dahil) ve yaygın veya çok merkezli tümörlerde, açık rezeksiyon için diğer kontrendikasyonlarda tanı gerekli olduğunda biyopsi yapılabilir. Biyopsi stereotaksik (çerçevesiz veya çerçevesiz) veya açık yapılabilir. Nöronavigasyonlu çerçevesiz biyopsi de kabul görmektedir. Gözlemin, kognitif fonksiyonlar ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkisi olmamasına rağmen, düşük dereceli glial tümörler hastalar için genel sağkalımı arttırmak için gözlemlerle karşılaştırıldığında cerrahi rezeksiyon daha üstündür (12, 120) (Level II).

Glial tümörlerde cerrahi üzerine yapılan birçok çalışma retrospektif veya vaka serisi incelemeleridir (Kanıt Düzeyi III-IV). Birçoğunda cerrahi rezeksiyonun genişliği ile ilgili randomizasyon yapılmamıştır. Sonuç ölçümleri de çalışmalar arasında farklılık göstermiştir. Ayrıca, bu analizlerin oldukça az bir kısmında, rezeksiyonun kapsamının hacimsel değerlendirmesi rapor edilmiştir. Gliomların agresif cerrahi rezeksiyonu klinik tabloyu, progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı iyileştirebilir. Preoperatif görüntüleme ve intraoperatif teknikler, rezeksiyonu iyileştirir ve morbiditeyi azaltır. Bu varsayımlara rağmen gliom cerrahisinde kanıt seviyeleri halen zayıftır (120).

2.6. Gliomların Histopatolojisi ve Biyomoleküler Özellikleri

Grade 2 ve 3 gliomlar histopatolojik olarak oligodendrogliom ya da astrositom olarak adlandırılabilirler. Oligodendrogliomlar sıklıkla subkortikal yerleşimli, malign gliomlar ile kıyaslandığında çoğunlukla daha iyi sınırları olan, nadir olarak peritümöral ödem izlenen, kalsifikasyonların sık görüldüğü pembe-gri diffüz gliomlardır (146). Hematoksilen-eozin preparasyonlarında klasik olarak küçük ve orta büyüklükte hücrelerde perinükleer halo olarak adlandırılan artefakt diğer adıyla “fried egg” görünümü izlenen, monomorf, yuvarlak ve veziküler nükleuslu tümörlerdir. Ayrıca bu tümörlerin kapiller yatakları özelleşmiş bir görüntüye sahiptir ve bu görüntü “chicken wire” olarak tanımlanır (3, 146-148). Diffüz infiltratif gliomlar arasında en iyi klinik seyir oligodendrogliomlardadır (149, 150).

Diffüz astrositomlar sıklıkla subkortikal yerleşim gösteren, uniform görünümü olan, hiperselülarite içeren fakat nükleer polimorfizm sık olarak gözlenmeyen, ekstraselüler ve peritümöral ödem daha sık izlenen, çoğunluklu intratümöral mikrokistler içeren glial tümörlerdir. Mitoz, vasküler endotelial proliferasyon veya nekroz gibi bulgular WHO Grade 2 astrositomlarda gözlenmez, daha sıklıkla yüksek dereceli tümörlerin göstergesidir (127, 151, 152). Bu tümörler oligodendrogliomlar ile kıyaslandığında daha kötü klinik seyirleri vardır. Astrositomların Magnetik Rezonans (MR) görüntülemelerinde komşu serebral dokuya infiltratif olarak izlenmesi ihtimali çok daha yüksektir (88). Klinikte malign transformasyon ve rekürrens çok daha yüksek oranda gözlenir. Moleküler genetik biyobelirteçlerin kullanılması bu tümörlerin net gruplanabilmesi ve derecelendirilebilmesine olanak tanımaktadır (46, 88, 152).

2008 yılından bu yana özellikle Grade 2 ve 3 glial tümörler üzerine yapılan pek çok immünohistokimyasal ve genetik analiz neticesinde ortaya çıkan sonuçlardan belki de en önemlisi, bu tümör grubunda %70-85 oranında görülen IDH1 ve IDH2 genlerindeki mutasyonların tümör gelişiminde ortaya çıkan en erken değişimlerden biri olduğu yönündedir (23, 78, 153-158). Aynı zamanda, yapılan genetik analizlerde IDH1 mutasyonu taşıyan tümörlerin çevresindeki histopatolojik açıdan normal olarak adlandırılan dokuda çok sayıda IDH1 mutasyonu taşıyan hücre gözleendiği bildirilmiştir (159-161).

En erken genetik değişiklik olarak gözlenen IDH 1 mutasyonlarının %90'ını R132H mutasyonları oluşturmaktadır (162). Bu mutasyonun en önemli sonucu olarak da sağlıklı hücrelerde izositrat / alfa ketoglutarat dönüşümünde görevli olan izositrat dehidrogenaz (IDH) enziminin yapısal değişikliği ile yeni fonksiyon kazanması önemli rol oynar. Kazandığı yeni fonksiyonu ile IDH; bir “onkometabolit” olarak adlandırılan 2-Hidroksiglutarat'ın çok yüksek oranda hücre içerisinde birikmesine yol açar. Alfa keto-glutarat ile etkileşimde bulunan enzimlerden TET ve JMJD protein ailesinin; biriken onkometabolit 2-hidroksiglutarat tarafından inhibisyonu sonucunda DNA ve Histon metilasyonunda artış görülür. DNA metilasyonunda genotipik değişikliğin ardından çıkan bu fenotip G-CIMP olarak isimlendirilir ve hücrelerin dediferansiasyon süreci başlar, bu adım “tümör oluşumu yolundaki ilk basamak” olarak adlandırılır (162-164).

IDH mutant gliomların saptanmasının ardından; 1 p/19q kodelesyonları önem taşır. Oligodendrogliomlar ve astrositik tümörlerde IDH mutasyon oranlarının benzer olması nedeniyle 1p/19q kodelesyonu bakılarak bu delesyonu baskın olarak içeren oligodendrogliomların ayrımı gerekir. “1p” olarak adlandırılan, 1. kromozomun kısa bacağı ile, “19 q” olarak adlandırılan 19. kromozomun uzun bacağı arasında muhtemel bir translokasyon sonucu kaybolması ile ortaya çıkan bu genetik değişiklik oldukça spesifiktir ve diğer tümörlerin hiçbirinde gözlenmemektedir. Yapılan genetik analizlerde 1p kromozomunda yerleşimli FUBP1 geni ve 19q kromozomunda yerleşimli CIC genlerinde daha yüksek oranda mutasyon görülmesine rağmen; 1p/19q kodelesyonunun fizyopatolojisindeki neden halen net olarak çözülememiştir (165, 166).

Bunların dışında TERT promoter bölge mutasyonları, oligodendrogliomlarda çok sık gözlenirken, astrositomlarda çok daha az sıklıkta görülmektedir. TERT mutasyonlarının aksine TP53 mutasyonları da astrositomlarda daha sık görülmektedir. Özellikle ATRX mutasyonu ile TP53 mutasyonunun birlikte görülmesi astrositomlara özgü bir genetik özelliktir (165, 167).

2.7. Moleküler Biyolojinin Klinik Nöroonkolojiye Katkısı

1998 yılında Cairncross ve ark. çalışmasında histopatolojik olarak anaplastik oligodendrogliom tanısı alan hastaların bir kısmının kemoterapi yanıtlarının ve kemoterapi sonrası sağkalım sürelerinin diğerlerinden daha iyi olduğu saptanmıştır. Bu konuda yaptıkları genetik analizlerde, bu iyi prognozlu 1p /19 q kodelesyonu içeren hastalarda ortaya çıktığını göstermişlerdir. Bu çığır açan ve pratiğe yansımış veri, moleküler biyolojinin nöroonkolojide kullanılmasını tetiklemiştir (36).

Diffüz gliomlar, çevresel beyin parankimini yaygın bir şekilde infiltre etme eğilimi olan, iyonlaştırıcı radyasyon ve sitotoksik kemoterapi ile dahi tam olarak tedavi edilemeyen, biyolojik olarak heterojen bir primer beyin tümörü grubunu temsil eder (38). Son kapsamlı genomik profillemeye, glioblastomun (GBM, WHO grade IV) en yaygın ve malign diffüz glioma varyantının moleküler temellerini büyük ölçüde aydınlatmıştır (168-172) ve bir dizi terapötik stratejinin araştırılmasını desteklemiştir (173, 174). Aksine, düşük dereceli diffüz gliomlar için (DGG, WHO grade II ve III) altta yatan patojenik olaylar çok daha az netleştirilebilmiştir.

Glioblastomlardaki (GBM) gibi daha düşük dereceli gliomlarda da son yıllarda alt-gruplar tanımlandı. Bu alt gruplar “nöroblastik”, “erken progenitor-benzeri” ve “preGBM” olarak belirlendi. Nöroblastik ve erken progenitor benzeri gliomlar IDH1 ve TP53 mutasyonları ve PDGFRA fazlalıklarıyla öne çıktılar. Öte yandan pre-GBM tipi ise wild tip IDH ve GBM’e benzer bir gen formasyonu ile, örneğin PTEN mutasyonları, PI3K/Akt yolağı ve EGFR artışı özelliği ile ön plana çıktı (175). Daha sonraları erken progenitor benzeri alt tipini Nöroblastik alt-tipten ayıran ATRX mutasyonu tanımlandı (176).

Grade II ve III astrositomlarda ortak olan ana mutasyonlar IDH1, TP53 ve ATRX olarak belirlendi. Sonuçta düşük dereceli gliomlar:

Tip 1- IDH Mutant Oligodendrogliom

Tip 2- IDH Mutant Astrositom

Tip 3- IDH Mutasyonu içermeyen düşük dereceli gliomlar olarak 3 alt tipe ayrıldılar.

Diffüz gliomlar 3 moleküler grupta toplandılar:

IDH Mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu gösterenler (iyi prognoz)

IDH mutasyonu gösterenler, 1p/19q kodelesyonu göstermeyenler (orta prognoz)

IDH mutasyonu göstermeyenler (kötü prognoz) olarak tanımlandı (177).

Bu bilgiler ışığında tüm tartışmalar “oligoastrositom” terimi üzerine yoğunlaştı. Bu konuda en çarpıcı çalışma 2014 yılında yapıldı ve makalenin de adıyla bu oligoastrositom terimine “veda” anlamı taşıyordu. Bu çalışmada, 43 olguluk mikst gliom olgu serisinde oligodendrogliyal komponentte IDH1 mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu olguların %70’inde gösterildi. Astrositik komponent ise TP53, IDH1, ATRX ve 1p/19q kodelesyonunu göstermedi. Böylece bu olguların pür oligodendrogliom olduğunu belirtip, astrositer denilen komponentin reaktif gliozis olduğunu bildirdiler. Gerçek astrositom ve oligodendrogliom komponenti birlikteliğinin, yani oligoastrositom tanımının hastaların sadece %1’inde olabileceğini bildirdiler (178).

Tedavi uygulamalarında sınırlı düzey de olsa, son dönemlerde primer beyin tümörleri araştırmalarında özellikle gen ekspresyon profili, genomik ve epigenetik profil konularında oldukça çarpıcı gelişmeler gözlenmektedir (147, 169, 179). Bununla birlikte, diagnostik, prognostik veya prediktif belirteçler olarak anlamlılıkları yönünden moleküler profilin henüz verileri yeterli değildir. Morfolojik olarak ayırt edilemeyen tümörlerin moleküler identifikasyonu sonrası potansiyel tedavi hedefleri tartışılıp belirlenebilir ve prognozları tayin edilirken yarar sağlanabilir (180).

Histopatolojik olarak tamamen aynı olan düşük dereceli astrositomlar çoğunlukla farklı klinik davranışlar sergilemektedir. Son zamanlarda, tedavi yanıtı ve dolayısıyla prognozu birbirinden farklı aynı tanıli gliomların moleküler alt-tipleri tanımlanmıştır. Bu nedenle, güvenilir prognostik belirteçler ve terapötik hedefleri araştırılırken, moleküler biyogenetiğin daha derin ve detaylı olarak aydınlatılması gerekmektedir (181).

2.8. WHO 2016 Gliom Sınıflamasının Nöroşirurji Açısından Değerlendirilmesi

Beyin tümörü sınıflaması ile ilgili ilk rapor, patolog Rudolf Virchow tarafından 1863 yılında yayınlandı(182). Güncel literatürde kullanılan tümör terimlerinin büyük çoğunluğu Harvey Cushing ve Percival Bailey tarafından 1926'da tanımlandı. Dahası, bu yazarlar, gelişen beyin ve farklı beyin tümörleri türleri arasındaki olası ilişki hakkındaki ilk teoriyi sundu (183). 1949'da beyin tümörlerini sınıflandırmak için tamamen farklı bir kavram James Watson ile Kernohan ve arkadaşları tarafından sunuldu. Beyin tümörlerinin karmaşık hale gelmiş sayısını önemli ölçüde azalttılar ve ilk kez tümör derecelendirmesi kavramını başlattılar (184, 185). WHO tabanlı beyin tümörleri sınıflandırması ilk olarak Zülch ve meslektaşları tarafından 1979'da yayınlandı (186, 187). Bu sınıflandırma sistemi temel olarak Cushing ve Bailey terminolojisini kullanıyordu ve bunları Kernohan'ın derecelendirmesi kavramıyla birleştiriyordu. 1988'de, önümüzdeki yıllarda belli bir popülerliğe ulaşacak olan St Anne-Mayo sınıflandırma şeması olarak bilinen Catherine Daumas-Duport ve Bernd Scheithauer tarafından alternatif bir beyin tümörü derecelendirme sistemi yayınlandı (188). WHO sınıflamasının ikinci baskısı 1993'de (189), üçüncü baskısı 2000'de (190) ve dördüncü baskısı 2007'de yayımlandı (128, 191).

O zamandan beri beyin tümörleri üzerinde çok sayıda moleküler sonuç ortaya çıkmış ve bu tür lezyonların anlaşılmasına ilişkin mevcut kavramın bazı temellerini sorgulanmıştır. “WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflaması” (128) tanımlanmasının öncesindeki çeşitli öngörüşmelerde özellikle halen kullanılmakta olan eski Zulch konseptine yönelik tartışmalar bulunuyordu.

Bununla birlikte, en önemli tartışma moleküler patolojinin WHO sınıflamasına entegrasyonu konusundaydı. Ortaya çıkmış 3 grup soru şeması vardı:

- (1) Eğer moleküler test mümkün değilse,
- (2) Histoloji ve genetik uyumlu değilse (örn: 1p/19q kodelesyonu ile diffüz astrositom)
- (3) Spesifik testler tanımlanacaksa (örn. 1p/19q analizi için FISH) ne karar verileceği konuları konusunda mutabakata varılması gerekiyordu.

Hematopatolojide daha başarılı bir uygulama olması nedeniyle (192), David Louis, histolojiyi moleküler patoloji ile birleştirmek için beyin tümörü sınıflandırmasında katmanlı bir tanı konseptinin dahil edilmesini önerdi (193). Bu kavram, Haarlem konsensüs toplantısının uzmanları tarafından onaylanmış (194) ve daha sonra “WHO 2017 Beyin Tümörleri Sınıflanması”nın revize edilmiş dördüncü haline uygulanmıştır.

Tabakalı tanı konseptinin basamakları;

Katman 1: Entegre Tanı

Katman 2: Histolojik Tanı

Katman 3: WHO Grade

Katman 4: Moleküler Özellik bölümlerinden oluşmaktadır.

Tabakalandırılmış saf tanı konsepti temel olarak alt katmanlar uygun olduğunda en üst katmanı son entegre tanı için kullanır. Katman 2 histolojik sınıflamayı (Astrositom/ oligodendrogliom/ GBM); katman 3 derecelendirmeyi (WHO derece II / III/ IV) ve katman 4 moleküler özelliklerini (IDH-mut, 1p / 19q kodel) kapsar.

Tabakalandırılmış Tanı konseptinde, sorumlu nöropatoloğun uygun moleküler belirteç olmadığı durumlarda entegre tanı şeması için gerekli koşulların olmadığını belirtmek kaydıyla Tabaka 2 ve 3 bilgilerle tanılandırma yapmasına izin verilmiştir.

Tabakalı tanı konseptine göre;

“Oligodendroglioma WHO Grade 2 IDH mut 1p/19q kodel”

“Glioblastome Multiforme WHO Grade 4 IDH-wt” “WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflanması” sonrası tanımlamalara örnek olarak verilebilir.

Bir sonraki adım olarak, bazı genel kurallar tanımlandı. İlk kural “moleküler tanı, histolojik tanıyı yener” prensibidir. Örneğin; Katman 2’de histolojik olarak “astrositik tümör” olarak saptanmış, katman 4 olarak IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonu saptanmış tümör adlandırılmak istendiğinde, katman 1 kısmı “Oligodendrogliom” olarak adlandırılır.

İkinci olarak da NOS terimi “not otherwise specified (başka biçimde tanımlanamayan)”;

- 1) DNA materyali bozulmuş ve çalışamayacak durumda olan materyaller
- 2) Bölge nöropatoloji laboratuvarında gerekli analizler (1p/19q kodelesyonu analizi için FISH bulunmayan vb.) yapılamadığı durumlarda
- 3) Spesifik moleküler değişikliklerin spesifik antiteler için gösterilemediği durumlarda (C19MC - negatif multitarakalı rozetlerle seyreden embriyonel tümörler “ETMRNOS”) kullanılır.

Bununla birlikte, NOS terimi tabakalandırılmış tanı konseptinin saf konsept olma özelliğine zarar vermekte ve anlamını kısıtlamaktadır. WHO 2016 kılavuzunun yayınlanmasının ardından takip eden yıllarda, NOS teriminin yazarların beklediği sıklıkta kullanılıp kullanılmayacağı merak edilmektedir (191).

Moleküler belirteçlerin WHO tümör sınıflamasına dahil edilmesine karşı temel argüman, gelişmemiş ülkelerde bile, geniş anlamda böyle ileri ve pahalı tetkiklerin bulunabilirliği sorusu olmuştur. Buna karşın, lenfoma ve lösemi WHO sınıflamaları, WHO tanımlı moleküler belirteçlerin, yaygın olarak kabul gören tümör belirteçlerinin tanımlamalara uygulanması ihtimalinin olabilirliğini zaten göstermiştir (192).

WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflaması’nın gözden geçirilmiş dördüncü baskısının tartışılması sonunda moleküler test için bazı standartlar ve kurallar onaylanmıştır. Birincisi, moleküler testler için herhangi bir spesifik test tanımlamamıştır. Örneğin, FISH, LOH işaretleyici, arrayCGH veya diğer yerel olarak mevcut teknolojiler aracılığıyla 1p/19q analiz yapmaya uygun bulunmuştur (191).

İkinci olarak; ağırlıklı olarak maddi açıdan DNA tabanlı tetkiklerden kaçınılması ve moleküler veya ekspresif antikorlara erişilebildiğinde, moleküler belirteçleri bu şekilde tanımlamaya çalışılacaktır. Bu yaklaşımla WHO 2016 tabanlı beyin tümörü sınıflandırması için DNA bazlı moleküler analizlerin sayısı oldukça düşüktür (191).

Diffüz İnfiltratif Gliomlar

Bu beyin tümörleri grubu, diffüz infiltratif astrositomlar, oligodendrogliomlar ve glioblastomlardan oluşur. Yeni bir antite olarak, H3 K27M mutasyonu ile diffüz orta hat gliomaları da bu gruba eklenmiştir. 2007 WHO sınıflaması sonrası bu tümörlerle ilgili önemli moleküler özelliklerin bulunması, bu tümörlerin genetik temelli anlayışını kuvvetlendirmiştir. Özellikle diffüz infiltratif astrositomlar, oligodendrogliomlar ve glioblastomaların küçük bir bölümünde yüksek frekanslarda IDH1 ve IDH2 mutasyonlarının tanınması bu tür tümörlerin konseptlerini önemli derecede etkilemiştir (171, 195). Bu nedenle bu tümörlerin WHO sınıflanmasında güncel olarak tanımlanmasına yol açmıştır.

Son yıllarda özellikle Kanser Genom Atlası (The Cancer Genom Atlas, TCGA) verileriyle (43, 177), supratentoriyal diffüz infiltratif gliomların genetik ve prognostik olarak en az üç temel gruba ayrılabilceği ortaya çıkmıştır:

- 1) IDH mutasyonu olan gliomlar (IDH-mut) ve Oligodendrogliomların histolojik özellikleri gösteren tümörler,
- 2) Astrositik fenotipi görülen ama 1p/19q kodelesyonu içermeyen, IDH-mut gliomlar
- 3) Genellikle tipik glioblastomaları (GBM) kapsayan IDH vahşi tipli (IDH-wt) gliomlar olarak sınıflandırılmıştır (191).

Oligodendrogliomlar

Oligodendrogliom WHO Grade II, IDH-mut ve 1p/19q-codel

Oligodendrogliom WHO Grade II, NOS

Anaplastik Oligodendrogliom WHO Grade III, IDH-mut ve 1p/19q-codel

Anaplastik Oligodendrogliom WHO Grade III, NOS

Oligoastrositom WHO Grade II, NOS

Anaplastik Oligoastrositom WHO Grade III, NOS

“WHO 2016 Beyin Tümörlerinin Sınıflaması”na göre, oligodendrogliomlar, genetik olarak, IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu ile diffüz infiltratif gliomlar olarak tanımlanır. Genellikle IDH-mut ve 1p/19q-codel profili oluşturulmuş olması nedeniyle, oligodendrogliom adı verilen histolojiye göre, WHO 2007 sınıflamasından gelen tümörlerle güçlü bir biçimde örtüşürken, astrositom benzeri

fenotipi olan tümörleri de kapsayabilmektedir. Oligodendrogliomlar için, tümör mutasyona uğramış IDH1, R132H proteini ifade etmemesi durumunda, IDH1 ve IDH2 genlerinin sıralanmasıyla IDH durumunun saptanması gereklidir.

WHO 2016 sınıflaması, tümörler oligodendrogliom IDH-mut ve 1p/19q-kodel veya astrositom IDH-mut olarak kabul edildiğinden, tanı olarak oligoastrositomun verilmesinden kaçınmayı kuvvetle önermiştir. Aslında, hem astrositik hem de oligodendrogliyal bileşeni bulunduran tümörlerin, yalnızca IDH ve/veya 1p/19q kodelesyonu durumunun belirlenememesi durumunda “oligoastrositom NOS” tanısına izin verilir. WHO 2016 ekspertlerinin bildirisine göre; 1p/19q kodelesyonu ile seyreden oligodendrogliyal histopatoloji ile birlikte ATRX ekspresyon kaybı ve güçlü P53 mutasyonlarının görülmesi yani, gerçek “oligoastrositomlar” oldukça azdır (196-199).

Genetik olarak oligodendrogliomlar, tüm tümör hücrelerinde IDH ve TERT mutasyonlarını taşır ve 1p/19q kodelesyonları gösterir. TERT mutasyonları, oligodendrogliomlar ve çoğu glioblastomada yüksek oranlarda bulunur, ancak difüz infiltratif astrositomlarda görülmez (200).

Bununla birlikte, WHO 2016 uzmanları, bu genetik tanımlamanın şu an yetersiz olduğuna dair kanıtlar nedeniyle, oligodendrogliomları IDH-mut ve TERT-mut durumunun birlikte varlığı ile alternatif olarak tanımlamayı reddetmiştir. Aynı zamanda IDH-mut 1p/19q kodelesyonuna sahip difüz gliomlu hastaların, IDH-mut TERT-mut durumuna sahip hastalarla benzer bir prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (201).

Oligodendrogliomların yaklaşık %60'ı CIC, %20 FUBP1 ve %20 Notch1/2 mutasyonları taşımaktadır (202, 203). Bu mutasyonlar da genler üzerindeki farklı tümör lokasyonlarında ortaya çıkmaktadır. Bunların arasında en azından CIC mutasyonları oligodendrogliomalı hastalarda kötü prognozla ilişkili olabilir (204).

Oligodendrogliomlarla ilgili çözülmemiş bir sorun da, derecelendirmelerinin prognostik önemidir. IDH-mut çeşitlerinin saptanmasından sonra, üç retrospektif çalışmada, WHO Grade II oligodendrogliomalı hastalar ile WHO grade III anaplastik oligodendrogliomlu hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (151, 205).

Bu düşüncüyü destekleyen TCGA (Kanser Genom Atlası) verileri doğrultusunda, sadece anaplastik oligodendrogliomlarda görülen genetik belirteç saptanmamış ve böylece histolojiyle yönlendirilen derecelendirmeyi de sorgulamıştır. Bununla birlikte, muhtemel çalışmaların eksikliği nedeniyle, bu dereceleme konusu yalnızca mevcut “WHO Beyin Tümörleri Sınıflaması”nda sınıf II ve III oligodendrogliomların birleştirilebileceği belirtilmiş ancak detaylı analizler sonrasına bırakılıp uygulanmamıştır (151, 205).

Diffüz İnfiltratif Astrositomlar

Diffüz Astrositom WHO Grade II, IDH-mut
Gemiositik Astrositom WHO Grade II, IDH-mut
Diffüz Astrositom WHO Grade II, IDH-wt
Diffüz Astrositom WHO Grade II, NOS
Anaplastik Astrositom WHO Grade III, IDH-mut
Anaplastik Astrositom WHO Grade III, IDH-wt
Anaplastik Astrositom WHO Grade III, NOS

Diffüz infiltratif astrositomlar genetik olarak IDH mutasyonlarının varlığı (çoğu durumda) veya yokluğu ile tanımlanır. Bununla birlikte, oligodendrogliomlarla karşılaştırıldığında, teşhis için hala bir astrositik fenotip gerekmektedir. Oligodendrogliomlara benzer şekilde IDH1, R132H immünohistokimyasal olarak negatifse IDH1 ve IDH2 sekanslaması yapılmalıdır. NOS tanımına yalnızca IDH durumunun belirlenmesinin mümkün olmadığı durumlarda kabul görebilir (191).

Oligodendrogliomlarla karşılaştırıldığında, diffüz infiltratif astrositomların önemli bir kısmı IDH mutasyon taşımaz. WHO grade III IDH-wt anaplastik astrositomların büyük çoğunluğu GBM 'nin genetik profilini göstermektedir ve hastaların prognozu GBM IDH-mutasyonlu olanlardan daha kötüdür (206). Diffüz astrositom WHO Grade II, IDH-wt'nin biyolojik özellikleri halen belirsizliğini korumaktadır. Astrositom WHO grade II, IDH-mut ve astrositom WHO grade II, IDH-wt olan hastalar arasında muhtemelen prognostik bir fark yoktur (206).

WHO 2007 sınıflamasında diffüz grade II astrositomlar fibriler, protoplazmik ve gemistositik alt tiplerde sınıflandırılırken, WHO 2016 sınıflamasında fibriler ve protoplazmik astrositomlar birleştirilmiş ve tartışmalar sonrası bu iki alt tipin temel

olarak “diffüz astrositomlar” olduğu belirtilmiştir. Genetik olarak, diffüz infiltratif astrositom IDH-mut, tüm çeşitlerinde görülen TP53 mutasyonlarının yanı sıra ATRX mutasyonları da büyük bir bölümünde görülmektedir (43, 177).

WHO grade II veya III astrositomlarında, TCGA sonuçlarını analiz ederek herhangi birinde farklı hiçbir genetik belirteç bulunamamıştır. İlginç olarak WHO grade II, IDH-mut astrositomlar ve WHO grade III, IDH-mut anaplastik astrositomlu hastalar arasında yaş farkı bulunamamıştır. Bu çalışmaların yalnızca retrospektif olarak incelenen hastalara dayanıyor olması ve birçok çalışmanın IDH sınıflaması sonrası astrositom derecelenmesini kullanmasının da etkisinin olabileceği düşünülerek, WHO, geleneksel, histolojik tabanlı sınıflandırma kavramının çıkarılmasının uygun olmayacağını belirtmiştir (3, 207).

İspanya Medikal Onkoloji Topluluğu’na göre, ATRX ve R132H-mutant IDH1 (tüm IDH mutasyonlarının yaklaşık %90’ını içeren) için immünokimyasal testi, ardından 1p/19q kodelesyon testive sonrasında IDH negatif olan tümörler için IDH1 sekans analizini içeren adım adım bir teşhis algoritması önerilir. Bu yaklaşımla, glial tümörler 3 ana başlıkta toplanır: IDH-mutant astrositom, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonu olan oligodendrogliom ve glioblastom ile benzer genetik değişiklikler içeren kötü prognozlu IDH-wt gliomlar (120, 208, 209).

Yakın zamandaki çalışmalar, WHO sınıflamasının WHO grade II ve WHO grade III gliomları ile benzer genel sağkalımı göstererek prognostik değerini sorgulamıştır. “WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflaması”, diffüz gliomların geleneksel histolojik derecelendirmesini korumayı önermektedir. Gelecekteki çalışmalarda, derecelendirmenin moleküler analizlerle değiştirilmesinin gerekip gerekmediği açıklığa kavuşturulmalıdır (120, 151, 208)

2.9. Cerrahi Sonrası Adjuvan Tedavi Planlaması

Düşük dereceli gliomlu hastalarda tek başına tedavi küratif değildir ve hastalarda ek tedavi (radyasyon ve/veya kemoterapi) gerekli olmaktadır.

Ameliyat sonrası hemen ek tedavi gereken hastaları seçerken göz önünde bulundurulması gereken faktörler 40 yaş üstü olmak ve kötü prognoza yol açan büyük preoperatif tümör boyutu (≥ 4 cm), inkomplet rezeksiyon, astrositer histoloji ve 1p/19 q kodelesyonunun olmaması gibi faktörler sayılabilir (66, 210). Bireysel

risk faktörlerinin göreceli olmasına rağmen (40 yaş sınır değeri gibi), biyolojik bir sürekliliğin var olduğunun bilinmesi önemlidir. Düşük veya yüksek riskli olarak belirlenmiş belli bir tanım yoktur ve riskler çalışmalar arasında da oldukça çeşitli olarak tanımlanmaktadır (120).

Postoperatif adjuvant terapi verilmeyen hastalarda (211), genel sağkalım oranı (OS) 2 ve 5 yıllık takiplerde sırasıyla %99 ve %93 olarak saptanmıştır. Hastaların sadece %48'inin 5 yıllık takiplerde progresyon göstermediği gözlenmiştir. Progresyonsuz sağkalım (PFS) için daha kötü prognozla ilişkili faktörler, preoperatif büyük tümör boyutu (≥ 4 cm), astrositoma veya oligoastrositoma histolojisi ve MR'da > 1 cm rezidüel tümör gözlenmesi olarak tespit edilmiştir. Üç olumsuz prognostik faktörün de olduğu hastalarda, 2 ve 5 yıllık PFS oranları sırasıyla %60 ve %13 idi. Üç olumlu prognostik faktörü olan hastalarda ise (< 1 cm rezidüel tümör, tümör çapı < 4 cm ve oligodendroglioma histolojik tip), 2 ve 5 yıllık PFS oranları sırasıyla %100 ve %70 idi. Prognostik faktörlerin karışık olarak gözlemlendiği hastalarda ise bu 2 gruba göre ortalama sağkalım ilişkili sonuçlar elde edilmiştir (120, 211).

Bu nedenle, özellikle yapılan moleküler çalışmalarda IDH mutasyonu mevcut ve tümör 1p/19q kodelesyonu içeriyorsa, genç yaş grubundaki (< 40 yaş) bir hastaysa ve tümöre geniş rezeksiyon uygulanmış ise ilk ameliyatı takiben “bekle ve gör” yaklaşımı uygulanabilir (Level II-B). Bu tümörler 1p/19q kodelesyonu içermeyen düşük dereceli tümörlere göre daha düşük yıllık büyüme oranına sahiptir (212).

Tüm bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda, düşük dereceli glial tümörlü hastalarda erken veya geç dönem postoperatif tedavi kararı şu şekilde alınabilir (12, 213-219):

- Uygun moleküler özelliklere sahip (IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu), total tümör rezeksiyonu yapılmış olan genç hastalar (< 40 yaş) için ameliyattan sonra ilk olarak gözlemi önerilebilir. Bu hastaların eninde sonunda nüks edeceği ve progresyon sırasında ek tedavi gerektireceği beklenmektedir (Level II-B).
- Rezidüel tümörü olan ve bir veya daha fazla olumsuz moleküler özelliğe sahip daha yaşlı hastalar için erken dönem postoperatif tedavi önerilmektedir (Level I).

- Bu kategorilerden herhangi birine girmeyen hastalar, daha fazla risk faktörü barındırması nedeniyle erken dönemde daha kapsamlı postoperatif tedaviye ihtiyaç duyar (Level III) (120).

2.10. Gliomlarda Radyoterapi

Radyoterapi, düşük dereceli gliomlar için tartışmalı olsa da tedavi yönetimin bir parçasını oluşturur. Radyoterapi üzerine 2 büyük tartışma alanı mevcuttur. Bunlardan ilki, radyoterapi tedavisinin en uygun zamanı yani “ameliyattan hemen sonra mı yoksa klinik veya radyolojik progresyondan sonra mı verilmelidir ?” sorusudur. Diğer doz ve tavsiye edilen tedavi planı üzerinedir. Bu konularda mutabakat sağlanamamıştır (120).

Düşük derece gliomlu hastalarda biyopsi veya ilk rezeksiyon sonrası (220) radyoterapi (6 haftada 54 Gy) uygulanan (inkomplet rezeksiyon uygulanan WHO Grade II ya da pilositik astrositom) ya da progresyon gelişene kadar tedavi uygulanmayan hastaların randomize edildiği bir çalışmada en az 8 yıllık ortalama takip süresi sonrası, erken radyoterapi, progresyonsuz sağkalımda iyileşme gösterirken (5.3 yıl ve 3.4 yıl $p= 0.0001$), genel sağkalım oranlarında anlamlı fark gözlenmiştir (7.4 yıl ve 7.2 yıl, $p= 0.872$). Erken radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda nöbet kontrolü daha kolay sağlanmıştır. Yaşam kalitesi analiz edilmediğinden, progresyona kadar geçen sürenin klinik bozulma süresini de yansıtmadığı tam bilinmemektedir. Bu çalışmanın temel zayıf noktası, grade II ve grade I gliomların aynı gruplara dahil edilmesidir, alt grup analizlerinin de olmaması bu çalışmanın Level III çalışma olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır. Karim ve ark. (Level I) yaptıkları, radyoterapinin düşük dereceli gliomlu hastaların sonuçlarına yönelik bir ara analizde de çok benzer sonuçlar elde edilmiştir (221).

Postoperatif düşük dereceli gliomaların tedavisinde, düşük dozda ışınlamanın etkisinin, yüksek doz tedavilere (45-50.4’e karşılık, 59.4-64.8 Gy) eşdeğer olduğu ve ayrıca tedavi toksisitesini azalttığı tespit edilmiştir (Level I). Supratentorial WHO grade II gliomların randomize edildiği Kuzey Amerika çalışmasında, 203 hastanın tedavisi için düşük radyasyon dozu (50.4 Gy) ve yüksek radyasyon dozu (64.8 Gy) karşılaştırılmıştır. Genel sağkalım, düşük dozlarla tedavi edilen hastalarda daha yüksek olmasına rağmen, sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi [2 ve 5 yıllık

genel sağkalım oranları düşük doz tedavi ile %94 ve %75 iken, yüksek dozda %85 ve %64 olarak saptandı ($p = 0.48$)]. Buna karşılık, yüksek dozlarla tedavi edilen hastalar daha yüksek düzeyde radyonekroz oranları gözlenmiştir (%5 ve %2.5) (222).

Düşük dereceli gliomlu 379 hastanın randomize edildiği bir çalışmada, 33 fraksiyonda 59.4 Gy veya 25 fraksiyonda 45 Gy dozlarında radyoterapiler 2 ayrı gruba uygulanmıştır. Ortalama 74 aylık takip süresi sonrasında, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık, yüksek dozlarla tedavi edilen hastalar önemli ölçüde daha fazla düzeyde toksisite göstermiştir (223).

Radyasyonun yan etkilerine bakacak olursak; yaygın akut toksisiteler arasında yorgunluk, saç dökülmesi ve bazı durumlarda artmış serebral ödem bulunur. Progresif nörokognitif bozukluk, hem hastalığın hem de tedavinin bir sonucu olarak karşımıza çıkar. Radyoterapinin yanı sıra, tümörün kendisi, kortikosteroidler ve antiepileptikler de nöroognitif bozukluğa katkıda bulunabilir.

Radyoterapinin düşük dereceli gliomanın yönetimindeki rolü açıktır. Rezeksiyon genişliğinden bağımsız olarak progresyonsuz sağkalımı artırmak için, erişkinlerde yeni tanı almış düşük dereceli gliomanın yönetiminde radyasyon tedavisi önerilmektedir (Level I).

Yetişkinlerde yeni tanı almış düşük dereceli gliomların tedavi yönetiminde radyoterapinin, rezeksiyon genişliğinden bağımsız olarak kognitif fonksiyonun korunmasında, gözleme eşdeğer bir alternatif olarak önerilmektedir (Level II).

Radyoterapi, bilinen epilepsisi olan ve düşük dereceli gliom nedeniyle subtotal rezeksiyon uygulanan hastalarda nöbet kontrolü sağlamada etkili olabilir (Level III) (120).

Radyoterapi yapılırken, optik sinirler, optik kiazma, retina, lens, beyin sapı, hipofiz, kohlea ve hipokampus dahil olmak üzere yüksek radyoterapi ile ilişkili toksisite riskindeki organlar belirlenmelidir. Odaklanmış radyoterapinin modern teknikleri - örneğin, yeni tanı almış gliomlu hastalarda yoğunluk modülasyonlu veya görüntü kılavuzlu radyoterapi- ve rekürrens durumlarında stereotaktik radyoterapi, çevreleyen dokuyu daha iyi korumak için, radyoterapinin hedeflenen uygulanmasını iyileştirebilir. Özellikle çocuklarda ve derin yerleşimli tümörleri olan erişkinlerde, interstisyel brakiterapi ve proton veya ağır iyon radyoterapisi, konvansiyonel

radıyoterapiye alternatif olabilirler. Standart tekniklerle yeni yaklaşımları karşılaştıran randomize veriler mevcut değildir (143, 224, 225).

2.11. Gliomlarda Kemoterapi

Radyoterapiyi (RT) takiben adjuvan kemoterapinin kullanımını destekleyen “Level I” kanıtlar mevcuttur. Supratentoryel düşük dereceli gliomu olan, subtotal rezeksiyon veya biyopsi yapılan 18-39 yaş arasındaki hastalarda veya rezeksiyon genişliğine bakılmaksızın 40 yaş üstü hastalarda, RT (30 Fraksiyonda 54 Gy) sonrası 6 kür PCV (prokarbazin, lomustin ve vinkristin) kemoterapisi alanlar, sadece RT (30 Fraksiyonda 54 Gy) alan grupla karşılaştırıldığında (226, 227), IDH1 R132H mutasyonu, sadece RT ile tedavi edilen hastaların %61’inde (35/57); PCV ve RT ile tedavi edilenlerin %64’ünde (36/56) mevcut olarak saptanmış ve IDH1 R132H mutasyonları olan hastaların, tedaviden bağımsız olarak mutasyona sahip olmayanlara göre genel sağkalım süresinin anlamlı derecede uzun olduğu gözlenmiştir ($p= 0.02$). Hasta popülasyonu, %26 diffüz astrositom, %42 oligodendrogliom ve %32 oligoastrositomdan oluşmuştur (226, 227). RTOG 9802 çalışmasının moleküler analiz sonuçları incelendiğinde hasta gruplarının küçüklüğü ve eksik veriler göze çarpmaktadır. IDH R132H mutasyonuna sahip olmayanlarda ortalama genel sağkalım, 5.1 yıl iken, mutasyona sahip hastalarda bu süre 13.1 yıldır. IDH1 R132H mutasyonları olan hastalar arasında, radyoterapi ve kemoterapi alan hastalar, tek başına radyoterapi alanlara göre daha uzun genel sağkalım süresine sahip olduğu gözlenmiştir ($p= 0.02$). IDH1 R132H mutasyonu olmayan hastalar arasındaki alt grup analizinde, tedavi ilişkisini belirlemek için, örneklemin küçük olması nedeniyle sonuca ulaşılamadı. Ayrıca, anaplastik gliomlu hastalarda benzer randomize çalışmaların (yani, RT donrası adjuvan PCV alan veya almayan hastalar) sonuçlarında, PCV’nin büyük ölçüde 1p/19q kodelesyonlu oligodendrogliom tümörlerde ve muhtemelen diğer tümörlerde (örneğin; 1p/19q kodelesyonu olmayıp MGMT metilasyonu içerenler veya IDH1 mutasyonlu tümörler) sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (228, 229).

Araştırmanın birincil hedefi genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasıydı. 5,9 yıllık ortalama takip süresi sonrası, RT ve birlikte kemoterapi uygulanan grupta daha uzun sağkalım yönünde bir eğilim vardı. Aynı çalışmanın 11.9 yıllık ortalama takip

süresiyle yapılan bir güncellemesinde, RT sonrası, PCV kemoterapisi uygulanan hastaların, tek başına RT alanlara göre genel sağkalım süresinin anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (Ortalama genel sağkalım 13.3'e karşılık 7.8 yıl; $p= 0.003$) (227). PCV alan hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım da artmıştı (10.4'e karşılık 4.0 yıl; $p= 0.001$). 3 ve 4. derecede hematolojik toksisite insidansı, RT ve PCV birlikte alan grupta sırasıyla %51 ve %15 iken, tek başına RT alanlarda %8 ve %3 olarak gözlenmiştir. Tedaviye bağlı ölüm ve sekonder lösemi vakasına rastlanmamıştır (226). Tümörlerin histolojik çeşidine göre genel sağkalım analizinde, tüm histolojik tanılarda radyoterapi ve kemoterapinin, tek başına radyoterapi üzerindeki üstünlüğü gözlemlendi. Ancak, oligodendrogliom ve oligoastrocitomlu hastalarda bu etki astrocitomlara göre daha belirgindi (227). Fakat, her bir alt gruptaki az sayıdaki hasta kesin sonuç çıkarımına engel olmaktadır.

Yüksek riskli kabul edilen, 40 yaş ve üzeri, astrositer histoloji, bihemisferik tümör ve tümör büyüklüğünün 6 cm üzeri olması ve preoperatif Karnofsky skorunun 80'in altında olması gibi özellikli düşük dereceli glial tümörlerde RT (30 Fraksiyon 54 Gy) sonrası temozolamide (TMZ) etkinliği de araştırılmış; 3 yıllık PFS %59.2 ve ortalama PFS 4.5 yıl olarak saptanmıştır (230). 3 yıllık genel sağkalım oranı (OS) oranı %73 ve bu oran tarihsel kontrol OS oranından %54 daha fazla olarak gözlemlendi. Yan etkilerin çoğunluğu (231) 3 ve 4. derece yan etkiler görüldü. Mevcut takip süresi içerisinde bildirilen hiçbir radyasyon nekrozu veya ikinci malignite vakası gözlemlenmedi. Bir hastada, muhtemelen TMZ veya steroidlerle ilişkili derece 5 enfeksiyon (herpes ensefalit) görüldü.

Grade 2 ve 3 glial tümörlerde temozolomidin PCV'nin yerini alıp alamayacağı konusu henüz tam aydınlatılamamıştır. Anaplastik tümörlü hastalar arasında, hem reçete etmenin hem de alımının şüphesiz daha kolay ve daha az toksik olması nedeniyle uygulanmaya başlanmıştır. 1p/19q kodelesyonu olmayan anaplastik gliomlu hastaların CATNON çalışmasının ara analizi, 12 kür adjuvan temozolomidin, sadece radyasyon alan hastalara göre sağkalımı artırdığı saptanmıştır (232). Bununla birlikte, temozolomid düşük dereceli gliomlarda PCV kadar etkili olmayabilir. Örneğin, RTOG 0424'teki erken sonuçlarda ortalama PFS 4,5 yıl ve 3 yıllık PFS oranı %59 olarak bulunmuştur. Temozolomid ile elde edilen sonuçlar, RTOG 9802'den PCV tedavisi ile yapılanlara göre daha düşük görünürken (PFS 10.4

yıl ve 3 yıllık PFS oranı %75-80'dir); çapraz karşılaştırma giriş kriterlerindeki ve çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar nedeniyle zorluklar oluşturmaktadır (231, 232).

Uygun klinik ve moleküler faktörleri olan hastalar için tercih edilebilecek seçeneklerden biri de tedaviye kemoterapi ile başlayıp, RT kararını bir süre ertelemek olabilir. Bu tür bir yaklaşımın makul görünmesinin nedeni, mümkün olduğunca uzun süre radyasyonun potansiyel kısa ve uzun süreli toksisitelerini önleyip, olabildiğince ertelemek üzerinedir.

Radyoterapi öncesi PCV yanıt oranı ve toksisitesi incelendiğinde, postoperatif rezidü kitleli oligodendrogliom ve oligoastrositomlarda, PCV tedavisi yanıtları incelendiğinde, yanıt yani kitle progresyonunun önlenmesi %29 iken, tümör regresyonunun gözlenme oranı %52 olarak saptanmıştır. Bu hastalarda RT, PCV tamamlandıktan 10 hafta sonra veya PCV tedavisi sırasında progresyona dair kanıt tespit edildiğinde başlanmaktadır (233).

Miyelosupresyon, kemoterapiye bağlı olarak daha baskın görülen toksisiteydi: Hastaların %75'inde derece 3-4 lökopeni ve %64'ünde grade-3 trombositopeni kaydedildi. Nörolojik toksisite çoğunlukla orta derecede olmakla birlikte, periferik nöropati ile ilişkili uyuşukluk ve duyuşal değişikliklerden oluşuyordu. Bu analiz sırasında 28 hastanın 3'ü (%11) ölmüş ve kalan 25 hayatta kalan hastada takip süresi 3.24 yıl ile 7.38 yıl arasında olup, ortalama süre 4.83 yıl idi. Katılımcıların 7'sinde (%25) progresyon kaydedilmiştir. Kaplan Meier testi sonuçlarına göre 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım yüzdesi sırasıyla 100, 96 ve %89 idi. 1p/19q kodelesyonu, saf oligodendroglioma ($p=0.009$) olan hastalar ile sınırlı gibi görünmektedir ve PCV'ye yanıtla ilişkili değildir. Bunun örneklemin küçük olmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (233).

Düşük dereceli gliomanın tek tedavi modalitesi ile ilgili standart radyoterapi (50.4 Gy, 6 hafta tedavi) ile primer temozolomid (21 gün, günde 1 kez, 12 kür tedavi) kemoterapisi karşılaştırıldığında, WHO Grade II glial tümörü (astrositom, oligoastrositom ve oligodendrogliom) olan en az bir yüksek risk (>40 yaş, progresif hastalık, > 5 cm tümör boyutu, orta hattı geçen tümörler ve nörolojik semptomu olan hastalar) bulunduran hastaları randomize eden bir faz III çalışmasında (234), 48 aylık takiplerde, iki grup arasında progresyonsuz sağkalım sürelerinde anlamlı farklılık

saptanmadı. Glial tümör moleküler analizlerinde 1p/19q kodelesyonu bulunduran/bulundurmayan IDH mutant gliomlar ve IDH-wt gliomlar önemli ölçüde farklı prognoz göstermiştir (234-241).

- IDH-mutant, 1p/19 kodelesyonu bulundurmayan tümörleri olan hasta alt grubunda, radyoterapi alan gruptaki hastalarda progresyonsuz sağkalım, primer temozolamid alan gruba göre daha uzun olarak saptandı (Level II-B).
- Aksine, 1p/19q kodelesyonu bulunduran ve IDH-wt tümörleri olan hastalar için progresyonsuz sağkalım oranlarında, radyoterapi ve temozolomid etkinlikleri arasında fark tespit edilmemiştir (Level II-B).
- Genel sağkalım analizleri ve gelecekteki bireyselleştirilmiş tedavi seçenekleri için farklı moleküler alt tiplerin tam öngörücü etkilerinin değerlendirilmesi için daha fazla veri gerekmektedir (120).

Düşük dereceli gliomlarda, cerrahi rezeksiyon sonrası rezidü tümörü olan hastalara adjuvan temozolomid kullanımında (postoperatif ilk 1 yıl veya hastalık progresyonuna kadar ayda bir temozolomid uygulandı), 7.5 yıl ortalama takip süresinde ortalama progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri sırasıyla 4.2 yıl ve 9.7 yıl olarak saptandı. 1p/19q kodelesyonu olan hastalarda, tedavi sırasında %0 oranında progresyon gözlemlendi. 1p/19q kodelesyonu olan hastalar, adjuvan radyoterapinin uygulanmaması için potansiyel adaylardır, ancak kemoterapinin, kombine tedavi ile doğrudan karşılaştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (211, 242).

Ancak, adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan 1p/19q kodelesyonu olan tümörlerdeki 4-5 yıllık ortalama progresyonsuz sağkalımın bile (231, 242), RTOG 9802 çalışmasında radyoterapi ile birlikte PCV uygulanması ile elde edilen yaklaşık 10 yıllık progresyonsuz sağkalımın çok altında olduğunu unutmamak önemlidir (227). Bu nedenle, postoperatif tedavinin gerekli olduğu 1p/19q kodelesyonu içeren oligodendrogliomlu hastalarda radyoterapiyi geciktirerek, postoperatif kemoterapi düşünülebilir, ancak bu yaklaşım için uzun dönem sonuç verileri, sadece radyoterapi uygulanan veya erken dönemde kombine tedavi uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında veriler oldukça kısıtlıdır (Level II) (120).

IDH mutasyonu bulundurmayan düşük dereceli gliomlar tüm düşük dereceli gliomların nispeten küçük bir kısmını oluştururlar ve IDH mutant tümörlere kıyasla

anlamli olarak daha kötü prognoza sahiptirler (153, 243-247). IDH-wt düşük dereceli gliomlu hastalarda tedaviye rehberlik edecek randomize çalışma yoktur ve bu tümörler, RTOG 9802 çalışması da dahil olmak üzere, düşük dereceli gliomanın tarihsel çalışmalarında yeterince anlamlı sonuç çıkaracak sayıda hasta ile çalışılmamıştır (228, 229). Bu tümörlerin bazıları glioblastomaya moleküler benzerlik taşırlar (örneğin; TERT mutasyonları, kromozom 10'un heterozigot kaybı). Bu gibi durumlarda, rezeksiyon genişliği veya diğer prognostik faktörlere bakılmaksızın, hastaların radyoterapi ve kemoterapi ile postoperatif hemen tedavi edilmesi önerilmektedir. IDH-wt gliomların, RT ve hemen akabinde PCV ile birlikte mi yoksa TMZ içeren kemoradyoterapi şeması sonrasında takip eden TMZ uygulaması ile mi tedavi edilmesi gerektiği ucu açık bir sorudur. Stupp rejiminde (248), glioblastomda olduğu gibi aynı rejimin kullanılması IDH-wt astrositomunun glioblastoma multiforme (GBM) ile aynı biyolojiye sahip olması ve doğal öykünün primer GBM'ye çok benzemesi nedeniyle (Level III) (120).

Kılavuz Kaynaklar Doğrultusunda Özetleme Yapılacak Olursa

Tanı ve sınıflandırma

- “WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflaması”na uygun şekilde histolojik değerlendirme ve moleküler belirteçlerin uygun olarak belirlenmesi: IDH mutasyon ve 1p/19q kodelesyonu
- MR, beyin tümörlerinin görüntülemesi için tercih edilen bir tanı yöntemidir.
(Level III) (Öneri Düzeyi: A)

Düşük Dereceli Tümörlerde Cerrahi

- Mümkün olduğunca daha büyük çapta rezeksiyon yapılmalıdır.
(Level II) (Öneri Düzeyi: A)
- Biyopsi, tanının gerekli olduğu, derin lezyonlarda (beyin sapı dahil), yaygın ve / veya multisentrik tümörlerde veya açık rezeksiyon için diğer kontrendikasyon durumlarında endikedir.
- Biyopsi stereotaktik veya açık olabilir.
- İnsidental saptanan düşük dereceli glial tümörlerde; cerrahinin gözleme göre üstünlüğü vardır.
(Level III) Öneri Düzeyi: X)

Cerrahi Sonrası Ek Tedavinin Zamanlaması

- Olumlu moleküler özellikleri (IDH mutasyonu ile birlikte 1p/19q kodelesyonu) olan bir tümörün total rezeksiyonu sonrası genç hastalar (<40 yaş) için ameliyattan sonra ilk olarak gözlem önerilebilir. Bu hastaların nüks edeceği ve progresyon sırasında ek tedavi gerektireceği beklenmektedir.

(Level III) (Öneri Düzeyi: B)

- 40 yaşından büyük, rezidüel tümörü ve bir veya daha fazla olumsuz moleküler özellik bulunduran hastalara ameliyat sonrası hemen tedavi önerilmektedir.

(Level I) (Öneri Düzeyi: A)

- Bu kategorilerin herhangi birine girmeyen hastalar, taşıdıkları daha fazla risk faktörü nedeniyle daha fazla acil postoperatif tedaviye ihtiyaç duyar.
- Progresyonsuz sağkalım (PFS) için kötü prognozla ilişkili risk faktörleri: büyük tümör boyutu (≥ 4 cm), astrositom veya oligoastrositoma histolojisi ve MR ile rezidüel tümör saptanması (> 1 cm)

(Level III) (Öneri Düzeyi: B)

Adjuvan Tedavi

- Düşük ışınlama dozları, postoperatif radyoterapi ile düşük dereceli gliomaların tedavisinde yüksek dozlara (45-50.4'e karşılık 59.4–64.8 Gy) eşdeğerdir ve ayrıca tedavi toksisitesini azaltır.

(Level I) (Öneri Düzeyi: A)

- PCV (Prokarbazin, Lomustin ve Vinkristin) ile RT'yi takiben altı siklus adjuvan kemoterapi uygulanması genel sağkalım süresini uzatır.

(Level I) (Öneri Düzeyi: A)

- Temozolomidin, PCV ile değiştirilip değiştirilmeyeceği açık değildir. Temozolomid düşük dereceli gliomlarda PCV kadar etkili olmayabilir.

(Öneri Düzeyi: C)

Takip

- FLAIR veya T2 ağırlıklı MR ile takip standarttır. Bu MR sekansları yaygın olarak mevcuttur ve klinik protokollerde rutin olarak kullanılabilir. Rutin takip görüntülemeleri, malign transformasyonu tespit etmek için intravenöz kontrast uygulama öncesi ve sonrası T1 ağırlıklı görüntüleri içermelidir (126, 130, 131, 144, 213, 238, 249-259).



3. MATERİYAL METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya, 18 yaş üzeri, histolojik olarak tanımlanmış supratentoryel G2 ve 3 glial tümörlü hastalar dahil edildi. Patoloji arşivlerinin uygunluğuna göre 1995-2012 yılları arası tarandı. Patolojik preparatların genetik analiz uygunluğu da göz önünde bulundurulduğunda 2004-2012 yılları arasındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uyumlu olarak planlandı ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onay alındı (Ek-1).

Hastaların bilgilerine ulaşılırken Akdeniz Üniversitesi Hastanesi hasta arşivi, Mia-Med ve Medi-Hasta programları, Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi, ilgili yılların ameliyat notları arşivi ve ilgili yılların hasta çıkış özetleri bilgilerinden yararlanıldı.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- ✖ 18 yaş üzeri
- ✖ 2004-2012 arası opere edilen Supratentoryel Grade 2 ve 3 glial tümörler,
- ✖ Arşiv taramasında bilgi ulaşılabilirliği uygun hastalar,
- ✖ Nöropatolojik açıdan histopatolojik inceleme yapılmış hastalar,
- ✖ Klinik takipleri için ulaşılabilen hastalar,
- ✖ Genetik inceleme açısından materyalleri uygun hastalar,

3.1.2. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- ✖ 18 yaş altı,
- ✖ 2004 yılı öncesi glial tümörler
- ✖ İnfratentoryel glial tümörler
- ✖ WHO Grade I ve IV glial tümörler
- ✖ Histopatolojik preparatta yeterli hücre bulunmaması
- ✖ Genetik çalışma için uygun olmayan patolojik preparatlar

3.2. Çalışmanın Kronolojik Metodolojisi

Çalışmaya dahil edilen hastaların belirlenmesinin ardından hastalara kliniğe başvurularından, ölüm ya da son takip süresine kadar geçirdikleri tüm aşamalar kategorize edilip, incelendi. İncelemeler temel olarak “preoperatif değerlendirilme, uygulanan cerrahi şekli, histopatolojik değerlendirme, postoperatif takipte uygulanan stratejiler ve yeni tabakalı histopatolojik değerlendirilme sonrası tanıda değişikliklerin incelenmesi” alt başlıklarını içermektedir.

3.2.1. Preoperatif Hasta Bilgilerinin Değerlendirilmesi

2004-2012 yılları arasında kliniğimizde opere edilen Grade 2 ve 3 glial tümörlü hastaların cinsiyet, yaş aralığı ve başvuru şikayetleri incelendi. Hastaların öncelikli olarak başvurudaki Karnofski Performans Skala (KPS) puanları değerlendirildi. Başvuru sırasında “gliom ilişkili nöbet (GAS)” şikayeti mevcut olanlar nöbet öyküsü olup olmamasına göre 2 ayrı grupta değerlendirildi. KPS puanları ve preoperatif nöbet öyküleri değerlendirilirken Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi arşivinden, elektronik Mia-Med ve Medi-Hasta programlarından yararlanıldı. Hastaların KPS’leri kaydedildi.

Hastaların preoperatif MR bulguları incelendi ve preoperatif radyolojik tetkikler doğrultusunda lezyon yerleşim yerleri frontal, pariyetal, temporal, oksipital, insüler olmak üzere supratentoryel bölge lokalizasyonlarına göre sınıflandırıldı. Bir lobdan diğerine uzanan lezyonlar için, gliomun büyük komponentini içeren bölümler temel yerleşim yeri olarak kabul edildi. Aynı zamanda lezyonların kontrast tutulumu olup olmamasına göre gruplandırıldı. Hastaların preoperatif radyolojik tetkikleri incelenirken Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Arşivi ve PACS sistemi kullanıldı.

3.2.2. Cerrahi Türünün Değerlendirilmesi

Kliniğimizde opere edilen hastaların ameliyat bilgileri, klinik ameliyat notları arşivinden ve MEDI-HASTA programı kullanılarak elde edildi. Yapılan analizler sonucunda cerrahilerde rezeksiyon genişliği; biyopsi, parsiyel rezeksiyon, subtotal rezeksiyon, gross total rezeksiyon olmak üzere 4 ana başlıkta incelendi. Rezeksiyon genişliği kısıtlı olduğu düşünülüp post operatif ilk bir hafta içerisinde tekrar opere

edilen hastaların ikinci operasyonları sonrasındaki rezeksiyon genişliği kıstas olarak alınıp, çalışmaya bu şekilde dahil edildi. Rezeksiyon genişliği erken dönem postoperatif görüntüleme yöntemleri ve intraoperatif bilgiler kıstas alınarak belirlendi. Kitlenin tamamının çıkarılıp postoperatif görüntülemeler ile teyit edilen hastalar gross total rezeksiyon, <%5 rezidü tümör subtotal rezeksiyon, %50'ye kadar rezidü tümör parsiyel rezeksiyon ve >%50 rezidü kitle biyopsi olarak tanımlandı.

3.2.3. Histopatolojik İnceleme

Supratentoryel Grade 2 ve 3 glial tümörleri nedeniyle opere edilen hastaların patoloji sonuçları Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden elde edildi. İncelemeler sırasında öncelikle tümöral ve glial hücre yapıları, kanama veya nekroz varsa o bölge ve yoğun histiyosit infiltrasyonu olup olmadığı incelenip; tümör hücrelerinin tespiti yapıldı. Şüphelenilen bölgelerden GFAP ve Vimentin ile glial hücre sitoplazma ve uzantılarında, sinaptofizin ile nöronal hücrelerde ve NF ile nöronal hücrelerin uzantılarında immunreaksiyon gelişip gelişmediği incelendi. Glial tümör tanısı alan hastaların tipik özellikleri incelenip, histolojik değerlendirilmeleri yapıldı. Tümörlerin karakteristikleri çözümlenip, astrositom, oligodendrogliom ve oligoastroitom olarak gruplandırıldı. Son olarak da hücresel sık mitotik aktivite, sitoplazmik ve nükleer atipi özellikleri incelenip derecelendirmesi yapıldı. Bu incelemelerin dışında Ki67 proliferasyon indeksi de mitotik aktivitenin tespiti ve tümör derecelendirilmesi için yardımcı olarak kullanıldı.

3.2.4. Postoperatif Adjuvan Tedavilerin Değerlendirilmesi

Grade 2 ve 3 glial tümör tanısı almış olan hastalarımızın postoperatif aldıkları tedavi şemaları incelendi. Hastalara postoperatif uygulanan adjuvan tedavi stratejileri bekle-gör, sadece radyoterapi, sadece kemoterapi ve kombine tedavi olarak 4 ayrı grupta incelendi. Hastaların takip ve retrospektif incelemelerinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi, Tıbbi Onkoloji verilerinden ve hasta arşivlerinden faydalanıldı.

3.2.5. Tedavi Sonrası Hasta Takipleri

Operasyon sonrası adjuvan tedavi alan ya da almayan hastalar son takip süresi ya da ölüm tarihlerine kadar takip edildi. Bu hastalardan bir kısmında nüks gözlenirken, bir kısmı nüks gözlenmeden takiplerine devam edildi. Hastaların takipleri süresince nüks gözlenene kadarki süre, nüks dönemindeki varsa klinik değişim veya takip MR’da gözlenen radyolojik progresyonlar incelenip analiz edildi. Nüks nedeniyle opere edilmiş olan hastaların cerrahi türleri ve postoperatif aldıkları adjuvan tedavi şema da incelendi. Hastaların bu bilgilerine ulaşırken Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hasta arşivi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi, Tıbbi Onkoloji verilerinden yararlanıldı.

Hastaların değerlendirilmesinde preoperatif performans durumu ve başvuru şikayetlerinin, hastaya uygulanan cerrahi türünün, postoperatif uygulanan adjuvan tedavilerin hastaların progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalıma (OS) olan etkileri analiz edildi. Aynı zamanda hastaların ölüm nedenleri incelenip; tümör progresyonuna bağlı ölümler, direk tümöre bağlı ölümler (nöbet, kanama), indirek tümöre bağlı ölümler (enfeksiyon, kronik steroid kullanımına bağlı etkiler, pulmoner emboli) ve tümörden bağımsız nedenlerle ölümler olarak 4 ana başlıkta toplandı.

3.2.6. Yeni Histopatolojik İnceleme Yapılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların patolojik preparatları uzman nöropatolog ile tekrar değerlendirildi. Histopatolojik incelemeler sonucunda, çalışmadan çıkarılması gereken, tümöral hücre yetersizliği olan ve genetik uzmanı tarafından genetik çalışmaya uygun olmayan hastaların da çıkarılmasıyla çalışmaya katılabilecek kesin hastalar tespit edildi. “WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflaması” sonrası histopatolojik değerlendirmelerde, tümörün incelendiği dönemdeki değerlendirmelere kıyasla oluşan farklılıklar belirlendi. Daha önceki histopatolojik değerlendirme sonrası oligoastrositom tanısı almış hastalar, moleküler tanıları belirlenene kadar histopatolojik olarak adlandırılmadı. Oligoastrositom tanılı hastaların yeni tabakalı tanı sistematigi sonrası gerçek tanı grupları belirlendi.

3.2.7. Yeni Biyomoleküler Belirteçlerin Çalışılması Sonrası Yeni Tabakalı Tanıların Belirlenmesi

Histopatolojik olarak yeniden incelenen preparatların çalışma açısından uygunluğunun değerlendirilmesinin ardından biyogenetik belirteçlerin çalışılması aşamasına geçildi. Hastalara IDH 1-2 gen mutasyon analizi ve 1p/19q kodelasyonu taraması için de Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) analizi yapıldı.

Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) Yöntemi İle IDH1 ve IDH2 Genlerindeki Hot-Spot Mutasyonların Taranması

★ *Formalinle Fikse Olmuş Parafine Gömülü Dokulardan (FFPE) DNA İzolasyonu*

1. FFPE Dokusundan DNA izolasyonuna spesifik kit (Exegene™ Cell SV Mini Kit; GeneAll) kullanılarak kir prosedürüne göre DNA izolasyon işlemleri yapıldı.
2. Belirlenen tümör bloklarından 6-7 mikron kalınlığında 6 lam kesit alındı. Tümör alanları lam üzerinden kazındı.
3. **Deparafinizasyon:** Kazınan alanlar steril 2 ml'lik santrifüj tüpüne konuldu. Üzerine 1 ml ksilol eklendi. Kısa vorteks yapıldıktan sonra 13000 rpm'e ayarlı mikrosantrifüjde 5 dakika santrifüj yapıldı. Süpernant atıldı. Bu işlem bir kez daha tekrarlandı. Santrifüj sonunda süpernatant atıldı. Son basamak olarak, santrifüj tüpüne 1 ml absolü alkol konuldu ve 13000 rpm'de 5 dakika santrifüj yapıldı. Süpernant atıldı. Alkolün uçması için, tüplerin ağzı açık bir şekilde oda ısısında 15 dakika kurumaya bırakıldı.
4. **Dokunun parçalanması aşaması:** Kuruma işlemi tamamlandıktan sonra, kit içinde bulunan CL buffer'dan 180 µl ve Proteinaz K solüsyonundan 20 µl santrifüj tüpündeki dokuya eklendi. İyice vortekslendikten sonra 56°C'de gece boyu inkübasyona bırakıldı.
5. **Ertesi gün DNA eldesi aşaması:** Dokunun bulunduğu tüpler kısa bir santrifüj yapıldıktan sonra üzerine kit içinde bulunan BL buffer'dan 200 µl konuldu. Vorteks ile BL bufferın iyice karıştırılması sağlandı. Tüpler 70°C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda kısa santrifüj yapıldı. Üzerine 200 µl absolü alkol eklendi. Vorteks yapıldı. Elde edilen karışım, kit içinde

bulunan kolonlara aktarıldı. 8500 rpm’de 1 dakika santrifüj yapıldı. Kolonlar temiz tüp içine alındı. Kolon üzerine, kit içinde bulunan BW solüsyonundan 600 µl konuldu. 8500 rpm’de 1 dakika santrifüj yapıldı. Kolon temiz tüpe alındı. Kolon üzerine, kit içinde bulunan TW solüsyonundan 700 µl konuldu. 8500 rpm’de 1 dakika santrifüj yapıldı. Kolonlar temiz tüpe alınarak 13000 rpm’de 2 dakika santrifüj yapılarak TW solüsyonu iyice kolondan uzaklaştırıldı.

6. **DNA elüsyon aşaması:** Kolonlar temiz santrifüj tüpüne alındı. Kolonlara, kit içerisinde bulunan AE bufferdan 100 µl eklendi ve oda ısında 5 dakika inkübasyon yapıldıktan sonra 13000 rpm’de 2 dakika santrifüj yapılarak DNA eldesi tamamlandı.
7. Nanodrop kullanılarak DNA miktarı ve kalitesi ölçüldü.
8. Elde edilen DNA’lar, -20°C’de saklandı.

★ IDH1 ve IDH2 Genlerindeki Hot-spot Mutasyonların Taranması için Gerçek Zamanlı PCR Reaksiyonu Kurulması ve Analizi

IDH1 ve IDH2 genlerindeki hot-spot mutasyonları taramak için gerçek zamanlı PCR temelli kit (IDH1/2 Mutation Detection Kit; EntroGen; REF: IDH-RT38) kullanılmıştır. Kit, Tablo 3.1’de görülen IDH1 ve 2’nin spesifik mutasyonlarının varlığını belirleyebilmek için, her bir örnek için 3 tüp reaksiyonun kurulduğu, allel spesifik primerlerin kullanıldığı multipleks PCR temelli bir kittedir. Bilindiği gibi tümör dokularının çoğu, bir genin mutant ve yabanıl tip varyantlarının karışımına sahip olabilmektedir. Bu kit, yabanıl tip DNA’nın daha fazla olması durumunda bile spesifik olarak mutant DNA’yı amplifiye edebilir şekilde dizayn edilmiştir.

Tablo 3.1. Kit ile belirlenen IDH1 ve IDH2 mutasyonları

GEN	EKZON	Aminoasit Değişimi	Nükleotid Değişimi	Cosmic ID	Belirlenen Primer No.
IDH1	4	R132H	c.395G>A	COSM28746	Primer 1
		R132C	c.394C>T	COSM28747	
		R132S	c.394C>A	COSM28748	
		R132G	c.394C>G	COSM28749	
		R132L	c.394G>T	COSM28750	
		R132P	c.395G>C	COSM22157	
		R132V	c.394_395CG>GT	COSM28751	
		R100Q	c.299G>A	COSM88208	Primer 2
IDH2	4	R172K	c.515G>A	COSM33733	Primer 3
		R172M	c.515G>T	COSM33732	
		R172W	c.514A>T	COSM34039	
		R172G	c.514A>G	COSM33731	
		R172S	c.516G>T	COSM34090	

★ **Kit İçeriği ve Reaksiyon Kurulması**

Mutasyon belirleyen reaksiyon karışımı

IDH primer karışımı 1, 2 ve 3

IDH pozitif kontrol karışımı

Tüm kit içeriği vortekslenir ve 3000 rpm’de 15 saniye santrifüj yapılır. Aşağıda verilen miktarlar kullanılarak PCR reaksiyonu kurulur:

İçerik	Miktar
2xPCR reaksiyon karışımı	10 µl
Primer karışımı (1-3)	3 µl
DNA	5-15 ng (4 µl’de)
Moleküler grade H ₂ O	3 µl
Toplam	20 µl reaksiyon karışımı elde edilir.

PCR karışımının, gerçek zamanlı PCR cihazında (RotorGene Q) aşağıdaki döngü programında PCR reaksiyonu gerçekleştirilir. 72°C uzama basamağında data toplanması için ayarlama yapılır.

Tablo 3.2. Sıcaklık süre ve siklus ilişkisi

Sıcaklık	Süre	Siklus
95°C	10 dakika	X1
95°C	15 saniye	X40
57°C	15 saniye	
72°C	30 saniye	

★ *Dataların Analizi*

Kitte; IDH1 ve IDH2 genlerinin komplementeri prob FAM floroforu ile işaretli, endojen kontrol gen komplementer probu ise VIC floroforu ile işaretlidir. FAM floroforu ile elde edilen sinyaller mutasyon varlığını işaret ederken, VIC floroforu ile elde edilen sinyaller ise yeterli miktarda amplifiye olabilen DNA kalıbı varlığını ifade etmektedir. Analizde, Ct değerlerine bakarak değerlendirme yapılır. Aşağıdaki tablodaki kriterler kullanılarak analiz değerlendirmesi yapılır.

Tablo 3.3. Analiz kriterleri

VIC Ct Değeri	Primer 1 ile Reaksiyonun FAM Ct Değeri	Yorum
≤25.5	Sinyal yok	Daha az konsantrasyonda DNA ile tekrarlama yapılmalıdır.
25.5-30.01 arası değerde ise	Sinyal yok veya >38.5	Mutasyon yok
25.5-30.01 arası değerde ise	≤38.5	Primer 1 ile taranan mutasyonların birisi için pozitif*
≥30.01 veya sinyal yok	Sinyal yok veya >38.5	Daha çok konsantrasyonda DNA ile tekrarlama yapılmalıdır.
≥30.01 veya sinyal yok	≤38.5	Primer 1 ile taranan mutasyonların birisi için pozitif*

VIC Ct Değeri	Primer 2 ile Reaksiyonun FAM Ct Değeri	Yorum
≤27.5	Sinyal yok	Daha az konsantrasyonda DNA ile tekrarlama yapılmalıdır.
27.5-31.01 arası değerde ise	Sinyal yok veya >38.5	Mutasyon yok
27.5-31.01 arası değerde ise	≤38.5	Primer 2 ile taranan mutasyonların birisi açısından pozitif*
≥31.01 veya sinyal yok	Sinyal yok veya >38.5	Daha çok konsantrasyonda DNA ile tekrarlama yapılmalıdır.
≥31.01 veya sinyal yok	≤38.5	Primer 2 ile taranan mutasyonların birisi açısından pozitif*

VIC Ct Değeri	Primer 3 ile Reaksiyonun FAM Ct Değeri	Yorum
≤26.5	Sinyal yok	Daha az konsantrasyonda DNA ile tekrarlama yapılmalıdır.
26.5-31.01 arası değerde ise	Sinyal yok veya >37	Mutasyon yok
26.5-31.01 arası değerde ise	≤37	Primer 3 ile taranan mutasyonların birisi açısından pozitif*
≥31.01 veya sinyal yok	Sinyal yok veya >37	Daha çok konsantrasyonda DNA ile tekrarlama yapılmalıdır.
≥31.01 veya sinyal yok	≤37	Primer 3 ile taranan mutasyonların birisi açısından pozitif*

***Tablo 3.1**'deki mutasyon listesi baz alınarak; Primer 1, Primer 2 ve Primer 3'ün tespit ettiği mutasyonlar belirlenir.

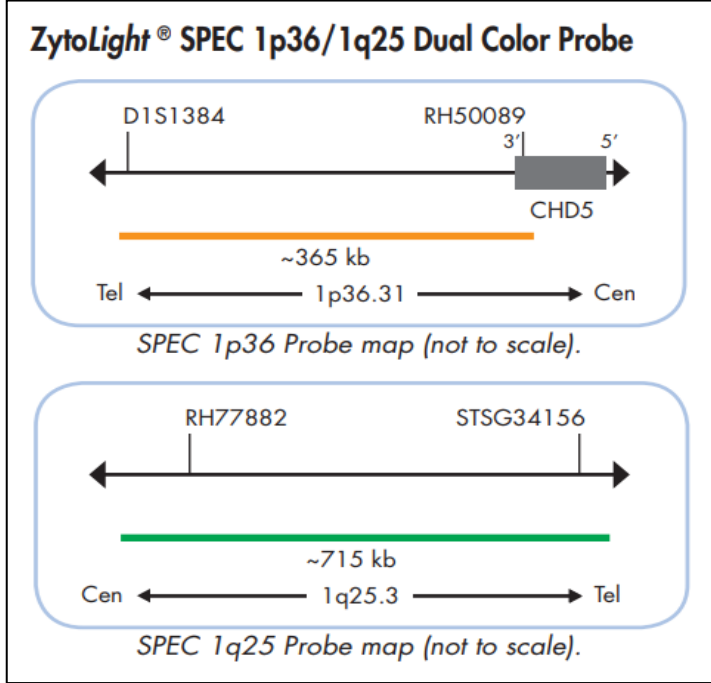
1p36/19q13 Kodelesyon Analizi için Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) Yöntemi

1. Retrospektif olarak hemotoksilen&eosin boyalı preparatlarda yapılan inceleme sonucunda, yeteri tümör alanı içeren blokların seçimi yapıldı. Tümör alanları belirlendi.
2. Polilizinli lamlara 4 mikron kalınlığında, her bir kromozomal bölge için birer kesit alındı.
3. Lamlar 72°C sıcaklıkta 20 dakika bekletildi.
4. **Deparafinizasyon aşaması:** İki seri ksilol içinde 10'ar dakika bekletilerek deparafinizasyon işlemi yapıldı.
5. **Dehidratasyon aşaması:** %100, %85 ve %70 alkol serilerinde 5 dakika bekletilerek dehidratasyon yapıldı. Alkol serileri tamamlandıktan sonra 5 dakika distile su içerisinde bekletildi.
6. **Pretreatment aşaması:** Deparafinizasyonu tamamlanan preparatlar, su banyosunda daha önceden 98°C'ye ısıtılan Pretreatment solüsyonu (Sitrik Asit Solüsyonu; ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit; Zytovision) içerisinde 25 dakika inkübe edildi. Süre sonunda preparatlar distile su içerisinde 5 dakika bekletildi.
7. **Pepsin muamelesi:** Preparatlar distile sudan çıkarıldıktan sonra, fazla suyun kuruması sağlandı. Preparatlardaki tümör alanı belirlendi. Belirlenen alanı kaplayacak şekilde Pepsin solüsyonundan (Pepsin; ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit; Zytovision) dokuların üzerine damlatıldı. Thermobrite inkübatörde, nemli ortamda ve 37°C'de 20 dakika inkübe edildi. Süre sonunda preparatlar SSC solüsyonu içinde 5 dakika bekletildi. Ardından distile su içerisinde 1 dakika bekletildi.
8. **Dehidratasyon aşaması:** Preparatlar %70, %85 ve %100'lük hazırlanan alkol serilerinde 1'er dakika sırasıyla bekletilerek süre sonunda havada kurumaya bırakıldı.
9. **Prob ile hibridizasyon aşaması:** ZytoLight® Glioma 1p/19q Probe Set (Zytovision) kullanılmıştır. İki ayrı kesit kullanılarak hazırlanan preparatlarda belirlenen alanlara; 1p36/1q25 spesifik dual color probtan (ZytoLight® SPEC 1p36/1q25 Dual Color Probe; Zytovision) ve 19p13/q13 spesifik dual color

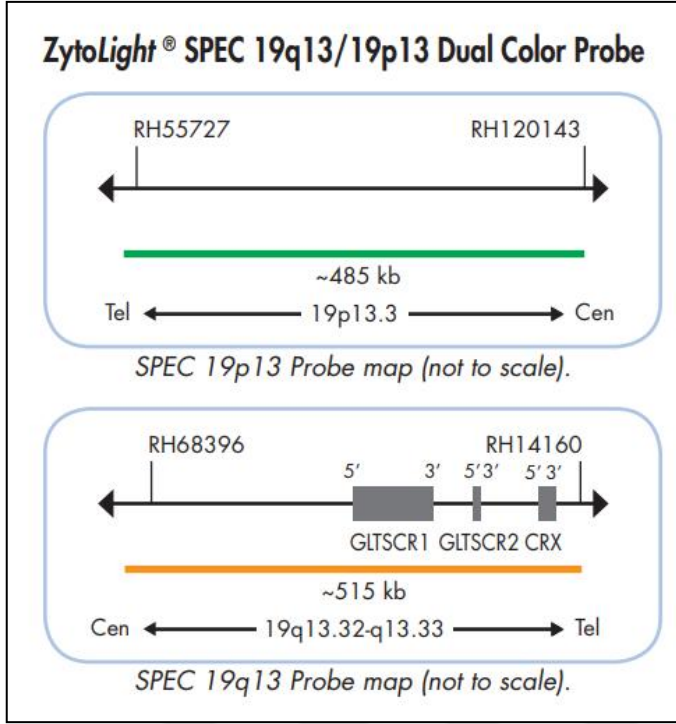
probtan (ZytoLight® SPEC 19p13/19q13 Dual Color Probe; Zytovision) 10 ml damlatıldı. Prob lokalizasyon bölgeleri ve büyüklükleri Şekil 3.1 ve Şekil 3.2’de görülmektedir. 22x22 lamel ile hava kabarcığı kalmayacak şekilde kapatıldı. Hava ile teması kesmek için Rubber cement ile lam-lamel birleşim yerleri yapıştırıldı.

10. **Denatürasyon ve hibridizasyon:** Prob damlatılan preparatlar Thermobrite cihazında 75°C 10 dakika inkübe edilerek denatürasyon yapıldıktan sonra 37°C yaklaşık 16 saat olacak şekilde nemli ortamda gece inkübasyona bırakıldı.
11. **Ertesi gün inkübasyon sonrası yıkama işlemleri:** Gece boyu hibridizasyona bırakılan preparatların yıkama işlemi için üç seri Wash Buffer A (Wash Buffer A; ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit; Zytovision) solüsyonu hazırlandı. 37°C’ye ısıtıldı. Preparatların rubber cementleri kaldırılarak 1. seri wash buffer da lamellerin ayrılabilmesi için 5 dakika inkübe edildi. Süre sonunda lameller dikkatli bir şekilde kaldırıldı. 2. seri ve 3. wash buffer A solüsyonlarında 5’er dakika inkübe edildi.
12. **Dehidratasyon aşaması:** Yıkama işlemleri tamamlandıktan sonra, preparatlar %70, %85 ve %100’lük hazırlanan alkol serilerinde 1’er dakika sırasıyla bekletilerek süre sonunda havada kurumaya bırakıldı.
13. Belirlenen alana, DAPI solüsyonundan (DAPI Solüsyonu; ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit; Zytovision) 10 ml damlatılarak 24x24 lamel ile alan kapatıldı. 10 dakika +4°C’de preparatlar bekletildikten sonra Floresan mikroskopta analiz yapıldı.
14. 10x ve 100x objektifler kullanılarak her bir prob için 100 tümör hücresi analiz edildi. Her iki kromozom bölgesinde; gen bölgesi turuncu sinyal ve kontrol bölgesi ise yeşil sinyal olarak gözlenmektedir. Delesyon bulunmayan normal hücrelerdeki sinyal paterni iki turuncu sinyal ve 2 yeşil sinyal şeklidir. Delesyon varlığında ise; ya tek turuncu sinyal varlığı ya da turuncu sinyalin hiç gözlenmemesi durumu söz konusudur (Şekil 3.3). **1p36 gen bölgesi için belirlenen sinyal sayısı, 1q25 kontrol bölgesi için belirlenen sinyal sayısına orantılandı. Aynı şekilde 19p13 gen bölgesi için belirlenen sinyal sayısı 19q13 kontrol bölgesi için belirlenen sinyal sayısına orantılandı.**

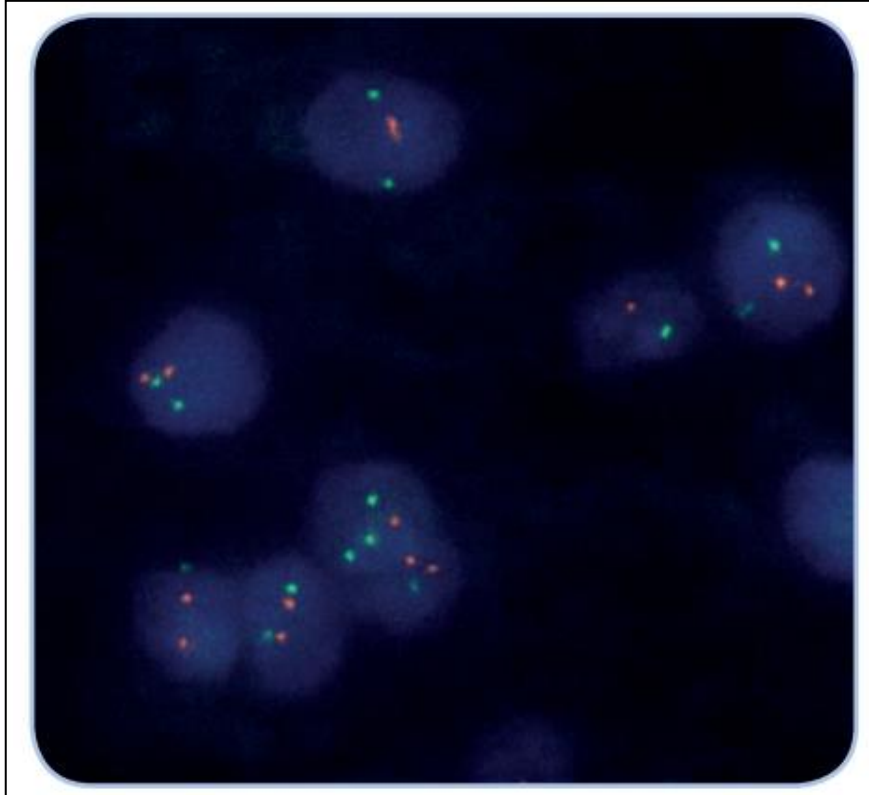
Bulunan değer, 0.8'in altında ise "Delesyon varlığı" olarak yorumlandı. 0.8'in üzerindeki değer ise "Delesyon yokluğu" olarak yorumlandı.



Şekil 3.1. 1p36/1q25 spesifik dual color prob (ZytoLight® SPEC 1p36/1q25 Dual Color Probe; Zytovision) lokalizasyonu ve büyüklüğü. 1p36 gen bölgesi probu turuncu floroforla, 1q25 kontrol bölgesi probu yeşil floroforla işaretlidir.



Şekil 3.2. 1p36/1q25 spesifik dual color prob (ZytoLight® SPEC 19p13/19q13 Dual Color Probe; Zytovision) lokalizasyonu ve büyüklüğü. 19p13.3 gen bölgesi probu turuncu floroforla, 19q13 kontrol bölgesi probu yeşil florofora işaretlidir.



Şekil 3.3. Yeşil + 1 Turuncu sinyal görülen hücreler delesyonlu hücreler, 2 Yeşil + 2 Turuncu sinyal görülen hücreler de normal hücrelerdir.

IDH Mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu analizlerinin ardından gliomlar yeni “WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflaması”na uygun olacak şekilde yeniden gruplandırılıp, tabakalı tanıları oluşturuldu.

WHO 2007 Tanı Grupları	WHO 2016 Tanı Grupları
<i>Grade 2 Oligodendrogliom</i>	<i>Grade 2 1p/19q ve IDH mut Oligodendrogliom</i>
<i>Grade 2 Astrositom</i>	<i>Grade 2 IDH mut Astrositom</i>
<i>Grade 2 Oligoastrositom</i>	<i>Grade2 IDH-wt Astrositom</i>
<i>Grade3 Oligodendrogliom</i>	<i>Grade 3 1p/19q ve IDH mut Oligodendrogliom</i>
<i>Grade 3 Astrositom</i>	<i>Grade 3 IDH mut Astrositom</i>
<i>Grade 3 Oligoastrositom</i>	<i>Grade 3 IDH-wt Astrositom</i>

WHO 2016 Tabakalı tanı sonrası ilk sırada moleküler belirteçlerin de belirlenmesi sonrası ortaya çıkan histopatolojik tanı tespit edilmektedir. Bu aşamada bilindiği üzere, “moleküler, histopatolojiyi yener” prensibi uygulandı. Örneğin histopatolojik incelemelerde “astrositom” tanısı almasına rağmen, IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu saptanan gliomlar, “oligodendrogliom” olarak adlandırılmaktadır. Daha sonrasında derecelendirme sistematığı kullanıp, son olarak da genetik mutasyon analizleri sonrası tanımlanan son katman sonrası “tabakalı tanı”lar oluşturuldu. Bu tabakalı tanıları hastaların güncel tanıları olarak belirlenip, sonraki analizlerin bu doğrultuda yapılması planlandı.

3.2.8. Genetik Bilgiler Işığında Ortaya Çıkan Yeni Tabakalı Tanıların Eski Tanılar İle Karşılaştırılması

“WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflaması” öncesindeki sınıflamalar; sadece derece ve histolojik komponentin tanımlaması yönünde iken, tabakalı yeni tanı konseptinde tanımlamalar konusunda en önemli yönlendirici biyomoleküler belirteçlerdir. Çalışmamızda tabakalı tanıların belirlenmesi amaçlanıp, eski tanıları aralarındaki farklılıklar incelendi. Eski tanı konseptinde histopatolojik olarak hem oligodendrogliom hem de astrositom komponent içeren tümörler “oligoastrositom” olarak adlandırılmaktaydı. Fakat bu grubun oldukça heterojen bir grup olması nedeniyle bu grup çok nadir vakalar haricinde artık tanım olarak kullanılmamaktadır.

Oligoastrocitomlardan, IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonu bulunduranlar oligodendrogliom; 1p/19q kodelesyonu bulundurmayan fakat IDH mutasyonu taşıyanları, IDH mutant astrositom ve her 2 mutasyonu bulundurmayanlar IDH-wt astrositomlar olarak yeni sınıflamada kendilerine yer edinmişlerdir. Bunun dışında astrositomlar yeni sınıflama öncesi oldukça geniş yelpazede sağkalıma sahip tümörleri aynı grupta içermesi nedeniyle, yeni sınıflamada IDH mutasyonu içerip içermemesine göre yeniden sınıflandırılmış ve bu tanı grubu daha benzer sağkalıma sahip tümörleri diğerlerinden ayırmıştır. Tabakalı tanı konseptinin en önemli avantajları arasında bu gruplandırma da sayılabilir. Çalışmamızda biyomoleküler belirteçlerin incelenmesi sonrası bu farklılıklar ortaya konup, tabakalı tanı sisteminin avantajları gösterildi.

IDH mutasyon analizleri öncesi opere edilen hastaların tümör periferinden alınan dokular veya nüks nedeniyle tekrar opere edilen hastaların dokuları incelendiğinde tümör, nekroz, sağlıklı doku ayrımı zor yapılabilmekte iken; yeni biyomoleküler belirteçlerden IDH mutasyonu taşınması bu dokuların tümör oldukları lehine yorumlanabilmesine yol açmakta ve tanı sıkıntısının giderilmesine yardımcı olmaktadır. Çalışmamızda bu dokular eski patolojik analizleri ile birlikte karşılaştırılmalı olarak incelendi.

3.2.9. Sağkalım Analizleri ve Eski Tedavilerin Yeni Sonuçlarla Uyum

Grade 2 ve 3 glial tümör tespit edilip, opere edilen hastaların postoperatif takip süreçlerinde hastalar adjuvan tedavi uygulanarak veya sadece gözlem yapılarak takip edildi. Yeni tabakalı tanı sonrası hastaların tanılarının değişmesi, aynı zamanda hastalara planlanacak tedavi şemalarının değişmesine de yol açmaktadır. Çalışmamızın bu bölümünde eski tanılarının sonuçları ile yeni tabakalı tanılarını doğrultusundaki sağkalım analizleri karşılaştırıldı.

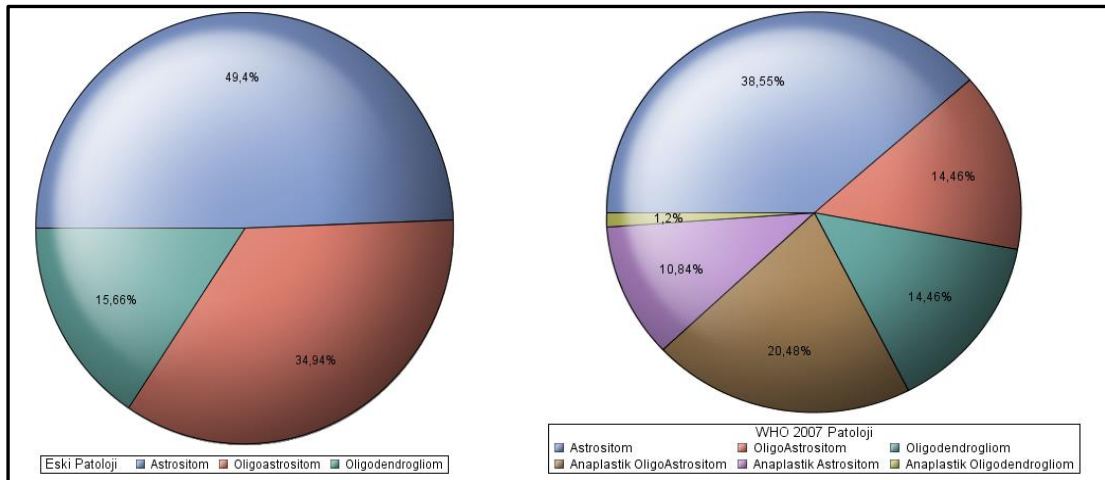
4. BULGULAR

1995-2012 yılları arası çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan Grade 2 ve 3 glial tümörlü 162 hasta ile başlatılan çalışmamıza, hastaların takip bilgileri ve patolojik verilerin genetik inceleme açısından uygunluklarının analizinin ardından 83 hasta dahil edildi.

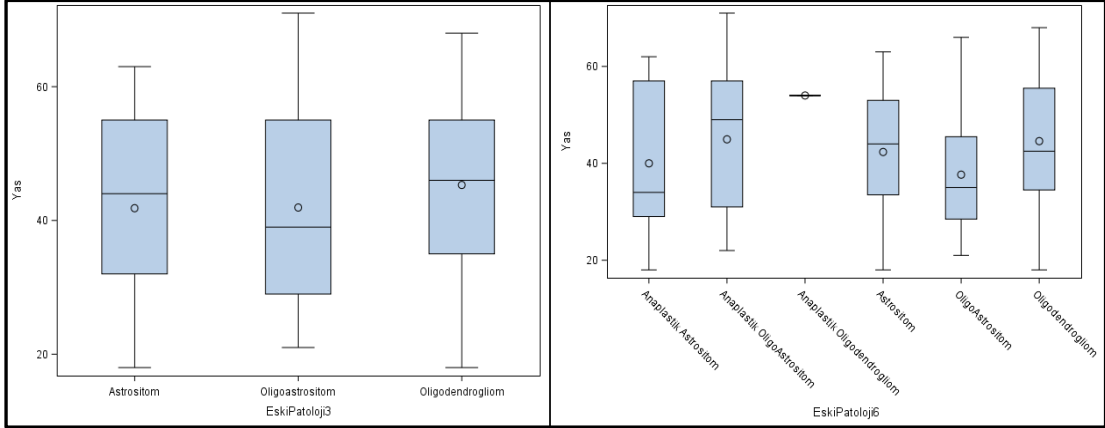
Çalışmaya dahil edilen ve yaşları 18-71 yaş arası değişen 83 hastanın yaş ortalamaları 42,41 yıl olarak hesaplanırken bu hastaların 54'ünün (%65,06) erkek, 29'unun (%34,94) kadın olduğu gözlemlendi.

Hastaların eski histopatolojik tanı grupları incelendiğinde; 13 (%15.66) Oligodendrogliom, 41 (%49.4) astrositom ve 29 (%34.94) oligoastrositom histopatolojisine sahip hasta ile çalışıldı. Hastaların 56'sı (%67.47) Grade 2 iken 27'si (%32.53) Grade 3 glial tümörlerdi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 12'si (%14.46) Grade 2 oligodendrogliom, 32'si (%38.55) Grade 2 astrositom, 12'si (%14.46) Grade 2 oligoastrositom, 1'i (%1.20) Grade 3 oligodendrogliom, 9'u (%10.84) Grade 3 astrositom ve 17'si (%20.48) Grade 3 oligoastrositom tanısına sahipti.

Eski histopatolojik tanıli hasta grupları arası yaş dağılımları incelendiğinde Oligodendrogliomlarda ortalama yaş 45.31 (18-68) yıl iken, astrositomlarda 41.83 (18-63) yıl ve oligoastrositomlarda 41.93 (21-71) yıl olarak saptandı. Grade 2 tümörlerin görüldüğü grupta ortalama yaş 41,82 (18-68) yıl, Grade 3 tümörlerde ise 43,63 (18-71) yıl olarak saptandı.

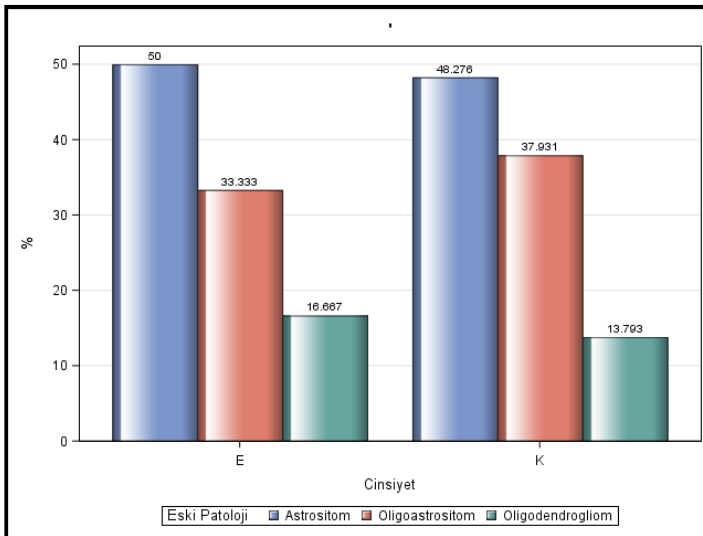


Şekil 4.1. Eski histopatolojik tanıların ve WHO 2007 tanıların dağılımı



Şekil 4.2. Tanı grupları ve histopatolojilerin yaş ortalamaları

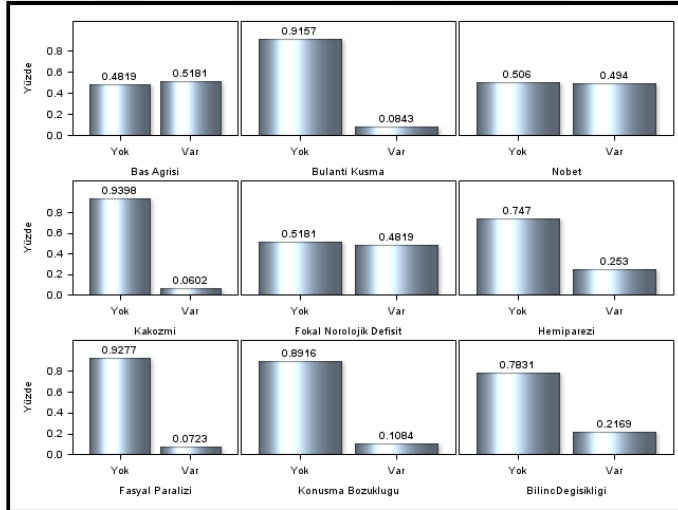
Eski histopatolojik tanıların cinsiyet dağılımları incelendiğinde; Oligodendroglomlu 13 hastanın, 9'u (%69.23) erkek, 4'ü (%30.77) kadın; Astroglomlu 41 hastanın 27'si (%65.85) erkek, 14'ü (%34.5) kadın ve Oligoastroglomlu 29 hastanın 18'i (62.07) erkek, 11'i (%37.93) kadın olduğu gözlemlendi. Derecelerine göre cinsiyet dağılımı incelendiğinde; Grade 2 tümörlü 56 hastanın 37'si (%66.07) erkek, 19'u (%33.93) kadın; Grade 3 tümörlü 27 hastanın 17'sinin (%62.96) erkek, 10'unun (%37.04) kadın olduğu görüldü.



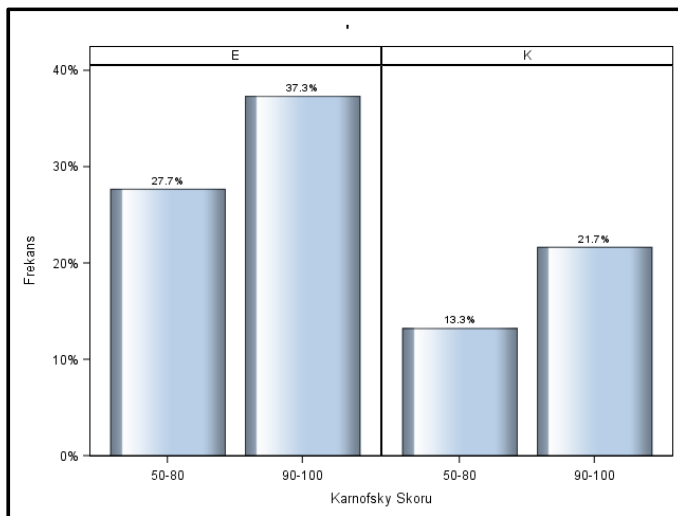
Şekil 4.3. Histopatolojilerin cinsiyet dağılımları

4.1. Preoperatif Hasta Bilgilerinin Değerlendirilmesi

Hastaların başvuru klinik bilgileri her bir hasta için incelendi ve 5 ana başlık altında toplandı. KİBAS (Kafa içi basınç artışı semptomları), Glioma ilişkili nöbet (GAS), fokal nörolojik defisit, bilinç değişikliği ve Karnofsky Performans Skalası (KPS) sonuçları incelendi. KİBAS (baş ağrısı, bulantı, kusma) nedeniyle başvuran hasta sayısı 43 (%51.81), Glioma ilişkili nöbet ile başvuran hasta sayısı 41 (%49.40), fokal nörolojik defisit ile başvuran hasta sayısı 40 (%48.19), bilinç değişikliği ile başvuran hasta sayısı 18 (%21.69) olarak saptandı. Ortalama KPS değeri 87 olan hastaların KPS değerleri, KPS değeri 50-80 arasında olanlar ile 90-100 olanlar olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. KPS değeri 50-80 arasında olan 34 (%40.96) hasta mevcut iken; KPS değeri 90-100 olan 49 (%59.04) hasta olduğu gözlemlendi.



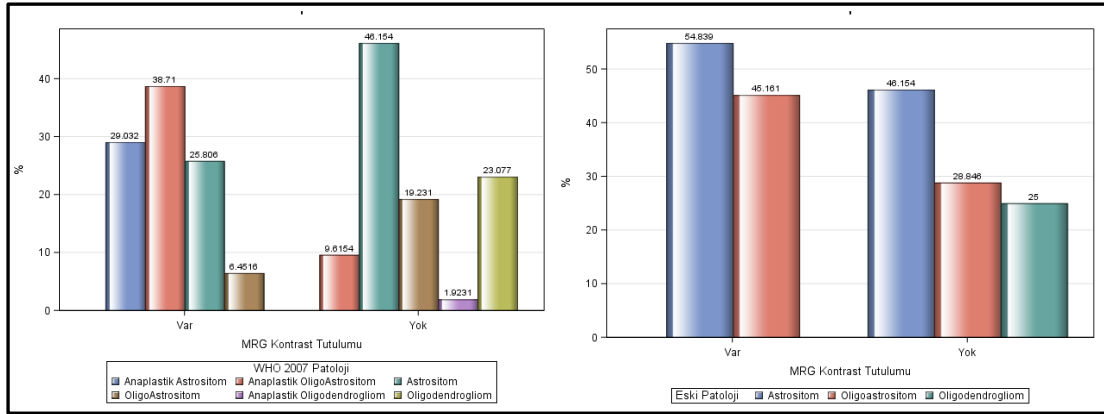
Şekil 4.4. Başvuru şikayetlerinin yüzdesel dağılımları



Şekil 4.5. Karnofsky performans skorlarının cinsiyetlere göre yüzdesel dağılımları

Başvuru gruplarının subgrup analizleri yapıldığında hastaların 5'inin (%6.2) kakozmi, 9'unun (%10.84) konuşma bozukluğu, 6'sının (%7.23) fasyal paralizi ve 21'inin (%25.30) hemiparezi şikayetleri ile başvurduğu saptandı.

Preoperatif değerlendirmeleri esnasında hastaların MR (Manyetik Rezonans) görüntülemelerinde kontrast tutulumu içerip içermedikleri araştırılıp, bu incelemelerin eski histopatolojik tanımlarla ilişkisi incelendi. MR görüntülemelerde kontrast tutulumu tüm hastaların 31'inde (%37.35) gözlenir iken, hastaların 52'sinde (%62.65)'inin MR görüntülemelerinde kontrast madde tutulumuna rastlanmadı. Patolojilerine göre incelendiğinde; Oligodendrogliomlu 12 hastanın hiçbirinin MR'ında kontrast tutulumu gözlenmezken, Astrositomlu 41 hastanın 17'sinde (%41.46), oligostrositomlu 29 hastanın 14'ünde (%48.28) MR görüntülemelerinde kontrast madde tutulumu gözlemlendi ($p=0.0085$). MR kontrast madde tutulum oranları glial tümörlerin derecelerine göre incelendiğinde; oligodendrogliomların Grade 2 ve 3 hiçbir grubunda kontrast tutulumu gözlenmezken, Grade 2 oligoastrositomlu 12 hastanın 2'sinde (%16.67), Grade 3 oligoastrositomlu 17 hastanın 12'sinde (%70.59), Grade 2 astrositomlu 32 hastanın 8'inde (%25) ve Grade 3 astrositomlu 9 hastanın tamamında kontrast tutulumu gözlemlendi ($p<0.0001$).

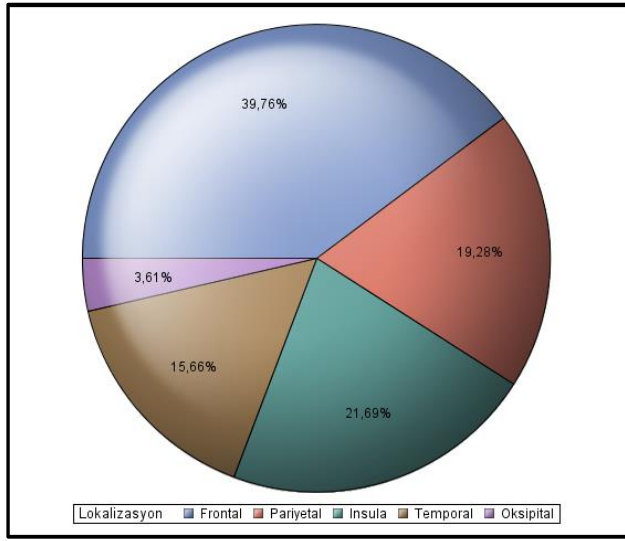


Şekil 4.6. WHO 2007 tanısına göre MRG kontrast tutulum dağılımları

Hastaların preoperatif hasta dosyaları incelendiğinde glial tümörlerin yerleşim yerlerinin dominant non-dominant hemisfer ayrımları da incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 46'sının (%55.42) dominant hemisfer, 37'sinin (%44.58) non dominant hemisfer lezyonuna bağlı olarak başvurdukları tespit edildi. Dominant

hemisferde yerleşim gösteren tümörlerin 30'u (%63,83) IDH mutant iken; non dominant hemisfer lezyonlarının 21'inin (%56,76) IDH mutant oldukları gözlemlendi.

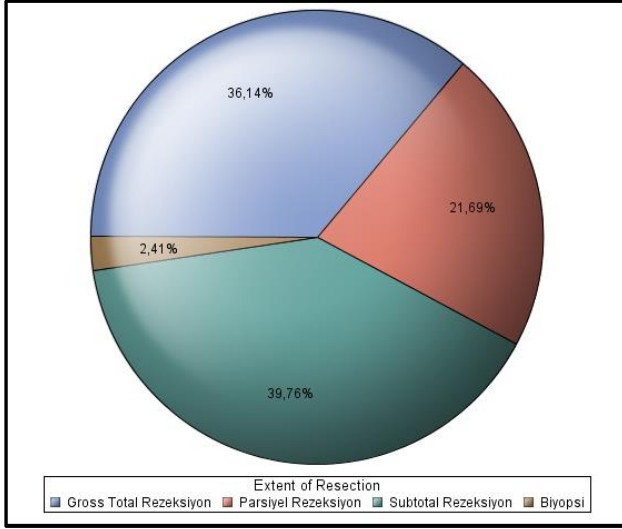
Lezyon yerleşim bölgeleri, preoperatif MR görüntülemeleri kullanılarak tespit edildi. Yerleşim bölgeleri Frontal, Pariyetal, Insuler, Temporal ve Oksipital olmak üzere 5 ana başlıkta incelendi. Birkaç bölgeye uzanımı olan lezyonlar için ise, asıl kaynaklandıkları ve/veya tümörün yüzdesel olarak çoğunluğunun bulunduğu bölge esas bölge olarak belirlenip, analize alındı. Lezyon yerleşim bölgeleri incelendiğinde; frontal 33 (%39.76), pariyetal 16 (%19.28), insula 18 (%21.69), temporal 13 (%15.66) ve oksipital 3 (%3.61) yerleşimli olduğu gözlemlendi.



Şekil 4.7. Tümör lokalizasyonlarının yüzdesel dağılımı

4.2. Cerrahi Türünün Değerlendirilmesi

Operasyona alınan hastalara uygulanan cerrahi türleri biyopsi, parsiyel rezeksiyon, subtotal rezeksiyon ve gross total rezeksiyon olmak üzere 4 ana başlıkta kategorize edildi. Çalışmamıza dahil edilen 83 hastamızın tamamına cerrahi uygulandı. Hastaların 2'sine (%2.41) biyopsi, 18'ine (%21.69) parsiyel rezeksiyon, 33'üne subtotal rezeksiyon (%39.76) ve 30'una gross total rezeksiyon (%36.14) uygulandı.



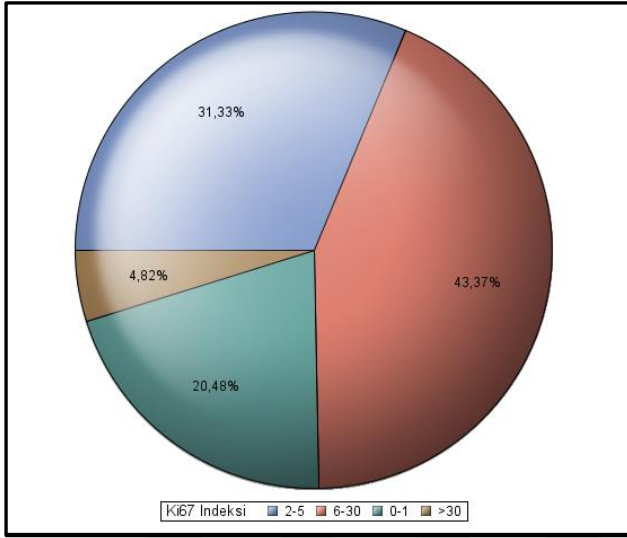
Şekil 4.8. Hastalara uygulanan cerrahi türünün yüzdesel dağılımı

4.3. Histopatolojik İnceleme

Eski histopatolojik inceleme yapılan hastaların hesaplanan Ki-67 proliferatif indeksleri; 2'nin altında olanlar, 2 - 5 arasında olanlar, 5 - 30 arasında olanlar ve 30'un üzerinde olanlar olmak üzere 4 alt başlıkta incelendi. Ki-67 değeri 2'nin altında olan 17 hasta (%20.48), Ki-67 değeri 2 - 5 arasında olan 26 hasta (%31.33), Ki-67 değeri 5 - 30 arasında 36 hasta (%43.37) ve 30'un üzerinde olan 4 hasta (%4.82) tespit edildi. Ki-67 proliferatif indeksi oranlarının histopatolojik, yeni tabakalı ve derece sistemlerine göre dağılımları incelendi. Eski histopatolojik incelemeler doğrultusunda, Ki-67 değerinin 30'un üstünde olduğu hastaların hepsi 4 (%100) oligoastrositom, Ki-67 değeri 5 - 30 arasında; 14 (%38,88) oligoastrositom, 17 (%47,22) astrositom ve 5 (%13,89) oligodendrogliom; Ki-67 değeri 2 - 5 arasında, 3 (%11,54) oligodendrogliom, 15 (%57,69) astrositom ve 8 (%30,77) oligoastrositom ve Ki-67 değeri 1 değerinin altında; 5 oligodendrogliom (%29,41), 9 (%42,74) astrositom ve 3 oligodastrositom (%17,65) olduğu gözlemlendi. Derecelerine göre incelendiğinde; 30'üstü, 4 tane Grade 3; 5 ile 30 arası 14 (%38,89) Grade 2 ve 22 (%61,11) Grade 3; 2 ile 5 arası 25 (%96,15) Grade 2 ve 1 (%3,85) Grade 3 ve 1'in altındaki değerlerdeki 17 hastanın tamamının Grade 2 olduğu gözlemlendi.

Yeni tabakalı tanımlarla Ki-67 indeksi değerlendirildiğinde; 30'un üzeri değerlerde, 2 IDH mutant astrositom ve 2 IDH wt astrositom; 5 ile 30 arası değerlerde, 18 (%50) IDH wt astrositom, 10 (%27,78) IDH mutant astrositom ve 8

(%22,22) IDH mut 1p/19q kodel oligodendrogliom; 2 ile 5 değerleri arası, 10 (%38,46) IDH wt astrositom, 11 (%42,31) IDH mut astrositom ve 5 (%19,23) IDH mut 1p/19q kodel oligodendrogliom; 1'in altındaki Ki-67 değerlerinde ise 2 (%11,76) IDH wt astrositom, 8 (%47,06) IDH mut astrositom ve 7 (%41,18) IDH mut 1p/19q kodel oligodendrogliom olgusuna rastlandı.



Şekil 4.9. Ki-67 proliferatif indeksinin belirlenen alt gruplarda yüzdesel dağılımı

4.4. Postoperatif Adjuvan Tedavilerin Değerlendirilmesi

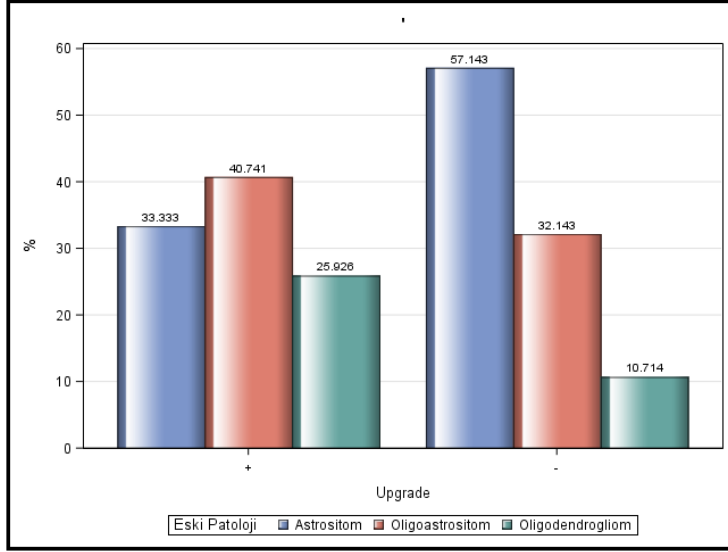
Postoperatif takiplerinde adjuvan terapi alan hastalar, kemoterapi ve radyoterapi alıp almamasına göre, her 2 tedavi modalitesini de almayanlar, her 2 tedavi modalitesini de alanlar, sadece kemoterapi alanlar ve sadece radyoterapi alanlar olmak üzere 4 alt gruba ayrıldı. Yapılan analizler sonunda, hastaların 35'i (%42,17) her 2 tedavi modalitesini de almazken; 31 hastaya (%37,35) her 2 tedavi modalitesi de uygulandı. Bunun haricinde, 5 hasta (%6,2) sadece kemoterapi alırken, 12 hastaya (%14,46) sadece radyoterapi uygulandı. Adjuvan tedavi alan ve almayan hastaların tanı grupları ve dereceleri incelendiğinde; her 2 tedaviyi almayan hastaların 7'si (%20) oligodendrogliom, 18'i (%51,43) astrositom ve 10'u (%28,57) oligoastrositom; her 2 tedaviyi de alan hastaların 2'si (%6,45) oligodendrogliom, 16'sı (%51,61) astrositom ve 13'ü (%41,94) oligoastrositom; sadece kemoterapi alanların 1'i (%20) oligodendrogliom ve 4'ü (%80) astrositom; sadece radyoterapi

alanların ise 4'ü (%33,33) oligodendrogliom, 3'ü (%25) astrositom ve 5'i (%41,67) oligoastrositom olarak saptandı. Tümör derecelerine göre incelendiğinde; her 2 tedaviyi almayan hastaların 32'si (%91,43) Grade 2 ve 3'ü (%8,57) Grade 3; her 2 tedaviyi de alanların 14'ü (%45,16) Grade 2 ve 17'si (%54,84) Grade 3; sadece kemoterapi alanların 3'ü (%60) Grade 2 ve 2'si (%40) Grade 3; sadece radyoterapi alanların da 7'si (%58,33) Grade 2 ve 5'i (%41,67) Grade 3 olarak tespit edildi.

4.5. Tedavi Sonrası Hasta Takipleri

Postoperatif takiplerinde nüks gelişip, tekrar opere edilen 28 hasta uygulanan cerrahi türleri parsiyel rezeksiyon, subtotal rezeksiyon ve gross total rezeksiyon olarak 3 kategoriye ayrıldı. Hastaların 6'sına (%21.43) parsiyel rezeksiyon, 11'ine subtotal rezeksiyon ve 11'ine gross total rezeksiyon uygulandı. Postoperatif takiplerinde bu hastaların adjuvan tedavi alıp almadıkları da değerlendirildi. Preoperatif incelemeye benzer şekilde ikinci postoperatif adjuvan terapi 4 alt grupta incelendi. Radyoterapi ve kemoterapi almayan hasta sayısı 6 (%21.43) iken, her 2 tedavi modalitesini alan hasta sayısı 17 (%60.71) olarak analiz edildi. Sadece kemoterapi alan hasta sayısı 4 (%14.29) bulunurken, sadece 1 hastaya (%3.57) radyoterapi uygulandı.

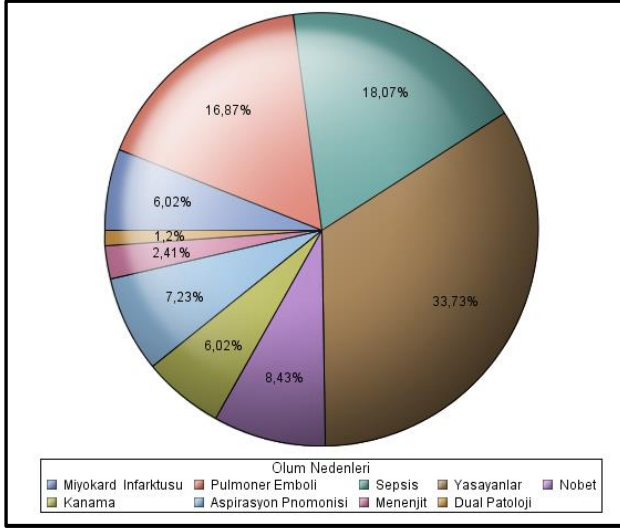
Genetik veri uygunluğu da dikkate alınarak çalışmaya alınan 83 hastanın 27'sinin (%32,53) operasyonlar sonrası patolojilerinde upgrade olduğu gözlemlendi. Upgrade olan hastaların ortalama yaşı 37,4(18-68) yıl olarak hesaplandı. Upgrade olduğu tespit edilen 28 hastanın 16'sı (%59,26) erkek iken, 11'inin (%40,74) kadın olduğu gözlemlendi. Upgrade olan hastaların 7'si (%25,93) oligodendrogliom, 9'u (%33,33) astrositom ve 11'i (%40,74) oligoastrositom olduğu gözlemlendi. Tümör dereceleri dikkate alındığında; hastaların 20'si (%74,07) Grade 2 iken, 7'sinin (%25,93) Grade 3 olduğu gözlemlendi.



Şekil 4.10. Upgrade olan hastaların histopatolojik dağılımı

Hasta takiplerinde ölen 55 hastanın ölümlerinin 8 farklı nedenle olduğu tespit edildi ve bu ölüm nedenleri direk tümöre bağlı, indirek tümöre bağlı ve tümörden bağımsız olmak üzere 3 ana kategoriye ayrıldı. Direk tümöre bağlı nedenlerden kanama 5 hastada (%9.09) görülürken, muhtemel nöbet veya kafa içi basınç artışına yol açan diğer nedenlerle ölen hasta sayısı 7 (%12.73) olarak saptandı. Aspirasyon pnömonisi nedeniyle 6 (%10.91) hasta, pulmoner emboli nedeniyle 14 (%25.45) hasta, menenjit nedeniyle 2 (%3.64) hasta, sepsis nedeniyle 15 (%27.27) hastanın öldüğü kaydedildi ve bu ölüm nedenleri indirek tümöre bağlı nedenler olarak sınıflandırıldı. Tümörden bağımsız ölüm nedenleri olarak, dual patoloji 1 (%1.82) ve miyokart infarktüsü 5 (%9.09) hastada görüldü.

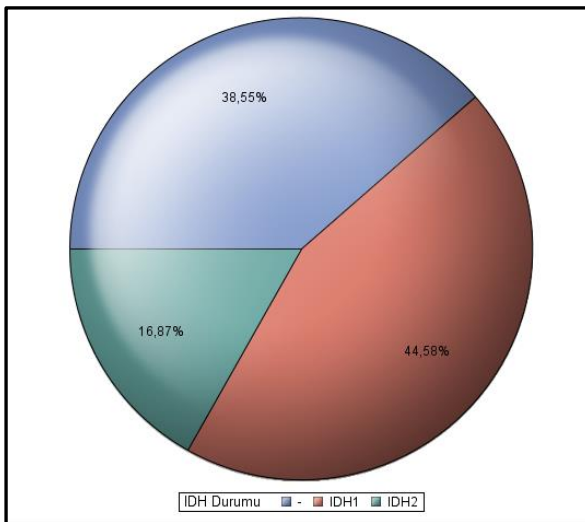
Ölüm nedenleri sınıflamasında direk tümöre bağlı ölen hasta sayısı 12 (%21.82), indirek tümöre bağlı ölen hasta sayısı 38 (%69.09) ve tümörden bağımsız nedenle ölen hasta sayısı da 5 (%9.09) olarak kaydedildi.



Şekil 4.11. Tüm ölüm nedenlerinin yüzdesel dağılımı

4.6. Yeni Histopatolojik İnceleme Yapılması

Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilen IDH sekanslama ve 1p/19q FISH analizleri sonucunda 83 hastanın genetik analizleri yapıp, WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflaması sonrası tabakalı tanımlar açısından gerekli olan moleküler belirteçler yönünden durumları tespit edildi. Yapılan analizlerde hastaların 51'inde (%61,45) IDH pozitif saptanırken; 32'sinde (%38,55) IDH negatif olarak tespit edildi. IDH pozitif saptanan 51 hastanın 37'sinde (%72,55) IDH1, 14'ünde (%27,45) IDH2 pozitif olduğu görüldü. FISH analizleri sonrası yapılan değerlendirmelerde ise; hastaların 20'sinde (%24,10) 1p/19q pozitif saptanırken, 65'ünde 1p/19q (%75,90) kodelasyonu negatif olduğu gözlemlendi.



Şekil 4.12. Çalışmadaki hastaların IDH negatif, IDH1 ve IDH2 yüzdesel dağılımı

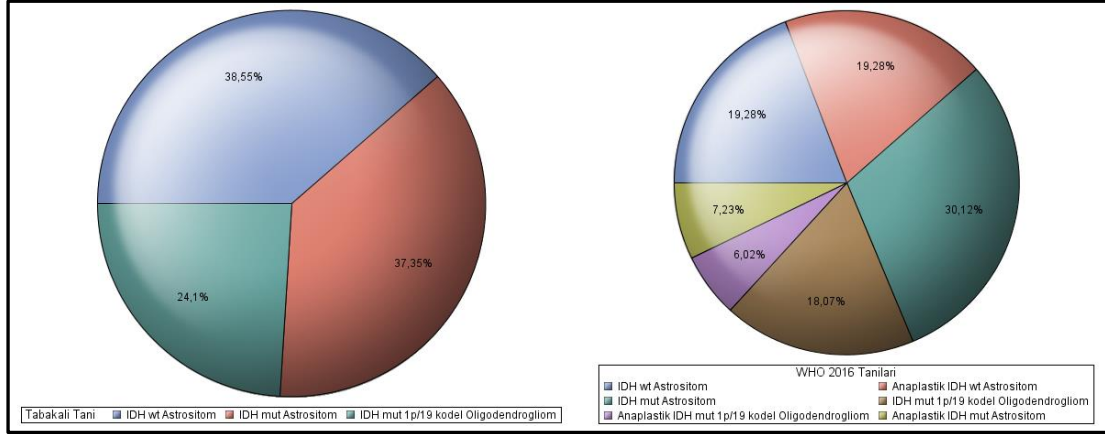
4.7 Yeni Biyomoleküler Belirteçlerin Çalışılması Sonrası Yeni Tabakalı Tanıların Belirlenmesi

Eski histopatolojik tanıların moleküler belirteçlerin analizi sonrası yeni tabakalı tanıların geçişi sonrası sınıflamalar değişti ve analizler yeni hasta grupları için tekrar uygulandı. Yeni tabakalı tanıların sonrası yapılan analizlerde; 20 (%24,10) hasta IDH mutant 1p/19q kodelesyonu olan oligodendrogliom, 31 (%37,35) hasta IDH mutant astrositom ve 32 (%38,55) hasta IDH wt astrositom olarak gruplandırıldı. Derecelerine göre de yeni analizler incelendiğinde; Grade 2 IDH mutant, 1p/19q kodelesyonu pozitif oligodendrogliom 15 (%18,07) hasta, Grade 2 IDH mutant astrositom 25 (%30,12) hasta, Grade 2 IDH wt astrositom 16 (%19,28) hasta, Grade 3 IDH mutant, 1p/19q kodelesyonu pozitif oligodendrogliom 5 (%6,02) hasta, Grade 3 IDH mutant astrositom 6 (%7,23) hasta, Grade 3 IDH wt astrositom 16 (%19,28) hasta olarak gözlendi.

Eski histopatolojik tanılarıdaki IDH pozitiflik oranları değerlendirildiğinde; oligodendrogliom grubunda IDH hastaların 12'sinde (%92,31), oligoastrositom grubunda hastaların 16'sında (%55,17) ve astrositom grubunda hastaların 23'ünde (%56,1) IDH pozitif olduğu gözlendi.

Tanı gruplarının birbirine dağılımı incelendiğinde; Oligodendrogliom eski tanı 13 hastanın 11'i (%84,62) IDH mutant, 1p/19q kodelesyonu olan oligodendrogliom yeni tabakalı tanı grubuna, 1'i (%7,69) IDH mutant astrositom grubuna, 1'i (%7,69) de IDH wt astrositom grubuna değişim gösterdi. Astrositom eski tanı 41 hastanın; 3'ü (%7,32) IDH mutant, 1p/19q kodelesyonu olan oligodendrogliom yeni tabakalı tanı grubuna, 20'si (%48,78) IDH mutant astrositom grubuna, 18'i (%43,90) de IDH wt astrositom tanı grubuna transfer oldu (Tablo 4.13).

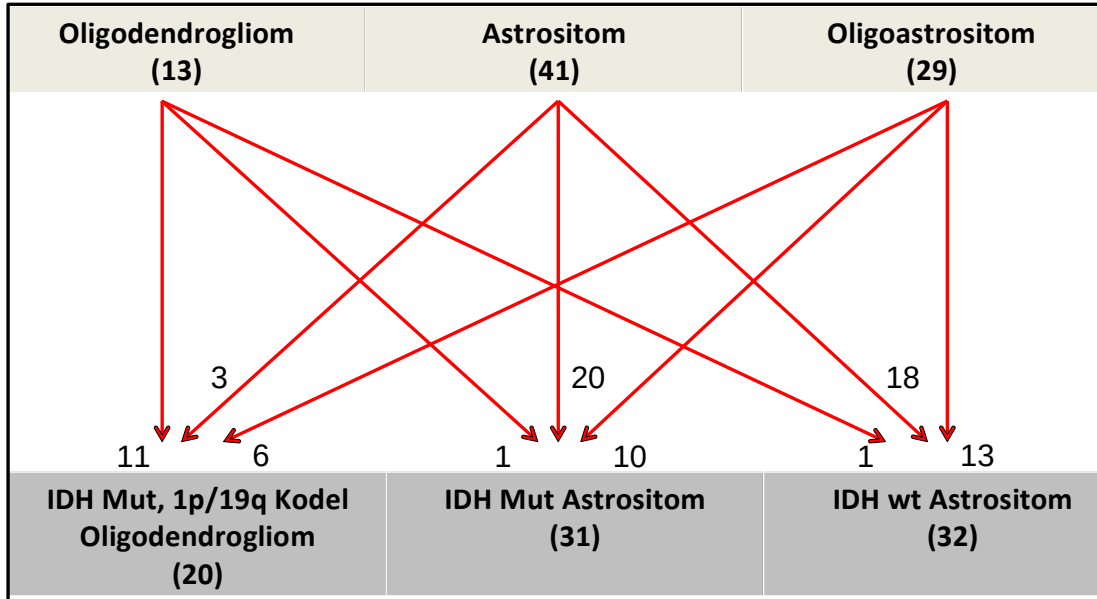
Tanı grupları arasında, 29 hastalı Oligoastrositom grubunda ise 6 (%20,69) hasta IDH mutant, 1p/19q kodelesyonu olan oligodendrogliom yeni tabakalı tanı grubuna, 10 (%34,48) hasta IDH mutant astrositom grubuna, 13 (%44,83) hasta da IDH wt astrositom grubuna geçti.



Şekil 4.13. Yeni moleküler tanıların ve derecelendirme sonrası tabakalı tanıların dağılımı

Tablo 4.1. Eski histopatolojik tanıların ve yeni tabakalı tanıların dağılımı

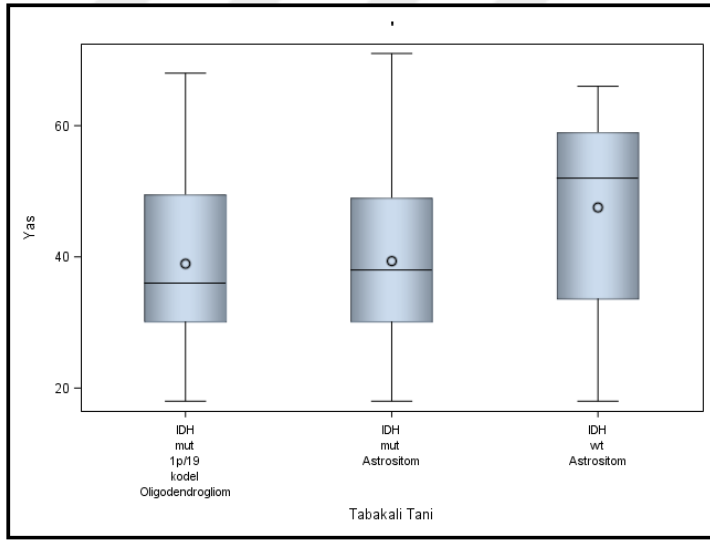
WHO 2007 Tanı Grupları	WHO 2016 Tanı Grupları
Grade 2 Oligodendrogliom (12)	Grade 2 1p/19q ve IDH mut Oligodendrogliom (15)
Grade 2 Astrositom (32)	Grade 2 IDH mut Astrositom (25)
Grade 2 Oligoastrositom (12)	Grade2 IDH-wt Astrositom (16)
Grade3 Oligodendrogliom (1)	Grade 3 1p/19q ve IDH mut Oligodendrogliom (5)
Grade 3 Astrositom (9)	Grade 3 IDH mut Astrositom (6)
Grade 3 Oligoastrositom (17)	Grade 3 IDH-wt Astrositom (16)



Şekil 4.14. Eski histopatolojik tanıların yeni tabakalı tanıya numerik dönüşümü

4.8. Genetik Bilgiler Işığında Ortaya Çıkan Yeni Tabakalı Tanıların Eski Tanılar İle Karşılaştırılması

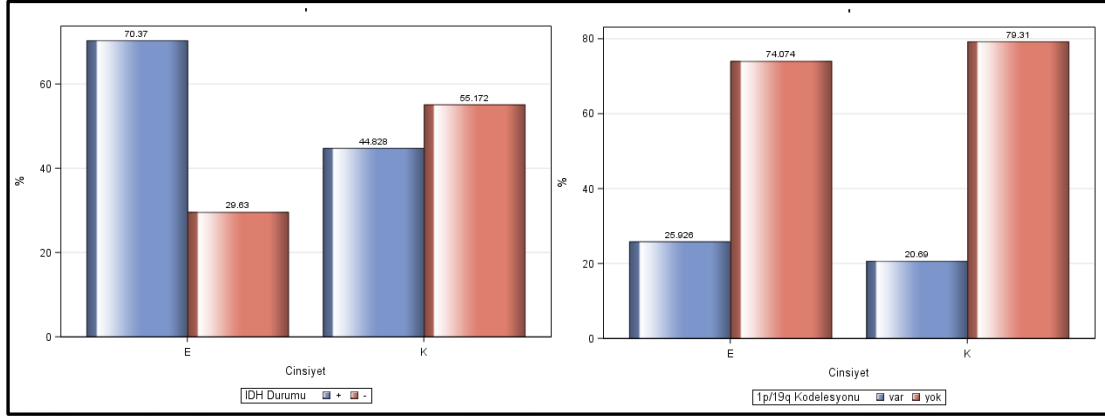
Yeni tabakalı tanıli hasta grupları arası yaş dağılımları incelendiğinde, oligoastrozitomların diğer tanı gruplarına dağılımları da düşünüldüğünde; IDH mutant, 1p/19q kodelesyonlu Oligodendrogliomlarda ortalama yaş 38,95 (18-68) yıl iken, IDH mutant astrositomlarda ortalama yaş 39,35 (18-71) yıl ve IDH wt astrositomlarda ortalama yaş 47,53 (18-66) yıl olarak hesaplandı. Grade 2 IDH ve 1p/19q kodelesyonu pozitif saptanan oligodendrogliomların ortalama yaşı 40,27 yıl, Grade 3 IDH ve 1p/19q kodelesyonu pozitif oligodendrogliomların ortalama yaşı 35 yıl, Grade 2 IDH mutant astrositomların ortalama yaşı 38,48 yıl, Grade 3 IDH mutant astrositomların ortalama yaşı 43 yıl, Grade 2 IDH-wt astrositomların ortalama yaşı 48,5 yıl ve Grade 3 IDH wt hastaların ortalama yaşı 46,56 yıl olarak saptandı. IDH pozitif hastaların ortalama yaşı 39,2 yıl iken, IDH-wt olan hastaların ortalama yaşları 47,53 yıl olarak saptandı. FISH analizi sonuçları incelendiğinde; 1p/19q kodelesyonu pozitif olan hastaların ortalama yaşı 39,55 yıl, 1p/19q kodelesyonu negatif olan hastaların ortalama yaşlarının ise 43,32 yıl olduğu gözlemlendi.



Şekil 4.15. Yeni tabakalı tanısı olan hastaların yaş ortalamaları

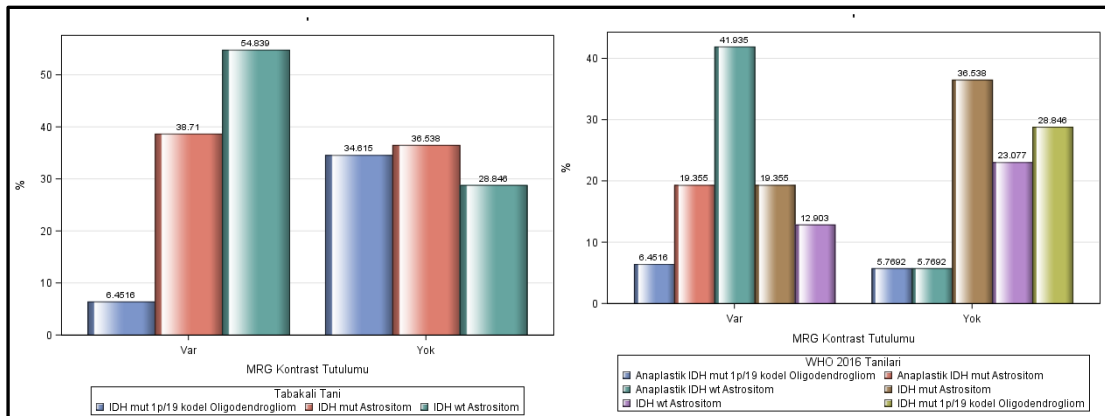
Genetik analizler sonrası cinsiyet dağılımı incelendiğinde; IDH pozitif hastaların 38'i (%74,51) erkek, 13'ü (%25,49) kadın; IDH negatif hastaların 16'sı (%50) erkek, 16'sı (%50) kadın olduğu görüldü ($p=0.0226$). Bunun yanında 1p/19q kodelesyonu pozitif hastaların 14'ü erkek (%70) erkek, 6'sının (%30) kadın olduğu;

1p/19q kodelesyonu negatif hastaların ise 40'ının (%63,49) erkek, 23'ünün kadın (%36,51) olduğu gözlemlendi.



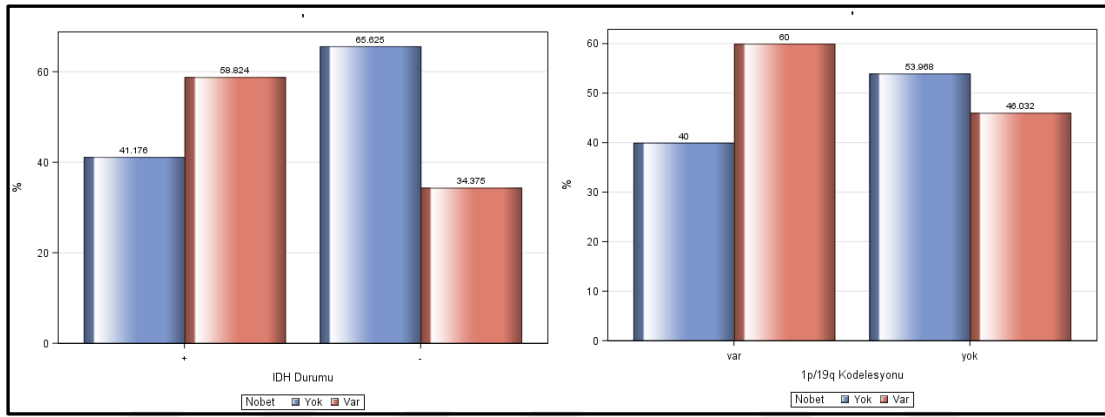
Şekil 4.16. IDH ve 1p/19q kodelesyonu pozitif ve negatif hastaların cinsiyet dağılım yüzdeleri

Genetik analiz sonrası glial tümörlerin moleküler yapısının ortaya konmasının ardından hastaların MR görüntüleri tekrar değerlendirildi. MR görüntülemelerde, IDH mutasyonu taşıyan IDH pozitif hastaların kontrast tutulumları karşılaştırıldı. IDH pozitif 51 hastada kontrast tutulumu 14'ünde (%27,45) gözlenirken, IDH negatif 32 glial tümörde ise MR'larda kontrast tutulumu gözlenen 17 (%53,13) hasta tespit edildi ($p=0.0186$). 1p/19q ile yapılan değerlendirmelerde 1p/19q pozitif olduğu gözlenen hastalarda MR'larında kontrast tutulumu sadece 2 (%10) hastada gözlemlendi ($p=0.0236$). IDH mutant, 1p/19q kodelesyonu mevcut olan 20 hastanın 2'sinde (%10), 31 IDH mutant astrositomun 12'sinde (%38,71) ve 32 IDH wt astrositomun 17'sinde (%53,13) MR'da kontrast madde tutulumu gözlemlendi ($p=0.0074$).



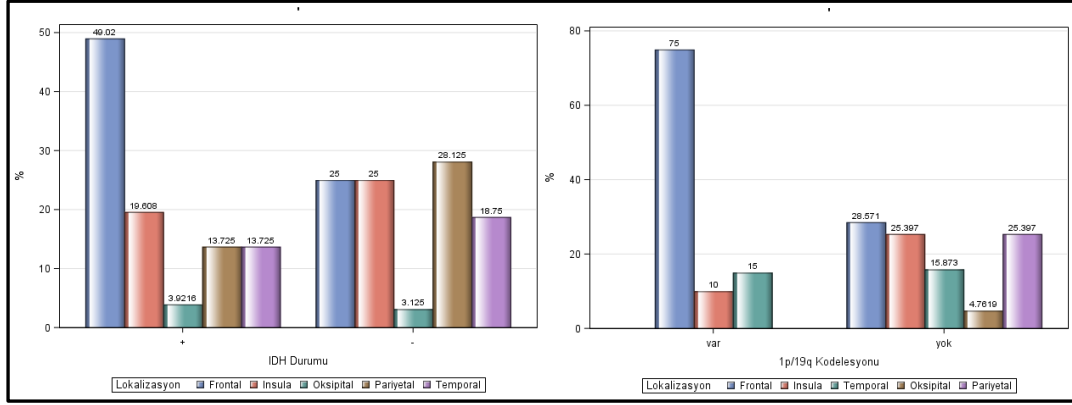
Şekil 4.17. Yeni tabakalı tanıların MRG kontrast tutulum oranları

Glioma ilişkili nöbetlerin moleküler belirteçlerle olan ilişkisi incelendiğinde; IDH pozitif 51 hastanın 30’unda (%61,45) glioma ilişkili nöbet olduğu görüldü. Bu hastalardan 21’i (%70) IDH1 pozitif iken, 9’u IDH 2 (%30) pozitif. IDH negatif tümörlerde ise glioma ilişkili nöbet, 32 hastanın 11’inde (%34,38) gözlemlendi ($p=0.0301$). 1p/19q kodelesyonu ile glioma ilişkili nöbet sıklığı birlikteliği incelendiğinde; 1p/19q kodelesyonuna sahip glial tümörlü 20 hastanın 12’sinde (%60) glioma ilişkili nöbet gözlenirken; 1p/19q kodelesyonu bulundurmeyan glial tümörlü 53 hastanın 29’unda (%54,71) glioma ilişkili nöbet tespit edildi.



Şekil 4.18. IDH ve 1p/19q kodelesyonu pozitif ve negatif hastalarda glioma ilişkili nöbet birlikteliği

IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonlarının Grade 2 ve 3 glial tümörlü hastalarda lezyon yerleşimi üzerine etkisi incelendi. Frontal bölgedeki 33 tümörün 25’i (%75,76), parietal bölgedeki 16 tümörün 7’si (%43,75), insuler bölgedeki 18 tümörün 10’u (%55,56), temporal bölgedeki 13 tümörün 7’si (%53,85) ve oksipital bölgedeki 3 tümörün 2’si (%66,67) IDH mutasyonu taşıyan tümörler oluşturdu. IDH1 mutasyonu taşıyan tümörlerin 19’u (%51,35) frontal, 7’si (%18,92) insuler, 5’i (%13,51) temporal, 5’i (%13,51) parietal ve 1’i (%2,7) oksipital bölgede yerleşirken; IDH2 mutasyonu taşıyan tümörlerin 6’sı (%42,86) frontal, 3’ü (%21,43) insüler, 2’si (%14,29) parietal, 2’si (%14,29) temporal ve 1’i (%7,14) oksipital bölgede yerleştikleri tespit edildi. 1p/19q kodelesyonu içeren tümörlerin 15’i (%75) frontal, 3’ü (%15) temporal ve 2’si (%10) insuler bölge yerleşimlidir.



Şekil 4.19. IDH ve 1p/19q kodelesyonu pozitif ve negatif tümörlerin hemisferik lokalizasyon dağılımı

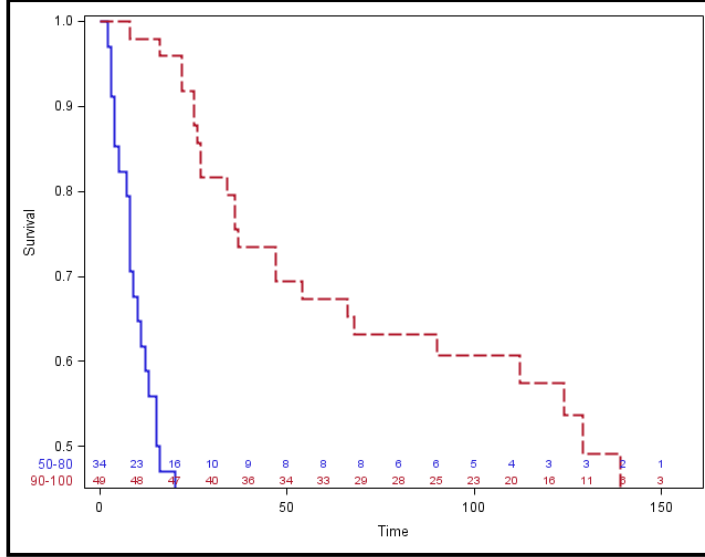
Çalışmaya dahil edilen ve takiplerde upgrade olan 28 hastanın 21'inin IDH pozitif olduğu gözlemlendi. 21 hastanın 19'unun (%90,48) IDH1, 2'sinin IDH2 (%9,52) pozitif olduğu gözlemlendi. 1p/19q analizleri, upgrade olan hastalarda incelendiğinde; hastaların 10'unda (%35,71) 1p/19q kodelesyonu görüldü.

Çalışmaya dahil edilen 83 hasta incelendiğinde, hastaların 28'inin yaşıyor olduğu görüldü. Yaşayan hastalar incelendiğinde hastaların 27'sinin (%96,43) IDH mutasyonu taşıdığı, 14'ünün (%50) 1p/19q kodelesyonu taşıdığı görüldü. Yaşayan hastalardaki IDH'ların alt grup analizi yapıldığında IDH mutasyonlarının 21'inin (%77,78) IDH1, 6'sının (%22,22) IDH2 mutasyonu içerdiği tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen fakat takiplerde ölen hastalar incelendiğinde ise, ölen 55 hastanın sadece 24'ünde (%43,64) IDH mutasyonu olduğu görülürken; 1p/19q kodelesyonu ise ölen hastaların 6'sında (%10,91) görüldü.

4.9. Sağkalım Analizleri ve Eski Tedavilerin Yeni Sonuçlarla Uyumu

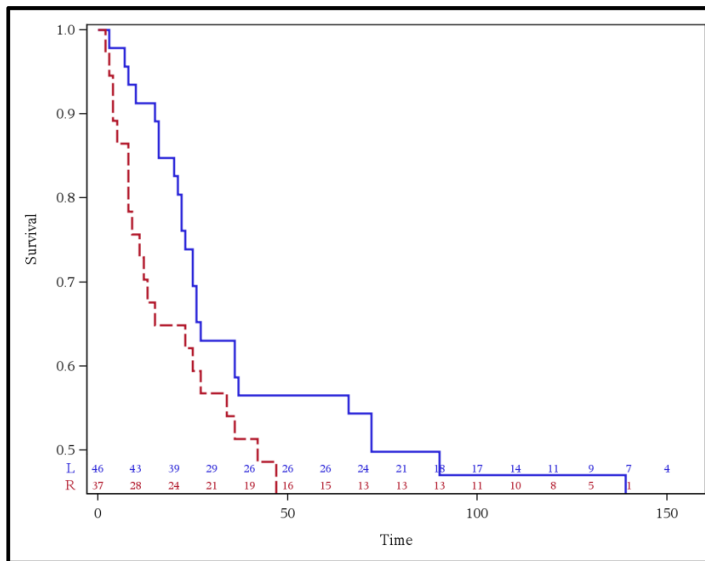
Hastaların başvuru Karnofsky Performans skorlarının sağkalım etkileri incelendi. IDH mutant tümörler grubunun ortalama KPS değeri 93 iken, IDH wt tümör grubunun ortalama KPS değeri 78 olarak hesaplandı. Karnofsky performans skorları ilki, düşük Karnofsky değerleri olarak adlandırılan 50 ile 80 arası grup ve ikincisi yüksek Karnofsky değerleri olarak adlandırılan 90 ve 100 puanları içeren grup olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. 50 ile 80 Karnofsky Skorlarını içeren ilk grubun progresyonsuz sağkalım süresi 26,9 ay, genel sağkalım süresi 37,4 ay iken;

90 ve 100 Karnofsky performans puanlarını içeren ikinci grubun progresyonsuz sağkalım süresi 55,6 ay, genel sağkalım süresi 88,6 ay olarak saptandı ($p<0.0001$).



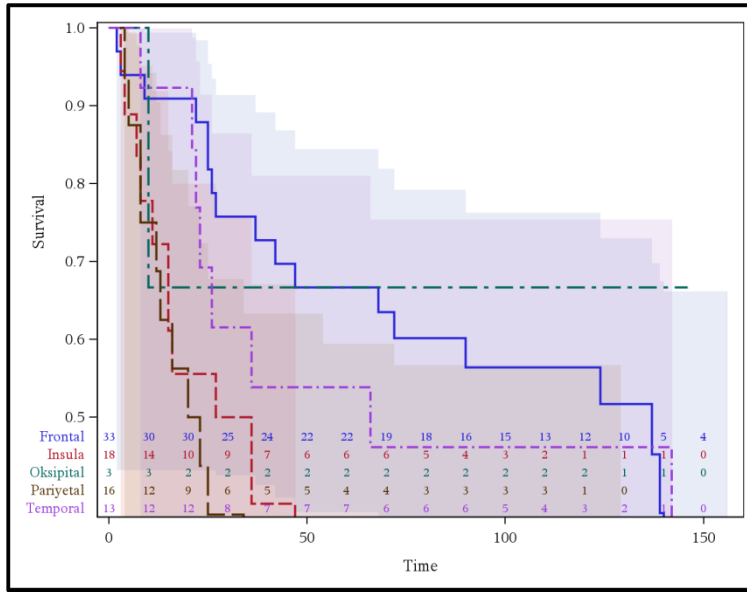
Şekil 4.20. Başvuru Karnofsky Performans Skoru ve sağkalım analizi

Lezyon yerleşim yerinin, dominant non-dominant hemisfer ayrımının sağkalım analizi yapıldı. Analizler sonucunda dominant hemisfer yerleşimli lezyonların progresyonsuz sağkalım süresi 49,7 ay iken; genel sağkalım süresi 73,1 ay olarak hesaplandı. Non-dominant hemisfer yerleşimli lezyonların ise progresyonsuz sağkalım süresi 36,6 ay, genel sağkalım süresi 60,7 ay olarak hesaplandı ($p=0.035$).



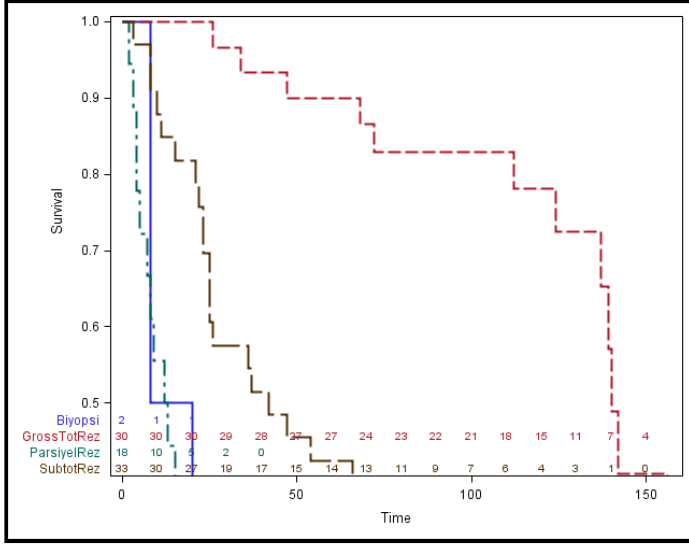
Şekil 4.21. Dominant ve non-dominant hemisfer yerleşiminin sağkalım üzerine etkisi

Hemisfer dominansı dışında, lezyonların hemisfer içerisindeki yerleşim yerinin sağkalım üzerine etkileri de analiz edildi. Progresyonsuz sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; frontal bölgede 60,1 ay, insüler bölgede 28,72 ay, temporal bölgede 49,15 ay, pariyetalde 28,1 ay ve oksipital bölgede 17 ay olarak hesaplandı. Lokalizasyona bağlı genel sağkalım analizi yapıldığında; frontal bölgede 85,6 ay, insüler bölgede 47 ay, temporal bölgede 70,7 ay, pariyetalde 46,6 ay ve oksipital bölgede 92,7 ay olduğu saptandı ($p=0.047$).



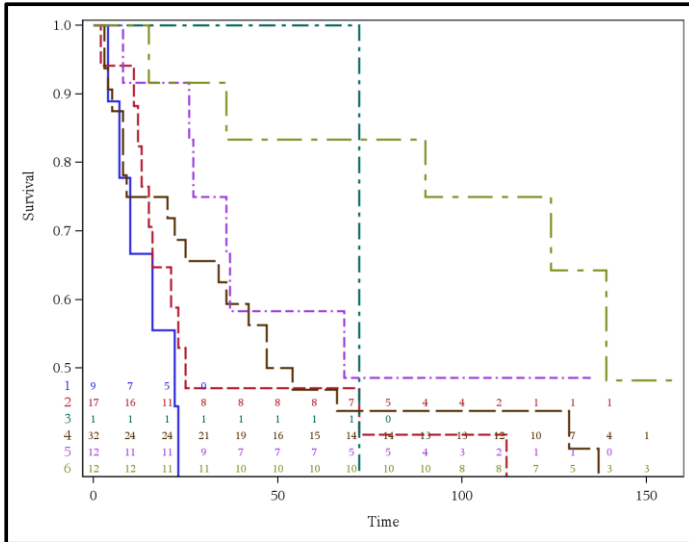
Şekil 4.22. Hemisferik tümör lokalizasyonunun sağkalım üzerine etkisi

Cerrahi türlerine göre yapılan sağkalım analizlerinde; biyopsi yapılan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi 14 ay, parsiyel rezeksiyon yapılan hastaların 9,2 ay, subtotal rezeksiyon yapılan hastaların 35,6 ay ve gross total rezeksiyon uygulanan hastaların ise ortalama sağkalım sürelerinin 75,7 ay olduğu gözlemlendi. Genel sağkalım süreleri değerlendirildiğinde; biyopsi yapılanların 14 ay, parsiyel rezeksiyon yapılanların 14,6 ay, subtotal rezeksiyon yapılanların 58 ay ve gross total rezeksiyon yapılan hastaların genel sağkalım süreleri 113,6 ay olarak hesaplandı ($p<0.001$).



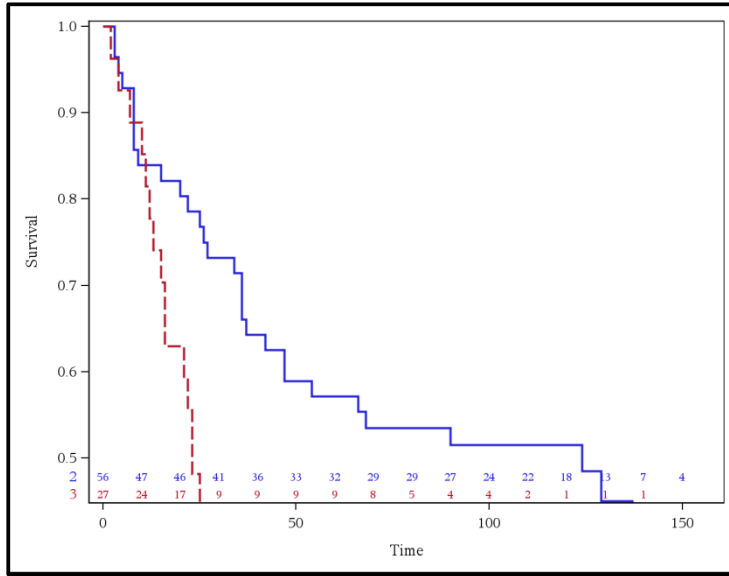
Şekil 4.23. Cerrahi türünün sağkalım üzerine etkisi

Eski histopatolojik sınıflama sonrası patolojik tanılara göre sağkalım analizleri yapıldı. Yapılan analizlerde Grade 2 oligodendrogliomların progresyonsuz sağkalımları 85,2 ay, genel sağkalım süreleri 112,1 ay; Grade 2 astrositomların progresyonsuz sağkalım süreleri 42,8 ay, genel sağkalım süreleri 73 ay; Grade 2 oligoastrositomların progresyonsuz sağkalımları 36,8 ay, genel sağkalım süreleri 66,8 ay; Grade 3 oligodendrogliomların progresyonsuz sağkalımları 40 ay, genel sağkalım süreleri 72 ay; Grade 3 astrositomların progresyonsuz sağkalımları 12,6 ay, genel sağkalım süreleri 17,8 ay ve Grade 3 oligoastrositomların progresyonsuz sağkalımları 38,1 ay, genel sağkalım süreleri 52,7 ay olarak hesaplandı ($p=0.04$).



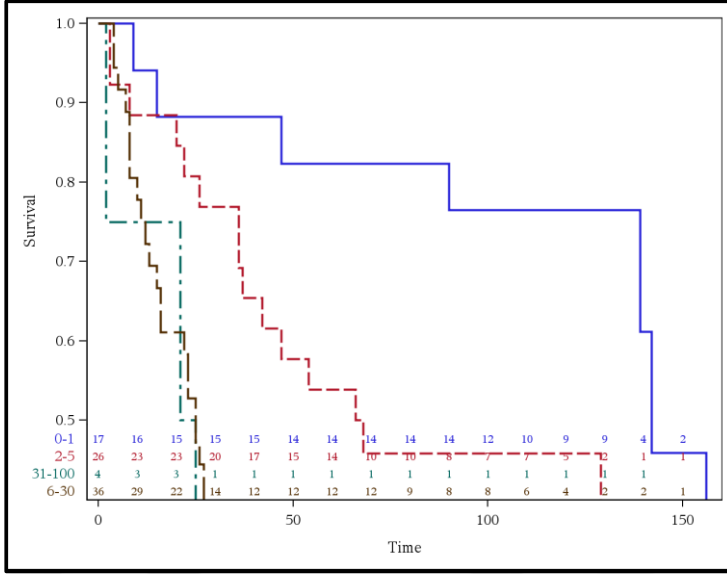
Şekil 4.24. Eski histopatolojik tanıların sağkalım analizi

Tümörler derecelerine göre yapılan sağkalım analizlerinde, Grade 2 glial tümörlerin progresyon sağkalım süreleri 50,7 ay iken; Grade 3 tümörlerin progresyonsuz sağkalım süreleri 29,7 ay olarak hesaplandı. Grade 2 tümörlerin genel sağkalım süreleri 80,1 ay iken; Grade 3 tümörlerin ise genel sağkalım süreleri 41,8 ay olarak saptandı ($p=0,0021$).



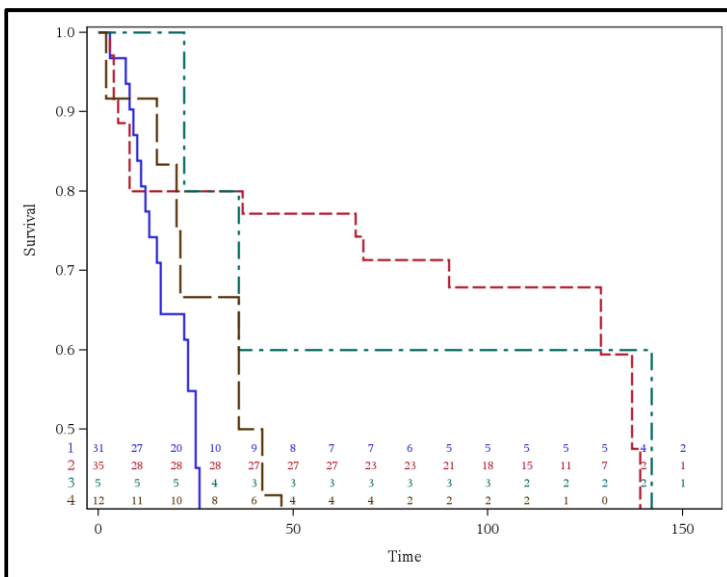
Şekil 4.25. Tümör derecelerine göre sağkalım analizi

Hücrel mitotik indeksin tespitinde yol gösterici olan Ki-67 proliferatif indeksi 2'nin altı, 2 ile 5 arası, 5 ile 30 arası ve 30'un üzeri olacak şekilde 4 alt gruba ayrıldı. Alt grup analizlerinde Ki-67 değerinin 2'nin altında olduğu grupta genel sağkalım süresi ortalama 109,6 ay, 2 ile 5 arasındaki grupta ortalama genel sağkalım 66 ay, 5 ile 30 arasındaki grupta 49,9 ay ve 30'un üzeri olan alt grupta ise 47 ay olarak tespit edildi ($p=0,0034$).



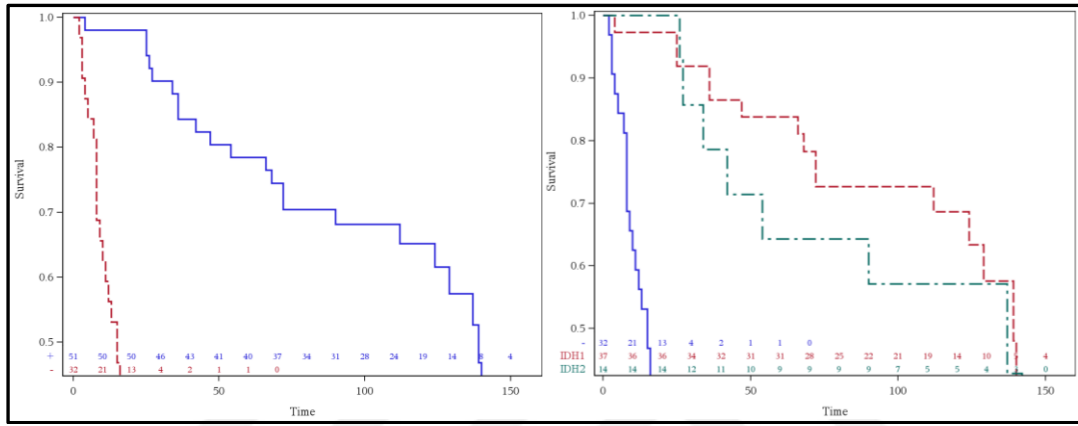
Şekil 4.26. Ki-67 proliferatif indeksi alt gruplarının sağkalım analizi

Operasyon sonrası takiplerinde adjuvan tedavi şemalarına göre alt sınıflara ayrılan hastaların sağkalım analizleri yapıldı. Hastalardan radyoterapi ve kemoterapi tedavilerinin her 2'sini de alanların progresyonsuz sağkalım süreleri 31,5 ay, genel sağkalım süreleri 48,2 ay iken; her 2 tedaviyi de almayanların progresyonsuz sağkalım süreleri 55,2 ay, genel sağkalım süreleri 87,3 ay olarak saptandı. Sadece kemoterapi alanların progresyonsuz sağkalım süreleri 57,2 ay, genel sağkalım süreleri 92,4 ay iken; sadece radyoterapi alanların progresyonsuz sağkalım süreleri 37 ay, genel sağkalım süreleri 49,9 ay olarak hesaplandı ($p=0,0026$).



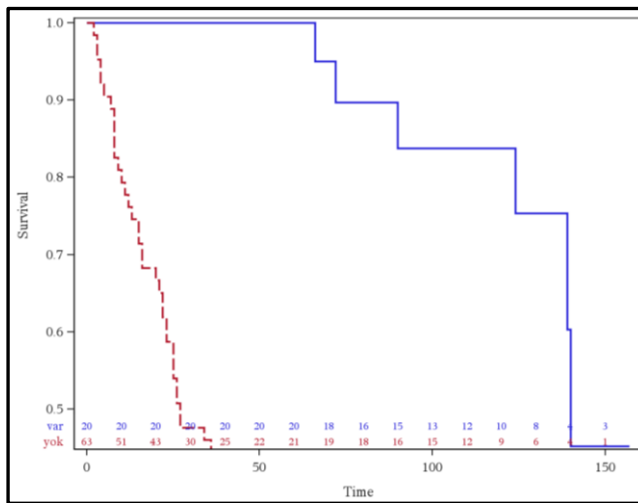
Şekil 4.27. Postoperatif adjuvan tedavi şemasının sağkalım üzerine etkisi

Yeni tabakalı tanıları oluşturmak amacıyla yapılan genetik analizler sonrası hasta sağkalımı için moleküler belirteçlerin önemini vurgulamak amacıyla yapılan sağkalım analizlerinde, IDH mutasyonu saptanan hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri 62,9 ay, genel sağkalım süreleri 98,8 ay olarak saptandı ($p<0.0001$). IDH1 pozitiflerin progresyonsuz sağkalım süreleri 63,3 ay, genel sağkalım süreleri 99,2 ay iken; IDH2 pozitiflerin progresyonsuz sağkalım süreleri 61,9 ay; genel sağkalım süreleri 97,9 ay olarak hesaplandı ($p<0.0001$).



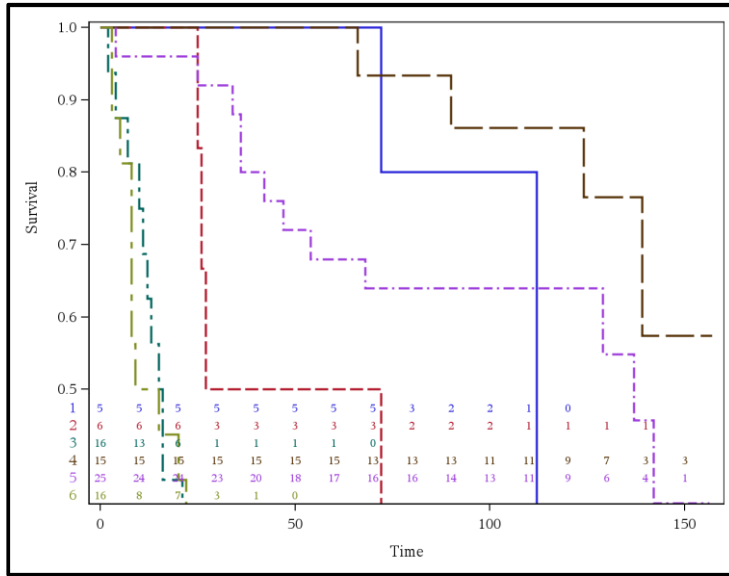
Şekil 4.28. IDH negatif, IDH1 ve IDH2 pozitif tümörlerin sağkalım analizi

Oligodendrogliomlar için oldukça önemli bir moleküler belirteç olan 1p/19q kodelesyonunun sağkalım analizi yapıldığında; 1p/19q kodelesyonu mevcut hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri 72,7 ay, genel sağkalım süreleri 114,5 ay iken; 1p/19q kodelesyonu bulunmayan hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri 34,68 ay, genel sağkalım süreleri 52,71 ay olarak saptandı ($p<0.0001$).



Şekil 4.29. 1p/19q kodelesyonu olan ve olmayan hastaların sağkalım analizi

Moleküler belirteçlerin kullanılıp eski histopatolojik veriler ile kombine edilmesi sonucu elde edilen yeni tabakalı tanıların sağkalım analizleri yapıldı. Sağkalım analizleri sonucunda, IDH mutant, 1p/19q kodelesyonu pozitif oligodendrogliomların progresyonsuz sağkalım süresi 74,5 ay, genel sağkalım süresi 113,1 ay, IDH mutant astrositomların progresyonsuz sağkalım süresi 55,4 ay, genel sağkalım süresi 89,7 ay ve IDH wt astrositomların progresyonsuz sağkalım süresi 13 ay, genel sağkalım süresi 17,8 ay olarak tespit edildi. Derecelerine göre değerlendirme detaylı hale getirildiğinde ise; Grade 2 IDH mutant, 1p/19q kodelesyonu pozitif oligodendrogliomların progresyonsuz sağkalım süresi 79,3 ay, genel sağkalım süresi 121,2 ay, Grade 2 IDH mutant astrositomların progresyonsuz sağkalım süresi 57,9 ay, genel sağkalım süresi 95,3 ay ve Grade 2 IDH wt astrositomların progresyonsuz sağkalım süresi 12,4 ay, genel sağkalım süresi 17,6 ay olarak hesaplanır iken; Grade 3 IDH mutant, 1p/19q kodelesyonu pozitif oligodendrogliomların progresyonsuz sağkalım süresi 60 ay, genel sağkalım süresi 88,8 ay, Grade 3 IDH mutant astrositomların progresyonsuz sağkalım süresi 45 ay, genel sağkalım süresi 66 ay ve Grade 3 IDH wt astrositomların progresyonsuz sağkalım süresi 14,4 ay, genel sağkalım süresi 18 ay olarak saptandı ($p<0.0001$).



Şekil 4.30. Yeni tabakalı tanıları sonrası sağkalım analizi

5. TARTIŞMA

Grade 2 ve 3 Glial Tümörler üzerine yapılan son çalışmalarda histopatolojik tanıların tek başına yeterli olmadığı, IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu gibi moleküler belirteçlerin sadece histopatoloji ile yapılan sınıflamalara göre daha doğru sonuçlar verdiğinin anlaşılmasının ardından, WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflamasında moleküler belirteçler de tabakalı tanı sistematığının içerisinde yer almışlardır (153, 191, 245, 260).

Glial tümörlerde son dönemdeki genetik zeminin baskın tarafının keşfedilmesinin ardından derecelendirme sisteminin önemini yitireceğine dair düşünceler giderek etkisini göstermektedir (191, 261-263). Son WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflamasında da histopatolojik derecelendirmenin kaldırılması yönünde pek çok görüş bildirilse de, klasik sistemin etkisinin önemli olduğunu vurgulayan çalışmalar nedeniyle, derecelendirme sistemi güncel tabakalı tanı sistematığında yerini almaya devam etmektedir (264, 265). Çalışmamızda da bu nedenle derecelendirmeye dahil olmasına rağmen, genetik zemini tamamen farklı olan pilositik astrositom ve glioblastom gibi tanı grupları dışlanarak, Grade 2 ve 3 glial tümörler dahil edilmiştir. Bu grup tümörler için daha önce aldıkları tanımlarla karşılaştırılarak, moleküler genetik belirteçlerin etkisi görülmek istenmiştir. IDH sadece immüno histokimyasal olarak değil de, gerçek zamanlı PCR ile 1p/19q kodelesyonu da FISH yöntemiyle çalışılmıştır.

Çalışmamızda gliomların tanısallık evrim döngüsünde, histopatolojik evrenden, moleküler düzleme geçiş aşamasına katkıda bulunulması ve bunun hasta sonuçları üzerindeki etkisinin görülmesi amaçlanmaktadır. Histopatolojik devir kapanıp, genetik kurallar mı geçerli olacaktır sorusu önümüzdeki yıllarda cevap bulabilecektir. Ancak bizim açımızdan önemli olan, değişen bu tanı kriterlerinin hasta sonuçlarını nasıl etkileyeceğidir.

Moleküler düzeyde bir sınıflamanın histopatolojik düzeyden ilk farkı, belirteçlere ulaşım yoludur. Oldukça maliyetli ve zaman alan bir süreç olması nedeniyle olabildiğince etkin ve maliyeti düşük yollar aranmaktadır (266-270). Genetik incelemelerde, immünohistokimyasal olarak sadece IDH1 tespit edilebildiğinden, IDH mutant her 4 hastadan 1'i gözden kaçmaktadır. Bu nedenle

daha ayrıntılı mutasyon analizlerine ihtiyaç olabilir. Elbette bu durum maliyetleri artıracaktır. Ancak, prognoza olumlu etkiler sağlayabilecekse, bu durum göz ardı edilebilir.

Gliomların yaş analizlerinde genel yaş dağılımları arasında literatür verilerine göre ortalama yaşı çalışmamızda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Grubun küçük olması bu sonuca yol açmış olabilir. Çalışmalar arası cinsiyet farkları incelendiğinde, erkek kadın cinsiyet oranları, gliomlar üzerine yapılan bazı çalışmalarda benzer oranlara yaklaştığı gözlenirse de, genel olarak erkek hasta dağılımının, kadın hasta dağılımının 2 katı olduğu verisine, literatürle paralel olarak çalışmamızda da rastlanmıştır (77, 271, 272).

Glial tümörlerin başvuru semptomları incelendiğinde, literatüre benzer oranlarda, özellikle baş ağrısı ve glioma ilişkili nöbet gibi semptomların hastaların neredeyse yarısında hatta daha fazlasında görüldüğü gözlenmektedir (273-275). Semptomların IDH mutasyonu ile ilişkilerinde; literatürde, özellikle IDH1 mutasyonunun, glioma ilişkili nöbetlerle yakın ilişkisi bildirilmektedir (79, 276, 277). Çalışmamızda da glioma ilişkili nöbet IDH pozitif hasta grubunda ve 1p/19q kodelesyonu taşıyan grupta sık gözlemlendiği gösterilmiştir. IDH ve 1p/19q kodelesyonu taşıyan tümörlerin özellikle frontal ve temporal bölgede yerleştikleri düşünüldüğünde, IDH ve 1p/19q kodelesyonu taşıyan tümörlerin nöbet ile daha sıkı ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir (73, 276-278). IDH pozitif tümörlerde postoperatif takiplerde nöbet sıklığının artması durumunda, rekürrensten şüphelenilebilir. Çalışmamızda IDH negatif grupta glioma ilişkili nöbet görülme sıklığı oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. Tümör derecelendirmesinin nöbet ilişkisi incelendiğinde; literatür çalışmalarında Grade 2 glial tümörlerde daha sık glioma ilişkili nöbet sıklığı bildirilmiş olsa da (79), çalışmamızda Grade 2 ve 3 glial tümörlerde benzer sıklıklarda glioma ilişkili nöbetlere rastlanmıştır.

Hastaların başvuru Karnofsky skorları, glioma tanılı hastaların sağkalımını etkileyen en önemli bağımsız prognostik belirteçlerden biridir (279, 280). Çalışmamızda da Karnofsky Performans skoru 90 ve 100 olan hastaların bulunduğu grubun sağkalımları, KPS değerleri 80 ve altında olan diğer gruptaki hastalarla karşılaştırıldığında, benzer şekilde anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur.

MR görüntülemeleri glial tümörlerin preoperatif değerlendirilmesinde yol gösterici özelliği nedeniyle oldukça önemlidir. MR görüntülemelerde kontrast tutulumu, malign seyir göstermesinin önceden tahmini açısından önem arz etmektedir. Literatür verilerine göre, kontrast tutulumu göstermeyen glial tümörlerin de üçte biri malign seyir gösterebilmektedir (280-285). Hastalarımızın MR görüntülemelerde kontrast tutulumlarının değerlendirilmesinde, eski histopatolojik tanısı oligodendrogliom olan hiçbir hastada kontrast tutulumu gözlenmemiştir. Grade 2 tümörlerde kontrast tutulumuna çok sık rastlanılmadığı belirtilmesine rağmen, çalışmamızda astrositom ve oligoastrositom grubunda azımsanmayacak oranlarda kontrast tutulumları gözlenmiştir. Yeni tabakalı tanılar öncesinde moleküler belirteçler incelendiğinde IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu taşıyan gruplardaki tümörlerin kontrast tutulum oranları anlamlı derecede daha düşük oranlarda saptanmıştır. Aynı şekilde yeni tabakalı tanı grubu analiz edildiğinde; IDH mutant 1p/19q kodelesyonu olan grupta ve IDH mutant grupta kontrast tutulum oranları, oldukça düşük düzeylerde iken; IDH wt grubunda kontrast tutulum oranları ileri derecede anlamlı olarak yüksek oranlarda gözlenmektedir. MR görüntülemelerde kontrast tutulumu olan hastalarda IDH wt olabileceği ihtimali göz önünde tutulmalıdır.

Gliomların hemisferik tümör lokalizasyonları incelendiğinde, diğer literatür verileriyle benzer şekilde gliomlar, frontal bölgede en sık, oksipital bölgede en az sıklıkta yerleşip, temporal ve pariyetal bölge yerleşimleri benzer sıklıkta gözlenmesine rağmen; insuler bölge yerleşimli gliom olgularının çalışmamızda literatüre göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (77, 271, 272, 286). Bu durum üniversite hastanesi kaynaklı olabilir.

Cerrahi türü oranları incelendiğinde, gross total rezeksiyon oranlarının birçok çalışmada ortalamada değişiklik göstermesine rağmen, çalışmamız literatür verileriyle uyumaktadır (77, 272). Parsiyel rezeksiyon uygulanmış hasta sayısı literatüre göre belirgin olmasa da, daha fazla sayıda iken, subtotal rezeksiyon uygulanan hasta sayısının nispeten daha az olduğu gözlenmiştir. Bu durumun rezeksiyon oranlarının rapora yansımadaki problemlerle ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Eski histopatolojilerin değerlendirildiği çalışmalarda oligoastrocitom tanı grubu oldukça değişken sayıda ve oldukça farklı sağkalıma sahip hasta profilini içeren bir gruptur. Literatürde astrocitom ve oligodendrogliyal tümör grupları birbirine yakın oranda hasta sayılarını kapsarken, oligoastrocitom grubu, farklı çalışmalarda oldukça farklı sayıda hasta ile karşımıza çıkmaktadır. Çalışmalarda, kimi zaman tüm eski patolojik tanımlar içerisinde %15 gibi oranlarda gözlenirken; kimi zaman bizim çalışmamızdaki gibi %30'luk oranlara kadar çıkabilmektedir (267, 287-290). Miks gliyal tümörler olarak da adlandırılan bu grubun oldukça heterojen tümör grupları kapsadığı sonucuna işaret etmekte ve tabakalı tanı konsepti ile bu tanı sıkıntısı giderilip hastalar moleküler belirteç durumlarına göre sağkalımları daha uygun olan tabakalı tanı grubunda yerlerini almaktadır. Çalışmamızda, daha önce oligoastrocitom tanısı almış hastaların yaklaşık yarısı IDH wt astrocitom tanısı almıştır. Daha önce aldıkları adjuvan tedavi şemaları birbirinden çok farklıdır. Dolayısıyla, prognozları farklı etkilenmiştir. Yeni tanı sistemleri ile, adjuvan tedavilerin standardizasyonu sağlanabilecektir.

Postoperatif upgrade gelişen vakalar analiz edildiğinde, çalışmamızda, yaş ortalamasının daha düşük olduğu hasta gruplarının upgrade olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızdaki upgrade oranları, diğer çalışmalara göre nispeten düşük oranda olmasına rağmen; diğer çalışmalarla kıyaslandığında çalışmamızda düşük dereceli gliomların upgrade olma oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (272). Bu olgularımızın sadece beşte birinde IDH wt astrocitom saptanmıştır. Upgrade konusunda yorum yapmak için yeni değerlendirmeler gerekmektedir. Bu durum özellikle ölen hasta gruplarında upgrade oranının bilinmemesi sonucu olabilir.

IDH ve 1p/19q kodelasyonları değerlendirildiğinde daha genç yaş grubunda ortaya çıktıkları gözlenirken, IDH negatif gliomların daha ileri yaşta ortaya çıktıkları gözlenmektedir. IDH mutant grubun kendi arasındaki değerlendirmelerinde yaşlar ve tanımlar arasında belirgin farklılıklar gözlenirse de, IDH wt grupta hastaların ortalama yaşları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatür verilerine göre, ileri yaş, gliyal tümörler için negatif prognostik değer olarak kabul edilmektedir. Bu veri, ileri yaşın negatif prognostik değer olma nedenlerinden birinin de IDH wt gliomların ileri yaşta görülmesi olduğunu akla getirebilir. Literatür verileri analiz edildiğinde, IDH mutasyonu pozitif ve negatif grupların yaş dağılımları arasındaki istatistiksel

anlamli farkin olduğuna dair veriler goze carpmaktadır (79, 263, 289, 292-294). Eğer imkan varsa immunoistokimyasal incelemelerde IDH mutasyonu saptanmayan hastalara doğru tanı konulabilmesi için, IDH2 mutasyonunun da taranması açısından gercek zamanlı PCR yapılıp, DNA dizilimi ortaya konmalıdır. Bu şekilde hastalara hem doğru tanı konulabilir hem de tedavi şeması doğru olarak planlanabilir.

IDH mutasyonu alt tipleri ve 1p/19q kodelesyonları birlikte değerlendirildiğinde IDH2 mutasyonu içeren tümörlerde 1p/19q kodelesyonu sıklığının, IDH1 mutasyonu iğerenlere göre daha sık olduğu tespit edilmiş olmasına rağmen (78, 290, 295-297), ęalıřmamız verilerine göre IDH1 mutasyonu taşıyanların, IDH2 mutasyonu taşıyanlara göre çok daha yüksek oranda 1p/19q kodelesyonu birlikteliği mevcuttur. Bu durum prognoz öngörülerini önemli derecede etkileyebilir. Bu bilgilerin doğruluğunun aydınlatılabilmesi gelecek ęalıřmalarla mümkün olabilecektir.

Tümör yerleşimindeki hemisfer dominansının, hastaların sağkalımına veya fonksiyonel sonuçlarına bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (298). ęalıřmamızda dominant hemisfer lezyonlarının daha sık olarak gözlendiği görölmekte ve sağkalım sonuçlarında genel sağkalım oranlarının anlamlı düzeyde dominant hemisfer lezyonlarında daha yüksek olduğu saptanmıştır. ęalıřmamızdaki dominant hemisfer lezyonlarının IDH mutasyon yüzdesinin, non-dominant hemisfer lezyonlarına göre yüksek olması bu durumu açıklayabilir.

Sağkalım analizlerinde lezyonların hemisferik lokalizasyonu oldukça önemlidir (286, 299, 300). ęalıřmamızda özellikle frontal bölgenin, pariyetal ve insüler bölge ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek sağkalım gösterdiği görölmektedir. Moleküler belirteçlerin bu bölgede daha sık gözlenmesinin etkisi olduğu düşünölebilir. IDH mutasyonu taşıyan tümörlerin frontal bölgede nispeten baskın göröldükleri gözlenmesine rağmen, daha çok temporal ve pariyetal bölgede gözlenen IDH wt astrositomların prognozlarının kötü olmasının nedenlerinden birinin de bu, lokalizasyon faktörü olduğu görüşü oldukça yaygındır (300). Literatür verileri ışığında, frontal bölgede IDH mutant tümörler anlamlı düzeyde fazla görölmesine rağmen (79); ęalıřmamızda IDH mutant tümörlerin frontal lob tutulumları daha fazla olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değerdir, fakat 1p/19q kodelesyonu içeren tümörlerin frontal lobta yerleşim sıklığı, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Cerrahideki rezeksiyon genişliğinin sağkalım konusunda önemli prognostik faktörlerden biri olduğu görüşü hakimdir (161, 271, 301). Rezeksiyon genişliğinin hastanın normal fonksiyonlarının korunarak olabildiğince artırılması, hastanın sağkalımını iyileştirmektedir. Lokalizasyon olarak, IDH ve özellikle de 1p/19q kodelesyonu içeren tümörler, frontal bölgede yerleşime meyillidirler. Bu da hem genetik temelinin daha benign seyrine, hem de rezeksiyonun nispeten daha kolay olmasına ve rezeksiyon genişliğinin artırılabilmesine zemin hazırlamaktadır. IDH wt astrositomların daha diffüz yerleşim eğilimi, mevcut malign seyirli genetik yapısının yanında, cerrahi rezeksiyon oranlarını da etkileyebilmektedir (267, 293, 294, 300). Çalışmamızda da sonradan IDH wt olduğu saptanan hasta gruplarında gross total rezeksiyon oranı %10'un altında bulunmuştur. Bunun sadece diffüz yerleşimle mi, yoksa tümöre ait başka özellikler nedeniyle mi olduğu gelecekte anlaşılabilecektir.

Ki-67 proliferatif indeksi tümörlerin öz karakteri konusunda bilgi vermesi nedeniyle çalışmamıza dahil edilmiştir (77, 302-304). Son dönemde hakkında pek az çalışma yapılan ve gittikçe değerini yitiren Ki-67 proliferatif indeksinin 30'un üzerinde hasta grubunun tamamı, Grade 3 saptanmıştır. Kategorize edilmesi aşamasında Okita ve ark. ile Ellison ve ark. çalışmalarından yararlanılmıştır (291, 305). Ki-67'nin sayısal analizi yapıp kategorilerin, literatür verilerine paralel bir şekilde, sağkalım konusunda ters orantılı olarak sağkalımı etkilediği gözlenmiştir. Ki-67 indeksi grupları ayrı ayrı tümör ve derecelendirme yönünden analiz edildiğinde; Ki-67 değerinin 30'un üzerinde olduğu grupta, IDH wt astrositom oranı belirgin ve tüm hastalar Grade 3 hastalar iken, Ki-67 indeksinin 2'nin altında olduğu grupta ise hastalarının büyük çoğunluğunun IDH mutant olduğu ve hastalarının hepsinin Grade 2 olduğu göze çarpmaktadır. Bu nedenle ki-67 indeksi moleküler belirteçlerin ortaya çıkışından sonra bile, kategorilerin homojen yapısı nedeniyle önemini sürdürmeye devam edecek gibi görünmektedir.

Cerrahi tedavi gliomlarda birinci basamak tedavidir ve cerrahinin sağkalım üzerinde oldukça önemli etkisi vardır. Fakat cerrahi sonrası hastalarda kür sağlanamadığından bir sonraki basamakta ek tedavi gereksinimlerine ihtiyaç doğmaktadır (306-309). Postoperatif adjuvan tedavi şeması, Grade 2 ve 3 glial tümörler için sıklıkla revize edilmektedir. Hastalarımızın postoperatif uygulanan adjuvan tedavi şemalarında, hastaların dağılımı incelendiğinde, hastaların yarıya

yakınının tedavi almadığı ve bu hastaların da çoğunlukla düşük dereceli tümörler oldukları, kalan hastaların üçte birinin ise her 2 tedaviyi alan yüksek gradeli hastalar oldukları gözlenmiştir. Literatür verileri ışığında, bazı çalışmalarda tüm hastalara RT ve/veya KT tüm hastalarda uygulandığı gözlenmesine rağmen, kötü prognostik faktörü olmayan hastalara adjuvant terapinin verilmediği çalışmalar da gözlenmiştir (271, 272). Eski dönem tedavi şemaları dikkate alındığında, özellikle Ki-67 proliferatif indeksi yüksek, yüksek gradeli ve inkomplet rezeksiyon yapılmış vakalarda, yani kötü prognozlu vakalarda kemoterapi ve radyoterapi tedavileri uygulanmıştır (310). Çalışmamızda da her 2 tedavi modalitesini alan hastalar içerisinde oldukça önemli oranı IDH wt ve Grade 3 tümörler iken, her 2 tedavi modalitesini de almayan hastaların önemli çoğunluğu IDH mutant ve neredeyse tamamına yakını Grade 2 tümörlerdir. Bu nedenle de her 2 tedavi modalitesini alan hasta grubunun sağkalım oranları diğer hasta gruplarına göre düşük olarak tespit edilmiştir. Son aldıkları tanılara göre, uygun tedavi almamış hasta oranı en az %20'dir. Bu nedenle gelecekte prognozların olumlu yönde gelişeceği öngörülebilir.

Ölen hastaların analizlerinde ölüm nedenlerinin direkt tümöre bağlı, nedenler, direkt tümör progresyonuna bağlı herniasyon, nöbet ve kanama gibi nedenlerdir ve tümöre bağlı en sık ölüm nedenleridir (311-314). Çalışmamızda literatür bilgilerinin aksine direkt tümöre bağlı ölümler, muhtemelen tıbbi ve teknolojik gelişimlerin (dekompresif cerrahi, medikal anti ödem tedavi, steroidler) yıllar içinde gelişmesi sayesinde daha aza indirgenmekte, fakat enfeksiyonlar ve pulmoner emboli gibi indirekt tümöre bağlı ölüm sebepleri, direkt tümöre bağlı ölüm sebeplerinden daha sık görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda IDH'nın tüm gliomlarda görülme yüzdeleri %70 sınırında gözlenirken, çalışmamızda IDH mutasyonu taşıyan hastalar benzer orandadır. Bunun yanında IDH1 analizlerinde, tüm IDH mutasyonları içerisinde toplam IDH1 yüzdeleri %80-90 civarında gözlenirken (78, 156, 160, 207, 289), çalışmamızda IDH1 pozitifliği oranı %75'ler civarındadır. IDH pozitif hastaların yaş dağılımının IDH wt tümörlere göre belirgin olarak daha düşük olduğu bilinmektedir (151, 271, 289, 300, 315-317). Çalışmamızda da bu 2 grup arasındaki yaş farkı anlamlı olarak bulunmuştur. Bunun yanında IDH pozitif hastaların diğer çalışmalarda cinsiyet farklılıkları benzer şekilde ve hafif erkek dominansı gözlenmekte iken (78, 156, 157,

289), çalışmamızda IDH pozitif ve negatif hastalar arası cinsiyet farkı anlamlı derecede erkek dominansındadır.

Eski histopatolojik sınıflama tanı gruplarının IDH mutasyon analizleri dikkate alındığında, literatür çalışmalarında en yüksek oligodendrogliomlarda olmak üzere astrositom ve oligoastrositom histopatolojik tanılarda da oldukça yüksek oranlarda IDH pozitifliği gözlenirken; bizim çalışmamızda benzer şekilde oligodendrogliomlarda IDH pozitiflik oranı benzer şekilde gözlenirken; oligoastrositom ve astrositom grubunda çalışmamızda IDH pozitiflik oranlarının oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeni söz konusu çalışmalarda hasta grubunun ortalama yaşının, çalışmamıza göre daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (77, 78, 289, 318).

Eski histopatolojik analizlerin, özellikle oligodendrogliom ve oligoastrositomlarda 1p/19q kodelesyon oranları %70'leri bulan çalışmalar mevcuttur (319-321). Fakat bazı analizlerde oranlar %30-40'lara kadar gerileyebilmektedir (322-324). Çalışmamızda astrositom oranları ve oligoastrositom oranları literatür verileriyle benzerlik göstermesine rağmen oligodendrogliom tümörlerin 1p/19q kodelesyonu bulundurma sıklığı literatür verilerinden oldukça yüksek olarak gözlenmektedir ve 1p/19q kodelesyonunun sağkalım konusundaki pozitif prognostik değeri oldukça anlamlıdır. Tanıda bunların rutine girmesi sonrası, hem IDH, hem de 1p/19q kodelesyonu verileri ile prognoz ilişkisi daha kolay belirlenebilir.

Eski histopatolojik tanılardan, son aşama tabakalı tanılara geçiş sürecinde, kategoriler arasındaki hasta transferi çalışmamızın oldukça önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Yapılan analizlerde oligodendrogliom olarak adlandırılan eski histopatolojik tanı grubundan IDHwt astrositom tanı grubuna geçen tek hasta bulunmaktadır. Bunun yanında eski astrositom patoloji grubu, yeni tabakalı tanı grubu ile IDH mutasyon durumu ile sağkalım süreleri oldukça farklı 2 farklı tanı grubuna ayrılmakta bu da tanı grubu içerisindeki sağkalım karmaşasına çözüm sunmaktadır (206, 270, 271, 294, 318). Yapılan son çalışmalarda, IDH wt astrositomların, Pignatti sınıflamasına eklenerek yüksek riskli olarak değerlendirileceği ve postoperatif dönemde erken adjuvan tedavi başlanması gerekebileceği görüşü savunulmaktadır (271, 325). Daha önce belirttiğimiz gibi, eski

tanı yöntemleri ile ulaşılmış tanılarda birçok hasta uygun tedavi yöntemini alamamıştır. Moleküler belirteç analizi ile hasta tanısı netleşecek ve hastanın tedavi algoritması değişecektir.

Yaşayan ve ölen hastalardaki moleküler belirteç etkileri incelendiğinde, moleküler belirteçlerin etkisinin çok önemli olduğu gözlenmektedir. Literatürde çalışmamızda kullanılan her 2 moleküler belirtecin de pozitif prognostik faktörler olduğu bilinmektedir (207, 315, 326, 327). Çalışmamızda hastaların tamamına yakınının IDH pozitif olduğu gözlenmiştir. Yaşayan hastaların çoğunluğunda 1p/19q kodelesyonu da pozitif olarak saptanmıştır.

Literatürdeki son derlemelerde ve WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflamasında belirtildiği üzere tümör derecelendirmesinden vazgeçilebileceği, artık yeterince güncel olmadığı ve yerini tamamen moleküler belirteçlerine bırakacağından bahsedilmektedir (153, 191, 263). Çalışmamızda da yeni tabakalı tanıların oluşturulmasının ardından tümör dereceleri ayrıca incelenmiştir. IDH wt tümörlerde derecenin bir öneminin olmadığı, hastaların her 2 grubunun prognozunun da oldukça kötü olduğu görülmüştür. IDH mutant astrositom ve IDH mut 1p/19q kodel oligodendrogliomlar için derecelendirme, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı olarak bulunmuştur. Literatürde de halen derecelendirmenin önemini koruduğunu vurgulayan son dönem çalışmalar mevcuttur (287, 299, 309, 321). Ancak, güncelliğini koruyan derecelendirme sistemi prognostik değeri ile adjuvan tedavi planlanmasında fikir verebilir değildir. Genetik yapılarının ortaya konulması ile daha homojen tanı gruplarına ulaşabilen gliomlar için, hem tedavi standardizasyonunun sağlanabilmesi, hem de prognoz bilgilerinin güncellenmesi sağlanabilecektir.

6. SONUÇLAR

1. Grade 2 tümörler olmalarına rağmen, Grade 2 IDH wt astrositom grubunda, diğer Grade 2 tümörlere göre daha yüksek oranda kontrast tutulumu gözlenmektedir.
2. Nöbeti olan hastalarda IDH mutasyonunun daha sık olduğu gösterilmiştir.
3. Karnofsky Performans skoru, lokalizasyon, MR kontrast tutulumu, cerrahi türü, Ki-67 proliferatif indeksi, IDH ve 1p/19q kodelesyonları durumu sağkalımı etkileyen önemli prognostik belirteçlerdir.
4. Sonradan IDH wt olduğu anlaşılan tümörlerde, gross total rezeksiyon oranı düşük görülmüştür.
5. Ki-67 proliferatif indeksi son dönemde popülaritesini yitiriyor gibi görünmesine rağmen, olgularımızda moleküler belirteçler ile paralelliği gözlenmiştir.
6. IDH mutant astrositom ve IDH mut 1p/19q kodel oligodendrogliom tanısı alan hastalarda genel sağkalım yüksek bulunmuştur. Son tanılarında IDH wt olduğu saptanan hastaların çoğunun, daha önceki tanılara göre, uygun adjuvan tedavi almadığı görülmüştür.
7. Yaşayan hastaların tamamına yakını IDH pozitif saptanmıştır, bu durum IDH mutasyonunun sağkalımla güçlü ilişkisini göstermektedir.
8. Eski histopatolojik tanılarına göre uygun tedavi almayan hastaların, moleküler belirteçlerin analizi sonrası, adjuvan tedavilerin standardize edilmesiyle, prognozları olumlu etkilenecektir. Bu durum, tabakalı tanıların, hastaların sağkalımını yükselteceğine dair düşünceleri arttırmaktadır.

7. ÖZET

Grade 2-3 Glial Tümörlerde Moleküler Belirteçlerin Eski Histopatolojik Tanılarla Korelasyonu Ve Prognostik Etkileri

Amaç: Son dönemde, glial tümörlerin genetik mutasyonlarının analizi sonrası yeni moleküler belirteçler saptanmış ve “WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflaması” ile bu moleküler belirteçler yeni tanı algoritmasına dahil edilmişlerdir. Çalışmamızda Grade 2 ve 3 glial tümörlerin yeni patolojik sınıflaması sonrası meydana gelen değişimleri göstermeyi amaçladık.

Materyal Ve Metod: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmasının ardından, Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğinde 1995 ve 2012 yılları arasında ameliyat edilen ve patoloji sonucu Grade 2 ve 3 glial tümör çıkan hastalar çalışmaya dahil edildi. Eski histopatolojik preparatlar yeniden değerlendirilip, gerçek zamanlı PCR ile IDH mutasyonları, FISH (Floresan In Situ Hibridizasyon) ile 1p/19q kodelesyonları tespit edildi. Genetik belirteçler tespit edildikten sonra tanılar WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflamasına göre yeniden tanılandırılıp, yeni tanıların sonuçları analiz edildi. Sonuçlarda yeni tanı grubu analizleri sonrası hastaların sağkalım sonuçlarının yanında, Karnofsky Performans durumu (KPS), Ki-67, tümör lokalizasyonları, IDH ve 1p/19q kodelesyon durumları, cerrahi türü ve postoperatif adjuvan terapileri de değerlendirildi.

Bulgular: Eski histopatolojik tanı grubuna ait, 13 (%15.7) Oligodendrogliom, 41 (%49.4) astrositom ve 29 (%34.9) oligoastrositom tanılı hasta ile çalışıldı. Tüm hastaların yaş ortalaması 42,41 olarak saptandı. Hastaların 54’ünün (%65) erkek, 29’unun (%35) kadın olduğu gözlemlendi. Genetik analizler sonrası hastaların 51’inde (%62) IDH mutasyonu saptanırken, 20’sinde (%24) 1p/19q kodelesyonu tespit edildi. Glioma ilişkili nöbetlerin IDH mutasyonu pozitif hastaların 30’unda (%62) görüldüğü tespit edildi ($p=0.03$). Moleküler belirteçlerin analizi sonrası, 20 (%24,1) hasta IDH mut 1p/19q kodel oligodendrogliom, 31 (%37,3) hasta IDH mut astrositom ve 32 hasta (%38,6) IDH wt astrositom tanı gruplarına ayrıldı. IDH wt astrositomların tüm tanı grupları arasında en kötü prognoza sahip grup olduğu saptandı ($p=0.004$). Ki-67, tümör lokalizasyonu, IDH ve 1p/19q durumu, cerrahi türü

ve post operatif adjuvan tedavilerin sağkalım sonuçlarına istatistiksel olarak anlamlı etkileri olduğu gözlemlendi.

Sonuçlar: Grade 2 ve 3 glial tümörler, moleküler belirteçlerin tanı algoritmalarına girmesinin ardından, IDH mutasyonu taşımayan ve klinik seyri oldukça malign olan grubun ayrılmasıyla daha homojen tanı gruplarına ayrılmışlardır. Eski histopatolojik inceleme olarak adlandırılan derecelendirme sistemi, IDH wt gliomlarda genel sağkalıma yönelik olarak prognostik olmasa da diğer tanı gruplarında önemini korumaya devam etmektedir. Eski tanılara göre, uygun tedavi almayan hastaların, tabakalı tanıları sonrası sağkalımları artacaktır.

Anahtar kelimeler: Glioma, IDH mutations, 1p/19q Kodelesyonu, WHO 2016 Beyin Tümörleri Sınıflaması

8. ABSTRACT

Prognostic Effects and Correlation of Molecular Markers with Previous Histopathological Diagnosis for Grade 2 and 3 Gliomas

Background: Recently, new molecular markers have been identified after analysis of genetic mutations of glial tumors and these molecular markers have been included in the new diagnostic algorithm with “WHO 2016 Brain Tumors Classification”. In our study, we aimed to demonstrate the changes in Grade 2 and 3 glial tumors after a new pathologic classification.

Methods: After the approval of the Clinical Research Ethics Committee of the Akdeniz University Medical Faculty, patients who underwent surgery in neurosurgery department have pathologic Grade 2 and 3 glial tumors pathology were included in the study. Previous histopathological preparations were reassessed and IDH mutations were detected by real time PCR and 1p/19q codeletions were detected by FISH (Fluorescent In Situ Hybridization). Once the genetic markers were identified, the diagnoses were re-diagnosed according to WHO 2016 Brain Tumor Classification and the results of the new diagnoses were analyzed. Karnofsky performances score (KPS), Ki-67 proliferative, glioma associated seizure rates, tumor localizations, IDH and 1p/19q codeletion status, surgical type and postoperative adjuvant therapies were evaluated in addition to the survival outcomes of the patients after the new diagnostic group analysis.

Results: We studied 13 (15.7%) oligodendrogliomas, 41 (49.4%) astrocytomas and 29 (34.9%) oligoastrocytomas patients with previous histopathological diagnosis group. The average age of all patients was 42.41. Of the patients, 54 (65%) were male and 29 (35%) were female. IDH mutation was detected in 51 (62%) of the patients after genetic analysis, whereas 1p/19q codeletion was detected in 20 (24%) patients. Glioma-associated seizures were found in 30 (62%) of IDH mutation-positive patients ($p= 0.03$). After analysis of the molecular markers, 20 (24.1%) patients were assigned to IDH mutation 1p/19q codelet oligodendroglioma, 31 (37.3%) patients IDH mutant astrocytoma and 32 patients (38.6%) IDH wt astrocytoma diagnostic groups. IDH wt astrocytomas have the worst prognostic

group among all diagnostic groups. It was observed that Ki-67, tumor localization, IDH and 1p/19q status, surgical type and postoperative adjuvant treatments had statistically significant effects on survival outcomes.

Conclusion: Grade 2 and 3 gliomas were separated into more homogeneous diagnostic groups for survival after entering molecular markers into diagnostic algorithms. The grading system, formerly called histopathologic examination, continues to be important in other diagnostic groups, although it is not prognostic for overall survival in IDH wt gliomas. Patients who do not receive appropriate treatment due to their previous diagnosis, will increase their survival after layered diagnosis.

Key words: Gliomas, IDH mutations, 1p/19q codeletions, WHO 2016 Brain Tumors Classification

9. KAYNAKLAR

1. Scherer HJ. A Critical Review: The Pathology of Cerebral Gliomas. *J Neurol Psychiatry*. 1940;3(2):147-77.
2. Stoyanov GS, Dzhenkov DL. On the Concepts and History of Glioblastoma Multiforme - Morphology, Genetics and Epigenetics. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018;60(1):48-66.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.
4. De Angelis LM MI. Virchow 2011 or how to ID(H) human glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(34).
5. Gill AS, Binder DK. Wilder Penfield, Pio del Rio-Hortega, and the discovery of oligodendroglia. *Neurosurgery*. 2007;60(5):940-8; discussion -8.
6. Stahnisch FW, Bulloch AG. Mihaly (Michael von) Lenhossek (1863-1937). *J Neurol*. 2011;258(10):1901-3.
7. Ferguson S, Lesniak MS. Percival Bailey and the classification of brain tumors. *Neurosurg Focus*. 2005;18(4):e7.
8. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer*. 2005;103(6):1227-33.
9. Feuvret L, Antoni D, Biau J, Truc G, Noel G, Mazon JJ. [Guidelines for the radiotherapy of gliomas]. *Cancer Radiother*. 2016;20 Suppl:S69-79.
10. Lakomy R, Kazda T, Poprach A, Pospisil P, Jancalek R, Slampa P. [The Role of Chemotherapy in the Treatment of Low-grade Gliomas]. *Klin Onkol*. 2017;30(5):343-8.
11. Coburger J, Merkel A, Scherer M, Schwartz F, Gessler F, Roder C, et al. Low-grade Glioma Surgery in Intraoperative Magnetic Resonance Imaging: Results of a Multicenter Retrospective Assessment of the German Study Group for Intraoperative Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery*. 2016;78(6):775-86.
12. Riva M, Bello L. Low-grade glioma management: a contemporary surgical approach. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(6):615-21.
13. Roder C, Breitkopf M, Ms, Bisdas S, Freitas Rda S, Dimostheni A, et al. Beneficial impact of high-field intraoperative magnetic resonance imaging on the efficacy of pediatric low-grade glioma surgery. *Neurosurg Focus*. 2016;40(3):E13.
14. Steno A, Matejcik V, Steno J. Letter to the Editor: Identification of residual glioma using ultrasound miniprobos. *Neurosurg Focus*. 2016;41(4):E15.

15. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(9):494-503; quiz 1 p following 16.
16. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol*. 2017;19(suppl_5):v1-v88.
17. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*. 2012;14 Suppl 5:v1-49.
18. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol*. 2014;16(7):896-913.
19. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk S, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Intracranial Gliomas. *Prog Neurol Surg*. 2018;30:1-11.
20. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
21. Gao K, Mu SQ, Wu ZX. Investigation of the effects of single-nucleotide polymorphisms in DNA repair genes on the risk of glioma. *Genet Mol Res*. 2014;13(1):1203-11.
22. Luo KQ, Mu SQ, Wu ZX, Shi YN, Peng JC. Polymorphisms in DNA repair genes and risk of glioma and meningioma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(1):449-52.
23. Wang LE, Bondy ML, Shen H, El-Zein R, Aldape K, Cao Y, et al. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of glioma. *Cancer Res*. 2004;64(16):5560-3.
24. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*. 2008;113(7 Suppl):1953-68.
25. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(20):1555-63.
26. Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol*. 2009;472:323-42.
27. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res*. 2007;168(1):1-64.
28. Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma. *Cancer Genet*. 2012;205(12):613-21.
29. Wrensch M, Wiencke JK, Wiemels J, Miike R, Patoka J, Moghadassi M, et al. Serum IgE, tumor epidermal growth factor receptor expression, and inherited

- polymorphisms associated with glioma survival. *Cancer Res.* 2006;66(8):4531-41.
30. Holick CN, Giovannucci EL, Rosner B, Stampfer MJ, Michaud DS. Prospective study of cigarette smoking and adult glioma: dosage, duration, and latency. *Neuro Oncol.* 2007;9(3):326-34.
 31. Tedeschi-Blok N, Lee M, Sison JD, Miike R, Wrensch M. Inverse association of antioxidant and phytoestrogen nutrient intake with adult glioma in the San Francisco Bay Area: a case-control study. *BMC Cancer.* 2006;6:148.
 32. Holick CN, Smith SG, Giovannucci E, Michaud DS. Coffee, tea, caffeine intake, and risk of adult glioma in three prospective cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(1):39-47.
 33. Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, et al. Coffee and tea intake and risk of brain tumors in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1145-50.
 34. Cabaniols C, Giorgi R, Chinot O, Ferahta N, Spinelli V, Alla P, et al. Links between private habits, psychological stress and brain cancer: a case-control pilot study in France. *J Neurooncol.* 2011;103(2):307-16.
 35. Hardell L, Carlberg M, Soderqvist F, Mild KH, Morgan LL. Long-term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for > or =10 years. *Occup Environ Med.* 2007;64(9):626-32.
 36. Coureau G, Bouvier G, Lebailly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, et al. Mobile phone use and brain tumours in the Cerenat case-control study. *Occup Environ Med.* 2014;71(7):514-22.
 37. Boveri TJ, Gustav Fischer. Zur frage der entstehung maligner tumoren. *Science.* 1914;XL(1041):857-60.
 38. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008;359(5):492-507.
 39. Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, Senbabaoglu Y, Schultz N, Sander C. Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. *Nat Genet.* 2013;45(10):1127-33.
 40. Polak P, Karlic R, Koren A, Thurman R, Sandstrom R, Lawrence M, et al. Cell-of-origin chromatin organization shapes the mutational landscape of cancer. *Nature.* 2015;518(7539):360-4.
 41. Frattini V, Trifonov V, Chan JM, Castano A, Lia M, Abate F, et al. The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma. *Nat Genet.* 2013;45(10):1141-9.
 42. Sanson M, Hosking FJ, Shete S, Zelenika D, Dobbins SE, Ma Y, et al. Chromosome 7p11.2 (EGFR) variation influences glioma risk. *Hum Mol Genet.* 2011;20(14):2897-904.

43. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet.* 2015;47(5):458-68.
44. Persson AI, Petritsch C, Swartling FJ, Itsara M, Sim FJ, Auvergne R, et al. Non-stem cell origin for oligodendroglioma. *Cancer Cell.* 2010;18(6):669-82.
45. Sugiarto S, Persson AI, Munoz EG, Waldhuber M, Lamagna C, Andor N, et al. Asymmetry-defective oligodendrocyte progenitors are glioma precursors. *Cancer Cell.* 2011;20(3):328-40.
46. Malmer B, Iselius L, Holmberg E, Collins A, Henriksson R, Gronberg H. Genetic epidemiology of glioma. *Br J Cancer.* 2001;84(3):429-34.
47. Melean G, Sestini R, Ammannati F, Papi L. Genetic insights into familial tumors of the nervous system. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;129C(1):74-84.
48. Ohgaki H, Kim YH, Steinbach JP. Nervous system tumors associated with familial tumor syndromes. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(6):583-91.
49. Tachibana I, Smith JS, Sato K, Hosek SM, Kimmel DW, Jenkins RB. Investigation of germline PTEN, p53, p16(INK4A)/p14(ARF), and CDK4 alterations in familial glioma. *Am J Med Genet.* 2000;92(2):136-41.
50. Malmer B, Adatto P, Armstrong G, Barnholtz-Sloan J, Bernstein JL, Claus E, et al. GLIOGENE an International Consortium to Understand Familial Glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(9):1730-4.
51. Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, Dobbins SE, Sanson M, Malmer B, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nat Genet.* 2009;41(8):899-904.
52. Shete S, Lau CC, Houlston RS, Claus EB, Barnholtz-Sloan J, Lai R, et al. Genome-wide high-density SNP linkage search for glioma susceptibility loci: results from the Gliogene Consortium. *Cancer Res.* 2011;71(24):7568-75.
53. Kinnersley B, Houlston RS, Bondy ML. Genome-Wide Association Studies in Glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(4):418-28.
54. Stacey SN, Sulem P, Jonasdottir A, Masson G, Gudmundsson J, Gudbjartsson DF, et al. A germline variant in the TP53 polyadenylation signal confers cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2011;43(11):1098-103.
55. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science.* 2015;347(6217):78-81.
56. Tomasetti C, Vogelstein B, Parmigiani G. Half or more of the somatic mutations in cancers of self-renewing tissues originate prior to tumor initiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(6):1999-2004.
57. Walsh KM, Codd V, Smirnov IV, Rice T, Decker PA, Hansen HM, et al. Variants near TERT and TERC influencing telomere length are associated with high-grade glioma risk. *Nat Genet.* 2014;46(7):731-5.

58. Walsh KM, Wiencke JK, Lachance DH, Wiemels JL, Molinaro AM, Eckel-Passow JE, et al. Telomere maintenance and the etiology of adult glioma. *Neuro Oncol.* 2015;17(11):1445-52.
59. Wrensch M, Jenkins RB, Chang JS, Yeh RF, Xiao Y, Decker PA, et al. Variants in the CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma susceptibility. *Nat Genet.* 2009;41(8):905-8.
60. Wu S, Powers S, Zhu W, Hannun YA. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. *Nature.* 2016;529(7584):43-7.
61. Oktay Y, Ulgen E, Can O, Akyerli CB, Yuksel S, Erdemgil Y, et al. IDH-mutant glioma specific association of rs55705857 located at 8q24.21 involves MYC deregulation. *Sci Rep.* 2016;6:27569.
62. Recht LD, Lew R, Smith TW. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Ann Neurol.* 1992;31(4):431-6.
63. Kreth FW, Faist M, Rossner R, Volk B, Ostertag CB. Supratentorial World Health Organization Grade 2 astrocytomas and oligoastrocytomas. A new pattern of prognostic factors. *Cancer.* 1997;79(2):370-9.
64. Lote K, Egeland T, Hager B, Stenwig B, Skullerud K, Berg-Johnsen J, et al. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients. *J Clin Oncol.* 1997;15(9):3129-40.
65. Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, MacDonald D, et al. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1294-301.
66. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002;20(8):2076-84.
67. Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, Blomer U. Glioblastoma multiforme-report of 267 cases treated at a single institution. *Surg Neurol.* 2005;63(2):162-9; discussion 9.
68. Salmaggi A, Riva M, Silvani A, Merli R, Tomei G, Lorusso L, et al. A multicentre prospective collection of newly diagnosed glioblastoma patients in Lombardia, Italy. *Neurol Sci.* 2005;26(4):227-34.
69. Yuile P, Dent O, Cook R, Biggs M, Little N. Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables. *J Clin Neurosci.* 2006;13(7):747-51.
70. Schuurman PR, Troost D, Verbeeten B, Jr., Bosch DA. 5-year survival and clinical prognostic factors in progressive supratentorial diffuse "low-grade" astrocytoma: a retrospective analysis of 46 cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1997;139(1):2-7.
71. Celli P, Nofrone I, Palma L, Cantore G, Fortuna A. Cerebral oligodendroglioma: prognostic factors and life history. *Neurosurgery.* 1994;35(6):1018-34; discussion 34-5.

72. Chin HW, Hazel JJ, Kim TH, Webster JH. Oligodendrogliomas. I. A clinical study of cerebral oligodendrogliomas. *Cancer*. 1980;45(6):1458-66.
73. Daumas-Duport C, Varlet P, Tucker ML, Beuvon F, Cervera P, Chodkiewicz JP. Oligodendrogliomas. Part I: Patterns of growth, histological diagnosis, clinical and imaging correlations: a study of 153 cases. *J Neurooncol*. 1997;34(1):37-59.
74. Jacob R, Jyothirmayi R, Dalal Y, Nambiar U, Rajan B, Nair MK. Oligodendroglioma: clinical profile and treatment results. *Neurol India*. 2002;50(4):462-6.
75. Durmaz R, Vural M, Isildi E, Cosan E, Ozkara E, Bal C, et al. Efficacy of prognostic factors on survival in patients with low grade glioma. *Turk Neurosurg*. 2008;18(4):336-44.
76. Okita Y, Narita Y, Miyahara R, Miyakita Y, Ohno M, Shibui S. Health-related quality of life in long-term survivors with Grade II gliomas: the contribution of disease recurrence and Karnofsky Performance Status. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(10):906-13.
77. Yang P, Cai J, Yan W, Zhang W, Wang Y, Chen B, et al. Classification based on mutations of TERT promoter and IDH characterizes subtypes in grade II/III gliomas. *Neuro Oncol*. 2016;18(8):1099-108.
78. Wang HY, Tang K, Liang TY, Zhang WZ, Li JY, Wang W, et al. The comparison of clinical and biological characteristics between IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35:86.
79. Yang Y, Mao Q, Wang X, Liu Y, Mao Y, Zhou Q, et al. An analysis of 170 glioma patients and systematic review to investigate the association between IDH-1 mutations and preoperative glioma-related epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2016;31:56-62.
80. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. Primary brain tumours in adults. *Lancet*. 2003;361(9354):323-31.
81. Grant R. Overview: Brain tumour diagnosis and management/Royal College of Physicians guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75 Suppl 2:ii18-23.
82. Schneider JP, Trantakis C, Rubach M, Schulz T, Dietrich J, Winkler D, et al. Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme--a quantitative radiological analysis. *Neuroradiology*. 2005;47(7):489-500.
83. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(10):1989-98.
84. Croteau D, Scarpace L, Hearshen D, Gutierrez J, Fisher JL, Rock JP, et al. Correlation between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative histopathological analyses of patients with untreated glioma. *Neurosurgery*. 2001;49(4):823-9.

85. Zulfiqar M, Dumrongpisutikul N, Intrapiromkul J, Yousem DM. Detection of intratumoral calcification in oligodendrogliomas by susceptibility-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(5):858-64.
86. Narang J, Jain R, Scarpace L, Saksena S, Schultz LR, Rock JP, et al. Tumor vascular leakiness and blood volume estimates in oligodendrogliomas using perfusion CT: an analysis of perfusion parameters helping further characterize genetic subtypes as well as differentiate from astroglial tumors. *J Neurooncol*. 2011;102(2):287-93.
87. Khalid L, Carone M, Dumrongpisutikul N, Intrapiromkul J, Bonekamp D, Barker PB, et al. Imaging characteristics of oligodendrogliomas that predict grade. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(5):852-7.
88. Lee JY, Ahn KJ, Lee YS, Jang JH, Jung SL, Kim BS. Differentiation of grade II and III oligodendrogliomas from grade II and III astrocytomas: a histogram analysis of perfusion parameters derived from dynamic contrast-enhanced (DCE) and dynamic susceptibility contrast (DSC) MRI. *Acta Radiol*. 2017;284185117728981.
89. Rees J. Advances in magnetic resonance imaging of brain tumours. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(6):643-50.
90. Preul MC, Caramanos Z, Leblanc R, Villemure JG, Arnold DL. Using pattern analysis of in vivo proton MRSI data to improve the diagnosis and surgical management of patients with brain tumors. *NMR Biomed*. 1998;11(4-5):192-200.
91. Pirzkall A, McKnight TR, Graves EE, Carol MP, Sneed PK, Wara WW, et al. MR-spectroscopy guided target delineation for high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(4):915-28.
92. Li X, Lu Y, Pirzkall A, McKnight T, Nelson SJ. Analysis of the spatial characteristics of metabolic abnormalities in newly diagnosed glioma patients. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16(3):229-37.
93. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9(1):53-60.
94. Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H, Brown M, MacFall J. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(3):671-7.
95. Brunberg JA, Chenevert TL, McKeever PE, Ross DA, Junck LR, Muraszko KM, et al. In vivo MR determination of water diffusion coefficients and diffusion anisotropy: correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(2):361-71.
96. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*. 2005;235(3):985-91.
97. Krabbe K, Gideon P, Wagn P, Hansen U, Thomsen C, Madsen F. MR diffusion imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiology*. 1997;39(7):483-9.

98. Lam WW, Poon WS, Metreweli C. Diffusion MR imaging in glioma: does it have any role in the pre-operation determination of grading of glioma? *Clin Radiol*. 2002;57(3):219-25.
99. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology*. 2002;223(1):11-29.
100. Preul C, Kuhn B, Lang EW, Mehdorn HM, Heller M, Link J. Differentiation of cerebral tumors using multi-section echo planar MR perfusion imaging. *Eur J Radiol*. 2003;48(3):244-51.
101. Law M, Yang S, Babb JS, Knopp EA, Golfinos JG, Zagzag D, et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(5):746-55.
102. Lam WW, Chan KW, Wong WL, Poon WS, Metreweli C. Pre-operative grading of intracranial glioma. *Acta Radiol*. 2001;42(6):548-54.
103. Jackson A, Kassner A, Annesley-Williams D, Reid H, Zhu XP, Li KL. Abnormalities in the recirculation phase of contrast agent bolus passage in cerebral gliomas: comparison with relative blood volume and tumor grade. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(1):7-14.
104. Muti M, Aprile I, Principi M, Italiani M, Guiducci A, Giulianelli G, et al. Study on the variations of the apparent diffusion coefficient in areas of solid tumor in high grade gliomas. *Magn Reson Imaging*. 2002;20(9):635-41.
105. Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology*. 2002;222(3):715-21.
106. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(2):225-33.
107. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 2002;44(8):656-66.
108. Tzika AA, Astrakas LG, Zarifi MK, Petridou N, Young-Poussaint T, Goumnerova L, et al. Multiparametric MR assessment of pediatric brain tumors. *Neuroradiology*. 2003;45(1):1-10.
109. Chiang IC, Kuo YT, Lu CY, Yeung KW, Lin WC, Sheu FO, et al. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imaging. *Neuroradiology*. 2004;46(8):619-27.
110. Frayne R, Goodyear BG, Dickhoff P, Lauzon ML, Sevvick RJ. Magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla: challenges and advantages in clinical neurological imaging. *Invest Radiol*. 2003;38(7):385-402.

111. Zhou J, Li N, Yang G, Zhu Y. Vascular patterns of brain tumors. *Int J Surg Pathol.* 2011;19(6):709-17.
112. Cha S, Tihan T, Crawford F, Fischbein NJ, Chang S, Bollen A, et al. Differentiation of low-grade oligodendrogliomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(2):266-73.
113. Kickingeder P, Sahm F, Wiestler B, Roethke M, Heiland S, Schlemmer HP, et al. Evaluation of microvascular permeability with dynamic contrast-enhanced MRI for the differentiation of primary CNS lymphoma and glioblastoma: radiologic-pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(8):1503-8.
114. Kapoor GS, Gocke TA, Chawla S, Whitmore RG, Nabavizadeh A, Krejza J, et al. Magnetic resonance perfusion-weighted imaging defines angiogenic subtypes of oligodendroglioma according to 1p19q and EGFR status. *J Neurooncol.* 2009;92(3):373-86.
115. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GRt, et al. Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(2):214-21.
116. Saito T, Yamasaki F, Kajiwarra Y, Abe N, Akiyama Y, Kakuda T, et al. Role of perfusion-weighted imaging at 3T in the histopathological differentiation between astrocytic and oligodendroglial tumors. *Eur J Radiol.* 2012;81(8):1863-9.
117. Fellah S, Caudal D, De Paula AM, Dory-Lautrec P, Figarella-Branger D, Chinot O, et al. Multimodal MR imaging (diffusion, perfusion, and spectroscopy): is it possible to distinguish oligodendroglial tumor grade and 1p/19q codeletion in the pretherapeutic diagnosis? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(7):1326-33.
118. Emblem KE, Scheie D, Due-Tonnessen P, Nedregard B, Nome T, Hald JK, et al. Histogram analysis of MR imaging-derived cerebral blood volume maps: combined glioma grading and identification of low-grade oligodendroglial subtypes. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(9):1664-70.
119. Chawla S, Krejza J, Vossough A, Zhang Y, Kapoor GS, Wang S, et al. Differentiation between oligodendroglioma genotypes using dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(8):1542-9.
120. Sepulveda-Sanchez JM, Munoz Langa J, Arraez MA, Fuster J, Hernandez Lain A, Reynes G, et al. SEOM clinical guideline of diagnosis and management of low-grade glioma (2017). *Clin Transl Oncol.* 2018;20(1):3-15.
121. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(2):146-53.

122. Castellano A, Cirillo S, Bello L, Riva M, Falini A. Functional MRI for Surgery of Gliomas. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(10):34.
123. Snyder LA, Wolf AB, Oppenlander ME, Bina R, Wilson JR, Ashby L, et al. The impact of extent of resection on malignant transformation of pure oligodendrogliomas. *J Neurosurg*. 2014;120(2):309-14.
124. Pessina F, Navarria P, Cozzi L, Ascolese AM, Simonelli M, Santoro A, et al. Value of Surgical Resection in Patients with Newly Diagnosed Grade III Glioma Treated in a Multimodal Approach: Surgery, Chemotherapy and Radiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(9):3040-6.
125. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg*. 2016;124(4):977-88.
126. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):e315-e29.
127. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol*. 2013;14(9):e370-9.
128. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
129. Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol*. 2018;135(4):639-42.
130. Kirkpatrick DB. The first primary brain-tumor operation. *J Neurosurg*. 1984;61(5):809-13.
131. Cushing H. I. Subtemporal Decompressive Operations for the Intracranial Complications Associated with Bursting Fractures of the Skull. *Ann Surg*. 1908;47(5):641-4 1.
132. Chivukula S, Weiner GM, Engh JA. The early days of hemostasis in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2014;36(4):E5.
133. Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Taillandier L, et al. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg*. 2003;98(4):764-78.
134. Louis DN, Holland EC, Cairncross JG. Glioma classification: a molecular reappraisal. *Am J Pathol*. 2001;159(3):779-86.
135. Bailey OT. Genesis of the Percival Bailey-Cushing classification of gliomas. *Pediatr Neurosci*. 1985;12(4-5):261-5.

136. Dandy WE. Ventriculography Following the Injection of Air into the Cerebral Ventricles. *Ann Surg*. 1918;68(1):5-11.
137. Ligon BL. The mystery of angiography and the "unawarded" Nobel Prize: Egas Moniz and Hans Christian Jacobaeus. *Neurosurgery*. 1998;43(3):602-11.
138. Jacobs AH, Dittmar C, Winkeler A, Garlip G, Heiss WD. Molecular imaging of gliomas. *Mol Imaging*. 2002;1(4):309-35.
139. Jacobs AH, Winkler A, Dittmar C, Gossman A, Deckert M, Kracht L, et al. Molecular and functional imaging technology for the development of efficient treatment strategies for gliomas. *Technol Cancer Res Treat*. 2002;1(3):187-204.
140. Schwake M, Stummer W, Suero Molina EJ, Wolfer J. Simultaneous fluorescein sodium and 5-ALA in fluorescence-guided glioma surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(5):877-9.
141. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):392-401.
142. Osswald M, Jung E, Sahm F, Solecki G, Venkataramani V, Blaes J, et al. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature*. 2015;528(7580):93-8.
143. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimberger AB, Sampson JH, Wen PY, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery*. 2012;70(1):234-43; discussion 43-4.
144. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2015;125(3):503-30.
145. Hollon T, Hervey-Jumper SL, Sagher O, Orringer DA. Advances in the Surgical Management of Low-Grade Glioma. *Semin Radiat Oncol*. 2015;25(3):181-8.
146. Ferris SP, Hofmann JW, Solomon DA, Perry A. Characterization of gliomas: from morphology to molecules. *Virchows Arch*. 2017;471(2):257-69.
147. Kim TY, Zhong S, Fields CR, Kim JH, Robertson KD. Epigenomic profiling reveals novel and frequent targets of aberrant DNA methylation-mediated silencing in malignant glioma. *Cancer Res*. 2006;66(15):7490-501.
148. Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:71-95.
149. van den Bent MJ. Oligodendrogliomas: a short history of clinical developments. *CNS Oncol*. 2015;4(5):281-5.
150. Wesseling P, van den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol*. 2015;129(6):809-27.

151. Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, Heathcock LE, van Thuijl HF, Gilbert MR, et al. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II-III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2015;129(4):585-96.
152. van den Bent MJ, Smits M, Kros JM, Chang SM. Diffuse Infiltrating Oligodendroglioma and Astrocytoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(21):2394-401.
153. Wijnenga MMJ, French PJ, Dubbink HJ, Dinjens WNM, Atmodimedjo PN, Kros JM, et al. Prognostic relevance of mutations and copy number alterations assessed with targeted next generation sequencing in IDH mutant grade II glioma. *J Neurooncol.* 2018.
154. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2009;118(4):469-74.
155. Emir UE, Larkin SJ, de Pennington N, Voets N, Plaha P, Stacey R, et al. Noninvasive Quantification of 2-Hydroxyglutarate in Human Gliomas with IDH1 and IDH2 Mutations. *Cancer Res.* 2016;76(1):43-9.
156. De Carli E, Wang X, Puget S. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2248; author reply 9.
157. Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(5):345.
158. Christensen BC, Smith AA, Zheng S, Koestler DC, Houseman EA, Marsit CJ, et al. DNA methylation, isocitrate dehydrogenase mutation, and survival in glioma. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(2):143-53.
159. Poulen G, Goze C, Rigau V, Duffau H. Huge heterogeneity in survival in a subset of adult patients with resected, wild-type isocitrate dehydrogenase status, WHO grade II astrocytomas. *J Neurosurg.* 2018:1-10.
160. Horbinski C, Kofler J, Kelly LM, Murdoch GH, Nikiforova MN. Diagnostic use of IDH1/2 mutation analysis in routine clinical testing of formalin-fixed, paraffin-embedded glioma tissues. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68(12):1319-25.
161. Duffau H. The role of surgery in low-grade gliomas: do timing and extent of resection matter? *CNS Oncol.* 2017.
162. Han CH, Batchelor TT. Isocitrate dehydrogenase mutation as a therapeutic target in gliomas. *Chin Clin Oncol.* 2017;6(3):33.
163. Han N, Song YK, Burckart GJ, Ji E, Kim IW, Oh JM. Regulation of Pharmacogene Expression by microRNA in The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network. *Biomol Ther (Seoul).* 2017;25(5):482-9.
164. Garrett M, Sperry J, Braas D, Yan W, Le TM, Mottahedeh J, et al. Metabolic characterization of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant and IDH wildtype gliomaspheres uncovers cell type-specific vulnerabilities. *Cancer Metab.* 2018;6:4.

165. Appin CL, Brat DJ. Biomarker-driven diagnosis of diffuse gliomas. *Mol Aspects Med.* 2015;45:87-96.
166. Appin CL, Brat DJ. Molecular pathways in gliomagenesis and their relevance to neuropathologic diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2015;22(1):50-8.
167. Barthel FP, Wesseling P, Verhaak RGW. Reconstructing the molecular life history of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2018;135(5):649-70.
168. Parsons DW. The evolving picture of the glioblastoma genome. *Oncotarget.* 2010;1(4):237-8.
169. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 2008;455(7216):1061-8.
170. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell.* 2010;17(5):510-22.
171. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008;321(5897):1807-12.
172. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell.* 2010;17(1):98-110.
173. Duncan CG, Killela PJ, Payne CA, Lampson B, Chen WC, Liu J, et al. Integrated genomic analyses identify ERFFI1 and TACC3 as glioblastoma-targeted genes. *Oncotarget.* 2010;1(4):265-77.
174. Weber GL, Parat MO, Binder ZA, Gallia GL, Riggins GJ. Abrogation of PIK3CA or PIK3R1 reduces proliferation, migration, and invasion in glioblastoma multiforme cells. *Oncotarget.* 2011;2(11):833-49.
175. Gorovets D, Kannan K, Shen R, Kastenhuber ER, Islamdoust N, Campos C, et al. IDH mutation and neuroglial developmental features define clinically distinct subclasses of lower grade diffuse astrocytic glioma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(9):2490-501.
176. Kannan K, Inagaki A, Silber J, Gorovets D, Zhang J, Kastenhuber ER, et al. Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget.* 2012;3(10):1194-203.
177. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2481-98.
178. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol.* 2014;128(4):551-9.

179. Liang Y, Diehn M, Watson N, Bollen AW, Aldape KD, Nicholas MK, et al. Gene expression profiling reveals molecularly and clinically distinct subtypes of glioblastoma multiforme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(16):5814-9.
180. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5743-50.
181. Bai H, Harmanci AS, Erson-Omay EZ, Li J, Coskun S, Simon M, et al. Integrated genomic characterization of IDH1-mutant glioma malignant progression. *Nat Genet*. 2016;48(1):59-66.
182. Virchow RLK. Die Krankhaften Geschwulste. Hirschwald Berlin 1863.
183. Bailey P, Cushing H. A classification of tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlation study of prognosis. *The Canadian Medical Association Journal*. 1926:872-3.
184. Svien HJ, Mabon RF, et al. A simplified classification of the gliomas, based on the concept of anaplasia. *Surg Clin North Am*. 1949;29(4):1169-87.
185. Kernohan JW, Mabon RF, et al. A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1949;24(3):71-5.
186. Namiki T. [Pathology of brain tumors (2), with special reference to WHO's histological typing of tumours of the central nervous system (author's transl)]. *Rinsho Byori*. 1981;29(12):1249-57.
187. Namiki T. [Pathology of brain tumours (1). With special reference to WHO's histological typing of tumours of the central nervous system (author's transl)]. *Rinsho Byori*. 1981;29(11):1119-22.
188. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer*. 1988;62(10):2152-65.
189. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol*. 1993;3(3):255-68.
190. Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer*. 2000;88(12):2887.
191. Banan R, Hartmann C. The new WHO 2016 classification of brain tumors-what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(3):403-18.
192. Sabattini E, Bacci F, Sagramoso C, Pileri SA. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview. *Pathologica*. 2010;102(3):83-7.
193. Louis DN. The next step in brain tumor classification: "Let us now praise famous men"... or molecules? *Acta Neuropathol*. 2012;124(6):761-2.

194. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014;24(5):429-35.
195. 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.* 2008;116(6):597-602.
196. Wilcox P, Li CC, Lee M, Shivalingam B, Brennan J, Suter CM, et al. Oligoastrocytomas: throwing the baby out with the bathwater? *Acta Neuropathol.* 2015;129(1):147-9.
197. Qu M, Olofsson T, Sigurdardottir S, You C, Kalimo H, Nister M, et al. Genetically distinct astrocytic and oligodendroglial components in oligoastrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2007;113(2):129-36.
198. Lass U, Numann A, von Eckardstein K, Kiwit J, Stockhammer F, Horaczek JA, et al. Clonal analysis in recurrent astrocytic, oligoastrocytic and oligodendroglial tumors implicates IDH1- mutation as common tumor initiating event. *PLoS One.* 2012;7(7):e41298.
199. Huse JT, Diamond EL, Wang L, Rosenblum MK. Mixed glioma with molecular features of composite oligodendroglioma and astrocytoma: a true "oligoastrocytoma"? *Acta Neuropathol.* 2015;129(1):151-3.
200. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettegowda C, Agrawal N, Diaz LA, Jr., et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(15):6021-6.
201. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2499-508.
202. Sahm F, Koelsche C, Meyer J, Pusch S, Lindenberg K, Mueller W, et al. CIC and FUBP1 mutations in oligodendrogliomas, oligoastrocytomas and astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2012;123(6):853-60.
203. Bettegowda C, Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Wood LD, Hruban RH, et al. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science.* 2011;333(6048):1453-5.
204. Gleize V, Alentorn A, Connen de Kerillis L, Labussiere M, Nadaradjane AA, Mundwiller E, et al. CIC inactivating mutations identify aggressive subset of 1p19q codeleted gliomas. *Ann Neurol.* 2015;78(3):355-74.
205. Weller M, Weber RG, Willscher E, Riehmer V, Hentschel B, Kreuz M, et al. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups. *Acta Neuropathol.* 2015;129(5):679-93.
206. Ahmadi R, Stockhammer F, Becker N, Hohlen K, Misch M, Christians A, et al. No prognostic value of IDH1 mutations in a series of 100 WHO grade II astrocytomas. *J Neurooncol.* 2012;109(1):15-22.

207. Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, Reitman ZJ, Lipp E, Rasheed BA, et al. Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. *Oncotarget*. 2014;5(6):1515-25.
208. Sepulveda-Sanchez JM, Munoz Langa J, Arraez MA, Fuster J, Hernandez Lain A, Reynes G, et al. Correction to: SEOM clinical guideline of diagnosis and management of low-grade glioma (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):108-9.
209. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol*. 2015;129(1):133-46.
210. Chang EF, Smith JS, Chang SM, Lamborn KR, Prados MD, Butowski N, et al. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg*. 2008;109(5):817-24.
211. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, Bullard D, Brachman D, Buckner JC, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg*. 2008;109(5):835-41.
212. Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, Lejeune J, Marie Y, Mandonnet E, et al. Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol*. 2007;61(5):484-90.
213. Sloan AE, Okada H, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of emerging therapy in the management of patients with diffuse low grade glioma. *J Neurooncol*. 2015;125(3):631-5.
214. Pouratian N, Schiff D. Management of low-grade glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(3):224-31.
215. Lopes M, Duffau H, Capelle L, Meningaud JP, Herve C. [Proposing surgical management to a patient with low-grade glioma: controversies and ethical consequences]. *Neurochirurgie*. 2002;48(2-3 Pt 1):69-74.
216. Kortmann RD, Jeremic B, Weller M, Lutterbach J, Paulsen F, Bamberg M. Immediate postoperative radiotherapy or "watch and wait" in the management of adult low-grade glioma? *Strahlenther Onkol*. 2004;180(7):408-18.
217. Hulou MM, Chiocca EA. Editorial: the management of low-grade glioma in adults. *Neurosurg Focus*. 2015;38(1):E8.
218. Bauman G, Shaw EG. Low-grade glioma: current management and controversies. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2003;1(9):546-53.
219. Abeloos L, Brothi J, De Witte O. [Management of low-grade glioma: a retrospective study concerning 201 patients]. *Neurochirurgie*. 2007;53(4):277-83.
220. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade

- astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9490):985-90.
221. Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(2):316-24.
 222. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20(9):2267-76.
 223. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(3):549-56.
 224. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2002;64(3):259-73.
 225. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, et al. ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". *Radiother Oncol*. 2016;118(1):35-42.
 226. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol*. 2012;30(25):3065-70.
 227. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1344-55.
 228. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):344-50.
 229. Gorlia T, Delattre JY, Brandes AA, Kros JM, Taphoorn MJ, Kouwenhoven MC, et al. New clinical, pathological and molecular prognostic models and calculators in patients with locally diagnosed anaplastic oligodendroglioma or oligoastrocytoma. A prognostic factor analysis of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour Group Study 26951. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3477-85.
 230. Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, Lesser GJ, Coons SW, Brachman DG, et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk

- low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(3):497-504.
231. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet*. 2017;390(10103):1645-53.
 232. Dubbink HJ, Atmodimedjo PN, Kros JM, French PJ, Sanson M, Idbaih A, et al. Molecular classification of anaplastic oligodendroglioma using next-generation sequencing: a report of the prospective randomized EORTC Brain Tumor Group 26951 phase III trial. *Neuro Oncol*. 2016;18(3):388-400.
 233. Buckner JC, Gesme D, Jr., O'Fallon JR, Hammack JE, Stafford S, Brown PD, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):251-5.
 234. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1521-32.
 235. Juratli TA, Lautenschlager T, Geiger KD, Pinzer T, Krause M, Schackert G, et al. Radio-chemotherapy improves survival in IDH-mutant, 1p/19q non-codeleted secondary high-grade astrocytoma patients. *J Neurooncol*. 2015;124(2):197-205.
 236. Thomas AA, Abrey LE, Terziev R, Raizer J, Martinez NL, Forsyth P, et al. Multicenter phase II study of temozolomide and myeloablative chemotherapy with autologous stem cell transplant for newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma. *Neuro Oncol*. 2017;19(10):1380-90.
 237. Goyal S, Puri T, Julka PK. Holocord low grade astrocytoma--Role of radical irradiation and chemotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2015;27(2):105-8.
 238. Ziu M, Kalkanis SN, Gilbert M, Ryken TC, Olson JJ. The role of initial chemotherapy for the treatment of adults with diffuse low grade glioma : A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2015;125(3):585-607.
 239. Wu M, Fan Y, Lv S, Xiao B, Ye M, Zhu X. Vincristine and temozolomide combined chemotherapy for the treatment of glioma: a comparison of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for dual drugs delivery. *Drug Deliv*. 2016;23(8):2720-5.
 240. van den Bent MJ. Chemotherapy for low-grade glioma: when, for whom, which regimen? *Curr Opin Neurol*. 2015;28(6):633-938.
 241. Taal W, Bromberg JE, van den Bent MJ. Chemotherapy in glioma. *CNS Oncol*. 2015;4(3):179-92.

242. Wahl M, Phillips JJ, Molinaro AM, Lin Y, Perry A, Haas-Kogan DA, et al. Chemotherapy for adult low-grade gliomas: clinical outcomes by molecular subtype in a phase II study of adjuvant temozolomide. *Neuro Oncol.* 2017;19(2):242-51.
243. Broen MPG, Smits M, Wijnenga MMJ, Dubbink HJ, Anten M, Schijns O, et al. The T2-FLAIR Mismatch Sign as an Imaging Marker for Non-Enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact Lower Grade Glioma: A Validation Study. *Neuro Oncol.* 2018.
244. Marosi C. Methylation of PD-1 Promoter Gene as New Prognostic Marker for IDH Mutant Low-Grade Glioma? *EBioMedicine.* 2018;29:9-10.
245. Bady P, Kurscheid S, Delorenzi M, Gorlia T, van den Bent MJ, Hoang-Xuan K, et al. The DNA methylome of DDR genes and benefit from RT or TMZ in IDH mutant low-grade glioma treated in EORTC 22033. *Acta Neuropathol.* 2018;135(4):601-15.
246. Andronesi OC, Loebel F, Bogner W, Marjanska M, Vander Heiden MG, Iafrate AJ, et al. Treatment Response Assessment in IDH-Mutant Glioma Patients by Noninvasive 3D Functional Spectroscopic Mapping of 2-Hydroxyglutarate. *Clin Cancer Res.* 2016;22(7):1632-41.
247. Leu S, von Felten S, Frank S, Vassella E, Vajtai I, Taylor E, et al. IDH/MGMT-driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival. *Neuro Oncol.* 2013;15(4):469-79.
248. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-96.
249. Jiang T, Mao Y, Ma W, Mao Q, You Y, Yang X, et al. CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas. *Cancer Lett.* 2016;375(2):263-73.
250. Fouke SJ, Benzinger T, Gibson D, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of imaging in the management of adults with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2015;125(3):457-79.
251. Cahill DP, Sloan AE, Nahed BV, Aldape KD, Louis DN, Ryken TC, et al. The role of neuropathology in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2015;125(3):531-49.
252. Ragel BT, Ryken TC, Kalkanis SN, Ziu M, Cahill D, Olson JJ. The role of biopsy in the management of patients with presumed diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2015;125(3):481-501.
253. Olson JJ, Kalkanis SN, Ryken TC. Evidence-based clinical practice parameter guidelines for the treatment of adults with diffuse low grade glioma: introduction and methods. *J Neurooncol.* 2015;125(3):449-56.

254. Tian H, Gou Y, Pan Y, Li Q, Wei D, Wang Z, et al. Quality appraisal of clinical practice guidelines on glioma. *Neurosurg Rev.* 2015;38(1):39-47; discussion
255. Duffau H. A new concept of diffuse (low-grade) glioma surgery. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2012;38:3-27.
256. Ryken TC, Parney I, Buatti J, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2015;125(3):551-83.
257. Nahed BV, Redjal N, Brat DJ, Chi AS, Oh K, Batchelor TT, et al. Management of patients with recurrence of diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2015;125(3):609-30.
258. Balana C, Alonso M, Hernandez A, Perez-Segura P, Pineda E, Ramos A, et al. SEOM clinical guidelines for anaplastic gliomas (2017). *Clin Transl Oncol.* 2018;20(1):16-21.
259. Rushing EJ, Wesseling P. Towards an integrated morphological and molecular WHO diagnosis of central nervous system tumors: a paradigm shift. *Curr Opin Neurol.* 2015;28(6):628-32.
260. Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F, et al. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol.* 2018.
261. Johnson DR, Guerin JB, Giannini C, Morris JM, Eckel LJ, Kaufmann TJ. 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics.* 2017;37(7):2164-80.
262. Komori T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(7):301-11.
263. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol.* 2015;129(6):867-73.
264. Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F, et al. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol.* 2018;136(1):153-66.
265. Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018;44(2):139-50.
266. de Quintana-Schmidt C, Alvarez-Holzapfel MJ, Nomdedeu-Guinot J, Bague-Rosell S, Gallego-Rubio O, Leidinger A, et al. [Isocitrate dehydrogenase type I mutation as a prognostic factor in glioblastoma and a literature review]. *Neurocirugia (Astur).* 2015;26(6):276-83.
267. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Ngo HTT, Pham TQ, Chan AK, et al. TERT promoter mutation and its interaction with IDH mutations in glioma:

- Combined TERT promoter and IDH mutations stratifies lower-grade glioma into distinct survival subgroups-A meta-analysis of aggregate data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:1-9.
268. Miller JJ, Shih HA, Andronesi OC, Cahill DP. Isocitrate dehydrogenase-mutant glioma: Evolving clinical and therapeutic implications. *Cancer*. 2017;123(23):4535-46.
 269. Dang L, Su SM. Isocitrate Dehydrogenase Mutation and (R)-2-Hydroxyglutarate: From Basic Discovery to Therapeutics Development. *Annu Rev Biochem*. 2017;86:305-31.
 270. Karsy M, Guan J, Cohen AL, Jensen RL, Colman H. New Molecular Considerations for Glioma: IDH, ATRX, BRAF, TERT, H3 K27M. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(2):19.
 271. Di Carlo DT, Duffau H, Cagnazzo F, Benedetto N, Morganti R, Perrini P. IDH wild-type WHO grade II diffuse low-grade gliomas. A heterogeneous family with different outcomes. Systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2018.
 272. Neal A, Kwan P, O'Brien TJ, Buckland ME, Gonzales M, Morokoff A. IDH1 and IDH2 mutations in postoperative diffuse glioma-associated epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;78:30-6.
 273. Ruda R, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro Oncol*. 2012;14 Suppl 4:iv55-64.
 274. Pallud J, Fontaine D, Duffau H, Mandonnet E, Sanai N, Taillandier L, et al. Natural history of incidental World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2010;68(5):727-33.
 275. Jakola AS, Zhang YH, Skjulsvik AJ, Solheim O, Bo HK, Berntsen EM, et al. Quantitative texture analysis in the prediction of IDH status in low-grade gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;164:114-20.
 276. Liubinas SV, D'Abaco GM, Moffat BM, Gonzales M, Feleppa F, Nowell CJ, et al. IDH1 mutation is associated with seizures and protoplasmic subtype in patients with low-grade gliomas. *Epilepsia*. 2014;55(9):1438-43.
 277. Liang R, Fan Y, Wang X, Mao Q, Liu Y. The significance of IDH1 mutations in tumor-associated seizure in 60 Chinese patients with low-grade gliomas. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:403942.
 278. Qi S, Yu L, Li H, Ou Y, Qiu X, Ding Y, et al. Isocitrate dehydrogenase mutation is associated with tumor location and magnetic resonance imaging characteristics in astrocytic neoplasms. *Oncol Lett*. 2014;7(6):1895-902.
 279. Li G, Wang Z, Zhang C, Liu X, Yang F, Sun L, et al. MEGF10, a Glioma Survival-Associated Molecular Signature, Predicts IDH Mutation Status. *Dis Markers*. 2018;2018:5975216.
 280. Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(10):2466-74.

281. Hempel JM, Brendle C, Bender B, Bier G, Skardelly M, Gepfner-Tuma I, et al. Contrast enhancement predicting survival in integrated molecular subtypes of diffuse glioma: an observational cohort study. *J Neurooncol.* 2018.
282. Brendle C, Hempel JM, Schittenhelm J, Skardelly M, Reischl G, Bender B, et al. Glioma grading by dynamic susceptibility contrast perfusion and (11)C-methionine positron emission tomography using different regions of interest. *Neuroradiology.* 2018;60(4):381-9.
283. Niedermayer I, Kolles H, Feiden W. [Classification and grading of gliomas and meningiomas]. *Radiologe.* 1998;38(11):888-97.
284. Kolles H, Niedermayer I, Feiden W. [Grading of astrocytomas and oligodendrogliomas]. *Pathologe.* 1998;19(4):259-68.
285. Scott JN, Brasher PM, Sevic RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology.* 2002;59(6):947-9.
286. Larjavaara S, Mantyla R, Salminen T, Haapasalo H, Raitanen J, Jaaskelainen J, et al. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol.* 2007;9(3):319-25.
287. van den Bent MJ, Chang SM. Grade II and III Oligodendroglioma and Astrocytoma. *Neurol Clin.* 2018;36(3):467-84.
288. Corell A, Carstam L, Smits A, Henriksson R, Jakola AS. Age and surgical outcome of low-grade glioma in Sweden. *Acta Neurol Scand.* 2018.
289. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360(8):765-73.
290. Leeper HE, Caron AA, Decker PA, Jenkins RB, Lachance DH, Giannini C. IDH mutation, 1p19q codeletion and ATRX loss in WHO grade II gliomas. *Oncotarget.* 2015;6(30):30295-305.
291. Ellison DW, Steart PV, Bateman AC, Pickering RM, Palmer JD, Weller RO. Prognostic indicators in a range of astrocytic tumours: an immunohistochemical study with Ki-67 and p53 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(4):413-9.
292. Ng HK. Prognostic Stratification of Idh Wild Type Lower Grade Gliomas. *Neuro-Oncology.* 2018;20:2-.
293. Aibaidula A, Chan AKY, Shi ZF, Li YX, Zhang RQ, Yang R, et al. Adult IDH wild-type lower-grade gliomas should be further stratified. *Neuro-Oncology.* 2017;19(10):1327-37.
294. Chan AK, Aibaidula A, Shi ZF, Li YX, Zhang RQ, Yang RR, et al. Adult Idh Wild-Type Lower-Grade Gliomas Should Be Further Stratified. *Neuro-Oncology.* 2017;19:22-.
295. Frenel JS, Leux C, Loussouarn D, Le Loupp AG, Leclair F, Aumont M, et al. Combining two biomarkers, IDH1/2 mutations and 1p/19q codeletion, to stratify anaplastic oligodendroglioma in three groups: a single-center experience. *J Neurooncol.* 2013;114(1):85-91.

296. Appay R, Tabouret E, Macagno N, Touat M, Carpentier C, Colin C, et al. IDH2 mutations are commonly associated with 1p/19q codeletion in diffuse adult gliomas. *Neuro Oncol*. 2018;20(5):716-8.
297. Ren X, Cui X, Lin S, Wang J, Jiang Z, Sui D, et al. Co-deletion of chromosome 1p/19q and IDH1/2 mutation in glioma subsets of brain tumors in Chinese patients. *PLoS One*. 2012;7(3):e32764.
298. Polin RS, Marko NF, Ammerman MD, Shaffrey ME, Huang W, Anderson FA, Jr., et al. Functional outcomes and survival in patients with high-grade gliomas in dominant and nondominant hemispheres. *J Neurosurg*. 2005;102(2):276-83.
299. Fang S, Liang J, Qian T, Wang Y, Liu X, Fan X, et al. Anatomic Location of Tumor Predicts the Accuracy of Motor Function Localization in Diffuse Lower-Grade Gliomas Involving the Hand Knob Area. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(10):1990-7.
300. Patel T, Bander ED, Venn RA, Powell T, Cederquist GY, Schaefer PM, et al. The Role of Extent of Resection in IDH1 Wild-Type or Mutant Low-Grade Gliomas. *Neurosurgery*. 2018;82(6):808-14.
301. D'Amico RS, Englander ZK, Canoll P, Bruce JN. Extent of Resection in Glioma-A Review of the Cutting Edge. *World Neurosurg*. 2017;103:538-49.
302. Chen WJ, He DS, Tang RX, Ren FH, Chen G. Ki-67 is a valuable prognostic factor in gliomas: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(2):411-20.
303. Preusser M, Hoeffberger R, Woehrer A, Gelpi E, Kouwenhoven M, Kros JM, et al. Prognostic value of Ki67 index in anaplastic oligodendroglial tumours--a translational study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Histopathology*. 2012;60(6):885-94.
304. Yoshida Y, Nakada M, Harada T, Tanaka S, Furuta T, Hayashi Y, et al. The expression level of sphingosine-1-phosphate receptor type 1 is related to MIB-1 labeling index and predicts survival of glioblastoma patients. *J Neurooncol*. 2010;98(1):41-7.
305. Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Fukushima S, Kayama T, et al. Pathological findings and prognostic factors in recurrent glioblastomas. *Brain Tumor Pathol*. 2012;29(4):192-200.
306. Hattori N, Hirose Y, Sasaki H, Nakae S, Hayashi S, Ohba S, et al. World Health Organization grade II-III astrocytomas consist of genetically distinct tumor lineages. *Cancer Sci*. 2016;107(8):1159-64.
307. Brown N, Carter T, Mulholland P. Adjuvant Chemotherapy is Indicated in Patients with Lower Grade Glioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29(3):141-2.
308. Jayamanne D, Wheeler H, Cook R, Teo C, Brazier D, Schembri G, et al. Survival improvements with adjuvant therapy in patients with glioblastoma. *ANZ J Surg*. 2018;88(3):196-201.
309. Picca A, Berzero G, Sanson M. Current therapeutic approaches to diffuse grade II and III gliomas. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756285617752039.

310. Wu J, Neale N, Huang Y, Bai HX, Li X, Zhang Z, et al. Comparison of Adjuvant Radiation Therapy Alone and Chemotherapy Alone in Surgically Resected Low-Grade Gliomas: Survival Analyses of 2253 Cases from the National Cancer Data Base. *World Neurosurg.* 2018;112:e812-e22.
311. Giammalva GR, Iacopino DG, Azzarello G, Gaggiotti C, Graziano F, Guli C, et al. End-of-Life Care in High-Grade Glioma Patients. The Palliative and Supportive Perspective. *Brain Sci.* 2018;8(7).
312. Sizoo EM, Braam L, Postma TJ, Pasman HR, Heimans JJ, Klein M, et al. Symptoms and problems in the end-of-life phase of high-grade glioma patients. *Neuro Oncol.* 2010;12(11):1162-6.
313. Sizoo EM, Reijneveld JC, Lagerwaard FJ, Buter J, Taphoorn MJ, Hamer PC. [Course of disease and treatment policy in suspected low-grade glioma]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A1367.
314. Riezzo I, Zamparese R, Neri M, De Stefano F, Parente R, Pomara C, et al. Sudden, unexpected death due to glioblastoma: report of three fatal cases and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2013;8:73.
315. Otani R, Uzuka T, Higuchi F, Matsuda H, Nomura M, Tanaka S, et al. IDH-mutated astrocytomas with 19q-loss constitute a subgroup that confers better prognosis. *Cancer Science.* 2018;109(7):2327-35.
316. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. Imaging prediction of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation in patients with glioma: a systemic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018.
317. Vaubel RA, Kollmeyer TM, Caron AA, Barr Fritcher EG, Voss JS, Liang H, et al. Synchronous gemistocytic astrocytoma IDH-mutant and oligodendroglioma IDH-mutant and 1p/19q-codeleted in a patient with CCDC26 polymorphism. *Acta Neuropathol.* 2017;134(2):317-9.
318. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic profile of astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Brain Tumor Pathol.* 2011;28(3):177-83.
319. Chan AK, Yao Y, Zhang Z, Chung NY, Liu JS, Li KK, et al. TERT promoter mutations contribute to subset prognostication of lower-grade gliomas. *Mod Pathol.* 2015;28(2):177-86.
320. Chan AK, Pang JC, Chung NY, Li KK, Poon WS, Chan DT, et al. Loss of CIC and FUBP1 expressions are potential markers of shorter time to recurrence in oligodendroglial tumors. *Mod Pathol.* 2014;27(3):332-42.
321. Chan AK, Yao Y, Zhang Z, Shi Z, Chen L, Chung NY, et al. Combination genetic signature stratifies lower-grade gliomas better than histological grade. *Oncotarget.* 2015;6(25):20885-901.
322. Huang L, Jiang T, Yuan F, Li GL, Liu EZ, Wang ZC. Correlations between molecular profile and tumor location in Chinese patients with oligodendroglial tumors. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(10):1020-4.
323. Huang L, Jiang T, Yuan F, Li GL, Cui Y, Liu EZ, et al. Correlation of chromosomes 1p and 19q status and expressions of O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT), p53 and Ki-67 in diffuse gliomas of World Health

- Organization (WHO) grades II and III: a clinicopathological study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2009;35(4):367-79.
324. Li S, Yan C, Huang L, Qiu X, Wang Z, Jiang T. Molecular prognostic factors of anaplastic oligodendroglial tumors and its relationship: a single institutional review of 77 patients from China. *Neuro Oncol.* 2012;14(1):109-16.
325. Etzaniz O, Carrato C, de Aguirre I, Queralt C, Munoz A, Ramirez JL, et al. IDH mutation status trumps the Pignatti risk score as a prognostic marker in low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2017;135(2):273-84.
326. Sabha N, Knobbe CB, Maganti M, Al Omar S, Bernstein M, Cairns R, et al. Analysis of IDH mutation, 1p/19q deletion, and PTEN loss delineates prognosis in clinical low-grade diffuse gliomas. *Neuro-Oncology.* 2014;16(7):914-23.
327. Hu N, Richards R, Jensen R. Role of chromosomal 1p/19q co-deletion on the prognosis of oligodendrogliomas: A systematic review and meta-analysis. *Interdisciplinary Neurosurgery-Advanced Techniques and Case Management.* 2016;5:58-63.

10. EKLER

Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU
2018

ETİK KURUL BİLGİLERİ		KARAR
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Recai TUNCER	
ARAşTIRMANIN AÇIK ADI	Grade 2-3 Gliyal Tümörlerde Molüker Belirteçlerin Eski Histopatolojik Tanılarla Korelasyonu ve Prognostik Etkileri	
DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 375	Tarih: 30.05.2018
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmada bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir	

ASLININ AYNISIDIR

Mehmet AYEŞ
4. ÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr. Murat CANPOLAT
Üye (İzinli)

Prof.Dr. Dilara İNAN
Üye

Prof.Dr. Selahattin KUMRU
Üye (Katılmadı)

Prof.Dr. Veli KARSLI
Üye

Prof.Dr. Veli YAZISIZ
Üye

Prof.Dr. Oğuz DURSUN
Üye

Doç.Dr. Gülşah Özge BAYSAL
Üye

Doç.Dr. Dile KİPMEN KORGUN
Üye

Doç.Dr. Banu NUR
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Mehtap TÜRKAY
Üye

Dr. Ünal HÜLÖR
Üye (İzinli)

Turgut ALTUN
Üye (İzinli)

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)