



T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**WHO GRADE 4 IDH-MUTANT ASTROSİTOM ile WHO
GRADE 4 IDH-WILD GLİOBLASTOM AYRIMINDA
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ertuğrul ARSLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. A. Utku ŞENOL

Antalya, 2025



T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**WHO GRADE 4 IDH-MUTANT ASTROSİTOM ile WHO
GRADE 4 IDH-WILD GLİOBLASTOM AYRIMINDA
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ertuğrul ARSLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. A. Utku ŞENOL

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasından sonuçlanmasına kadar her aşamasında desteğini esirgemeyen, akademik rehberliğinin yanı sıra kazandırdığı yenilikçi ve vizyoner bakış açısıyla mesleki ufkumu genişleten değerli danışmanım Prof. Dr. A. Utku ŞENOL'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca her konuda kapısını çalabildiğim, hoşgörüsü ve desteğiyle her zaman yanımda olan, öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Kamil KARAALİ'ye şükranlarımı sunarım.

Tez sürecimdeki yardımları ve bilgi birikimiyle yolumu aydınlatan, hocalığının ötesinde gösterdiği abilik ve samimiyet için Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Faruk GÜRBÜZ'e teşekkürü bir borç bilirim.

Başta Radyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Can ÇEVİKOL olmak üzere, yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. H. Timur SİNDEL'e, Prof. Dr. Ali APAYDIN'a, Prof. Dr. S. Metin ÇUBUK'a, Prof. Dr. A. Gökhan ARSLAN'a, Prof. Dr. Emel DURMAZ'a, Doç. Dr. Ebru Özcan SANHAL'a, Doç. Dr. Cemil OKTAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Kağan ÇEKEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe KEVEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Özhan ÖZGÜR'e ve Dr. Öğr. Üyesi Demet GÜNDÜZ'e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Prof. Dr. E. İnanç GÜRER'e, meslektaşlarım Dr. Enes YEŞİLBAŞ ve Dr. Mennan Yiğitcan ÇELİK'e; birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, bölümümüzün özverili teknisyen, hemşire ve sekreterlerine teşekkür ederim.

Maddi ve manevi destekleriyle her zaman gücüme güç katan, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan kıymetli anneme, babama ve kardeşlerime minnettarım.

Ve son olarak; asistanlık ve tez yazım sürecinin tüm zorluklarını, stresini ve yorgunluğunu benimle birlikte göğüsleyen, sabrı, sevgisi ve varlığıyla hayatımı güzelleştiren, her zaman en büyük destekçim olan sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.2.Santral Sinir Sistemi Histolojisi ve Tümörlerin Sınıflandırılması	6
2.3. 2016 ve 2021 DSÖ SSS Tümörleri Sınıflandırması ve Güncellemeleri	8
2.3.1. 2016 DSÖ SSS Tümör Sınıflandırması ve Yenilikler	9
2.3.2. 2021 DSÖ SSS Tümör Sınıflandırması ve Yenilikler	10
2.4. Astrositom, IDH-Mutant	13
2.4.1. Lokalizasyon ve Klinik Özellikler	13
2.4.2. Genel Görüntüleme Özellikleri	13
2.4.3. Epidemiyoloji ve Prognostik Faktörler	13
2.4.4. Patogenez ve Moleküler Özellikler	14
2.4.5. Makroskopik Özellikler	14
2.4.6. Histopatoloji ve Moleküler Patolojik Özellikler	14
2.5. Glioblastoma, IDH-Wild	15
2.5.1. Lokalizasyon ve Klinik Özellikler	15
2.5.2. Genel Görüntüleme Özellikleri	15
2.5.3. Epidemiyoloji ve Prognostik Faktörler	16
2.5.4. Patogenez ve Moleküler Özellikler	16
2.5.5. Makroskopik Özellikler	16
2.5.6. Histopatoloji ve Moleküler Patolojik Özellikler	17
2.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme	17
2.6.1. Genel Özellikler	17
2.6.2. Konvansiyonel MRG Sekansları	18
2.6.3. İleri Görüntüleme Sekansları	18

2.6.3.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI)	19
2.6.3.2. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI).....	20
2.6.3.3. Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (PWI).....	20
2.6.3.4. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)	22
2.6.3.5. Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (SWI)	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Hasta Grubu Seçimi	24
3.2. MR Görüntüleme Protokolü.....	24
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi	28
3.3.1. Değerlendirilen Değişkenler ve Ölçüm Yöntemleri.....	29
3.4. Olgü Örnekleri	30
3.5. Histopatolojik Değerlendirme	37
3.6. İstatistiksel Analiz	40
4.BULGULAR	41
4.1.Tanımlayıcı Bulgular.....	41
4.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar	52
4.2.1. Yaş	52
4.2.2. Cinsiyet	53
4.2.3. Ki-67 İndeksi.....	53
4.2.4. Sürekli Değişkenler	53
4.2.5. Kategorik Değişkenler.....	58
4.3. Gözlemciler Arası Uyum.....	59
4.3.1.Kategorik Değişkenler için Gözlemciler Arası Uyum	59
4.3.2. Nicel Değişkenler için Gözlemciler Arası Uyum	60
5.TARTIŞMA	62
6.SONUÇ	69
7.ÖZET	71
8.ABSTRACT	72
9.KAYNAKLAR.....	73

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

2-HG	2-hidroksiglutarat
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AUC	Area Under the Curve
CAP	College of American Pathologists
CBTRUS	Central Brain Tumor Registry of the United States
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Cho	Kolin
Cr	Kreatin
DCE	Dynamic Contrast Enhanced
DSC	Dynamic Susceptibility Contrast
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
G-CIMP	Glioma CpG island methylator phenotype
GA	Güven Aralığı
GFAP	Glial fibriler asidik protein
ICC	Intra-class Correlation Coefficient
IQR	Interquartile range
LR	Likelihood Ratio

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy
MTT	Mean Transit Time
NAA	N-asetil aspartat
NCI	National Cancer Institute
NEC	Not elsewhere classified
NGS	Next Generation Sequencing
NKD	Negatif Kestirim Değeri
NOS	Not Otherwise Specified
NPCR	National Program of Cancer Registries
PACS	Picture Archiving and Communication Systems
PKD	Pozitif Kestirim Değeri
PSS	Periferik sinir sistemi
PWI	Perfusion Weighted Imaging
rCBF	Regional Cerebral Blood Flow
rCBV	Relative Cerebral Blood Volume
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SEER*Stat	SEER Programı İstatistik Yazılımı
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSS	Santral sinir sistemi
SWI	Susceptibility Weighted Imaging

T	Tesla
T1A	T1 ağırlıklı
T2A	T2 ağırlıklı
WHO	World Health Organization



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Yirmi yaş ve üzeri yetişkinlerde en sık görülen beyin tümörlerinin ilk beş histolojik alt tipine ait Kaplan-Meier eğrileri	5
Şekil 2.2. 2016–2021 erişkin tip difüz gliom sınıflandırmaları arasındaki güçlü (düz) ve olası (noktalı) ilişkilerin şematik gösterimi (5)	11
Şekil 2.3. Yetişkinlerde difüz gliomların tanısal sürecini özetleyen akış diyagramı (5)	12
Şekil 3.1. Örnek Olgu 1	31
Şekil 3.2. Örnek Olgu 2:	32
Şekil 3.3. Örnek Olgu 3:	33
Şekil 3.4. Örnek olgu 4:	34
Şekil 3.5. Örnek Olgu 5	35
Şekil 3.6. Örnek olgu 6:	36
Şekil 3.7. IDH1/2 mutasyonu taşıyan difüz gliomlarda kullanılan tanısal test yaklaşımı ..	38
Şekil 3.8. IDH1/2 mutasyonu taşımayan difüz gliomlarda kullanılan tanısal test yaklaşımı	39
Şekil 4.1. rCBV ölçümlerinin gruplara göre dağılımı	44
Şekil 4.2. Ödem/Kitle Oranının Gruplara Göre Dağılımı.....	45
Şekil 4.3. Ödem kontur uzaklığı/Kitle Oranının Gruplara göre Dağılımı.....	46
Şekil 4.4. Tümörlerin ADC mean/min/max Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı	47
Şekil 4.5. Kistik/Nekrotik Alan varlığının gruplara göre dağılımı	49
Şekil 4.6. Kanama/Kalsifikasyon varlığının gruplara göre dağılımı	50
Şekil 4.7. T2-FLAIR Uyumsuzluğu varlığının gruplara göre dağılımı	51
Şekil 4.8. Görsel Difüzyon Kısıtlılığı varlığının gruplara göre dağılımı	52
Şekil 4.9. rCBV için ROC eğrisi (pozitif durum IDH-Wild).....	56
Şekil 4.10. Ödem/Kitle Oranı için ROC eğrisi (pozitif durum IDH-Wild).....	57
Şekil 4.11. Ödem-Kontur Uzaklığı/Kitle Oranı için ROC eğrisi (pozitif durum IDH-Wild) ..	58

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Nöroglial hücrelerin kökenleri, anatomik dağılımları ve temel işlevleri	8
Tablo 4.1. Tanı Yaşı ve Cinsiyet Dağılımları	41
Tablo 4.2. Ki-67 İndeksi Dağılımı.....	42
Tablo 4.3. Nicel Sürekli Değişkenlerin Ölçümleri.....	43
Tablo 4.4. Kategorik Değişkenlerin Gruplara Göre Dağılımı.....	48
Tablo 4.5. Sürekli Değişkenlerin Gruplar Arası Karşılaştırılması	54
Tablo 4.6. Sürekli, İstatistiksel Anlamlı Değişkenlerin ROC Analizi Sonuçları.....	55
Tablo 4.7. Kategorik Değişkenler için Uyum (Cohen's κ)	59
Tablo 4.8. Nicel Değişkenler için Uyum (ICC)	60

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin ve diğer santral sinir sistemi tümörleri, nadir olmakla birlikte her yaşta önemli morbidite ve mortalite sebebidir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017-2021 yılları arasında yıllık ortalama 25,34/100.000 kişide primer beyin ve diğer merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri teşhis edilmiştir. Bu tümörlerin yaklaşık %27,1'i malign, %72,9'u ise benign olarak sınıflandırılmıştır (2). Her birinin ayrı klinik sunumları, tedavileri ve sonuçları olmak üzere beyin ve diğer santral sinir sistemi tümörleri, 100'den fazla farklı türde histopatolojiye sahiptir (2).

Bütün primer beyin tümörlerinin yaklaşık olarak %30'unu, malign primer beyin tümörlerinin ise yaklaşık %80'ini gliomalar oluşturur. Primer beyin tümörü kaynaklı ölümlerin çoğundan gliomalar sorumludur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2021 sınıflaması, gliomaları beş ana gruba ayırır: erişkin tip difüz gliomalar; pediatrik tip düşük dereceli difüz gliomalar; pediatrik tip yüksek dereceli difüz gliomalar; sınırlı astrogliyal gliomalar; ve ependimal tümörler (3). Literatürdeki mevcut verilerin çoğunluğunun DSÖ 2016 sınıflamasına dayanması ve 2021 sınıflamasına göre gliomalarla ilgili daha fazla çalışma gerekmesi nedeniyle çalışmamızda hem 2016 hem 2021 sınıflamalarına gerekli yerlerde atıfta bulunulacaktır.

Bizim çalışmamızda incelediğimiz tümörlerin de içinde bulunduğu grup olan erişkin tip difüz gliomalar tüm gliomaların %90'ından fazlasını oluşturmaktadır (4). Yetişkin tip difüz gliomalar, Santral sinir sisteminin (SSS) en sık görülen malign tümörleridir. Sağkalım gliomanın alt tipine göre belirgin şekilde değişmekte olup düşük dereceli gliomlarda 5 yıllık sağkalım %80 civarında iken yüksek dereceli gliomlarda bu oran %5'in altına kadar düşmektedir (5).

Geleneksel olarak gliomaların sınıflandırma ve prognozu tümörün morfolojik ve histopatolojik özelliklerine dayanmakta iken son yıllarda bu tümörler kapsamlı genetik araştırmalara tabi tutulmuş olup moleküler belirteçlerin daha tutarlı hastalık durumları ile sonuçlandığı ve klinik davranışı daha iyi öngördüğü açık hale

getirilmiştir (6). DSÖ, glioma sınıflandırmasını başta IDH mutasyonu ve 1p/19q delesyon durumu olmak üzere çeşitli genetik belirteçlere göre yeniden inceleyerek 2016 yılında yeniden tanımlamıştır (7). 2021 yılında ise moleküler belirteçlerin rolünün gelişmesiyle, aynı zamanda histoloji ve immünohistokimya gibi tümör teşhisine yönelik diğer yerleşik yaklaşımlara bağlı kalarak yeniden güncelleyerek SSS tümör sınıflandırmasının 5. baskısını yayınlamıştır (8). Bu versiyona göre gliomaların tedavi yaklaşımları ve prognozları arasında belirgin farklılıklar göze çarpmaktadır (8). Bu nedenle gliom alt tiplerinin birbirinden farklı özelliklerini ortaya koyarak radyolojik ve patolojik olarak ayırımının yapılması oldukça önemlidir.

Beyin tümörlerinin tanısında altın standart yöntem histopatolojik örneklemedir. Ancak doku örnekleme invaziv olup biyopsinin alındığı yere ve tümöral heterojeniteye bağlı olarak sonuçlar ve sınıflama değişebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise tümöre bütüncül yaklaşım gösterebilmesi, non-invaziv olması, ve tekrar edilebilir olması açısından önemlidir. Bu sebeple klinik pratikte güvenilir bir yöntem olan MRG inceleme IDH statüsünü öngörmeye ve hastalara uygun yaklaşımın geliştirilmesinde büyük bir imkan sağlamaktadır (9).

Literatürde Manyetik Rezonans Görüntüleme yöntemleri kullanılarak gliomaların alt tipleri arasında ayırım yapmak için farklı çalışmalar mevcuttur. Ancak bildiğimiz kadarı ile literatürde moleküler incelemelerin de dahil olduğu yöntemler ile ayırımı yapılabilen bu iki tümör (Astrositom, IDH-mutant, derece 4 ile Glioblastom, IDH-wild tip) alt tipinin ileri manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılarak görüntüleme farklılıklarını ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda konvansiyonel ve ileri Manyetik Rezonans görüntüleme yöntemleri kullanarak bu iki tümör alt tipinin ayırımını yapmayı amaçladık.

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'na 2014-2024 yılları arasında başvuran 18 yaş üstü beyin MRG çekimi yapılmış, histopatolojik olarak kanser tanısı almış hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Merkezimizde preoperatif beyin MRG görüntüleri olmayan, görüntüleme öncesi tedavi almış, merkezimizde patolojik tanısı koyulmamış hastalar dışlanmıştır.

Beyin MRG görüntüleri biri öğretim üyesi, diğeri ise uzmanlık eğitiminin son yılındaki araştırma görevlisi olmak üzere iki ayrı radyoloji hekimi tarafından birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak karşılaştırması yapılmıştır. Böylece tümör alt tiplerinin ayırt edilmesinde radyolojik kriterlerin gücü ve prognoz öngörüsünü belirlemek amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

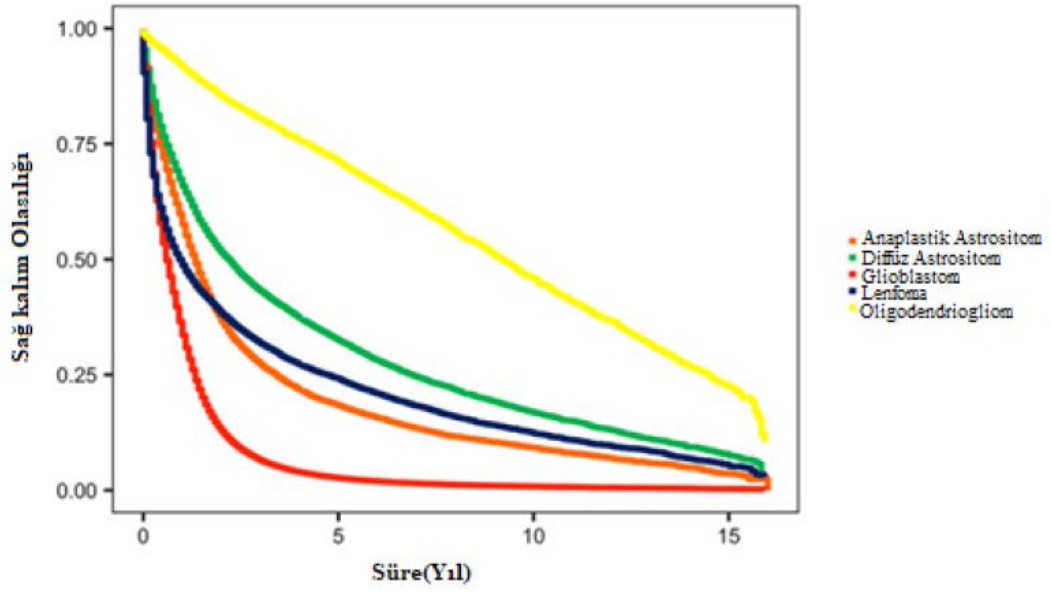
Bu bölümde özetlenen birçok epidemiyolojik değerlendirme, güncel DSÖ 2021 sınıflandırmasıyla uyumlu geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmaların henüz literatürde yeterince yer almaması nedeniyle, DSÖ 2016 sınıflandırmasının terminolojisini kullanan çalışmaların verilerine dayanmaktadır.

40 yaş ve üstü erişkinlerde beyin ve diğer SSS tümörleri, en sık görülen kanserler arasında 7. sıradadır (10). 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde benign beyin-SSS tümörlerin insidansı malignlerin insidansının yaklaşık 2,5 katıdır. Bu yaş grubunda malign beyin-SSS tümörlerinin yaşa göre ayarlanmış insidansı 100.000'de 8,5'tir (11).

Erişkinlerde glioblastom ve diğer malign gliomalar malign histolojilerin büyük çoğunluğunu, yaklaşık %80'ini oluştururken, benign histolojilerin çoğunluğunu ise menenjiyom (yaklaşık %57) ve hipofiz tümörleri oluşturmaktadır (yaklaşık %23) (10). 2017-2021 yılları değerlendirildiğinde zaman içerisinde malign-benign beyin-SSS tümörlerinin insidanslarında önemli bir değişiklik saptanmamıştır (10). Beyin-SSS tümörleri 40 yaş ve üstü erişkinlerde tüm ölüm sebepleri arasında 9. sırada, kanser nedenli ölüm sebepleri arasında ise 6. sırada yer almaktadır (10).

Gliomaların köken aldığı hücreler, günümüzde, oligodendroglial hücreler ve nöral progenitör hücreler olarak kabul edilmektedir (3). En sık görülen glioma tipi Glioblastom, IDH-wild tip olup 2018 CBTRUS verilerinde insidansı 1,74/100.000 olarak belirtilmiştir. Glioblastom erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda yer alan ikinci tümör tipi, Derece 4 IDH-mutant astrositomların insidansı ise aynı çalışmada 0,07/100.000 olarak belirtilmiştir (3).

Beyin ve diğer SSS tümörlerinin sağkalım süreleri yetişkinlerde genel olarak histopatolojiye göre önemli ölçüde değişmektedir (11). (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Yirmi yaş ve üzeri yetişkinlerde en sık görülen beyin tümörlerinin ilk beş histolojik alt tipine ait Kaplan-Meier eğrileri

Glioma teşhisi konulması sonrası sağkalım süreleri, erken teşhis ve tedaviye erişimin coğrafik farklılıklar göstermesi nedeniyle değişebilmektedir (3). Ayrıca sağkalım süreleri tüm glioma alt tiplerinde dereceye göre büyük farklılıklar göstermektedir. Glioblastom teşhisten sonra 5 yıllık sağkalımın en düşük olduğu tümör tipi olup 5 yıllık sağkalım %5’ den azdır (11).

Özellikle İzositrat dehidrojenaz 1/2 (IDH1/2) mutasyonu, glioma-CpG ada metilatör fenotipi (G-CIMP), O-6 metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) metilasyonu, ve 1p19q kodelesyonu gibi tümörlerin içindeki genomik belirteçler de sağkalım sürelerini etkilemektedir (12).

Gliomaların gelişiminde risk faktörlerine bakıldığında kanıt düzeyi yüksek olan çevresel faktör olarak iyonize radyasyona maruz kalma ilk olarak akla gelmektedir. Özellikle çocukluk çağında çeşitli hematolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan radyoterapinin glioma gelişim riskini yetişkinlere oranla belirgin ölçüde artırdığı gösterilmiştir (13,14). İyonize olmayan radyasyon yayan cep telefonlarının ise etkisi net olarak ortaya konulamamış olup sonuçlar çelişkilidir (15).

Genetik risk faktörleri arasında Nörofibromatozis tip 1, Li-Fraumeni sendromu, ve Turcot sendromu gibi genetik sendromlar sayılabilir (16). Gliomaların büyük çoğunluğunda aile öyküsü yoktur, yalnızca %5 kadar bir grup aileseldir (17).

Son olarak sosyoekonomik durumun da glioma gelişiminde bir risk faktörü olabileceği düşünülmüş ve bazı çalışmalarda yüksek sosyoekonomik durumun glioma gelişiminde bir risk faktörü sayılabileceği belirtilmiştir. Ancak neden ortaya konamadığından bu çalışmaların güvenilirliği tartışılır boyuttadır ve konuyla ilgili daha ileri çalışmalar gerekmektedir (18,19).

2.2.Santral Sinir Sistemi Histolojisi ve Tümörlerin Sınıflandırılması

Santral ve periferik sinir sisteminin en küçük ve temel fonksiyonel birimi olan nöronlar; hücre gövdesi, dendritler ve aksonlar olmak üzere üç ana bileşenden oluşurlar. Hücre gövdesi soma veya perikaryon isimleri ile de anılabilir, çekirdek ve sitoplazmayı da içeren hücresel aktivitelerin çoğunun gerçekleştiği merkezdir. Dendritler, hücre gövdesinden çıkan ve nörona gelen sinyalleri diğer hücrelerle oluşturduğu sinapslar sayesinde alan ve işleyen kısa, dallanmış uzantılardır. Aksonlar ise yine hücre gövdesinden çıkar ve hücreden başka hücrelere iletilecek uyarı sinyallerini aktarmada görev alırlar. Dendritlerin aksine çok daha uzun ve genellikle tek sayıdadırlar (20).

Nöronlar işlevselliklerini sürdürebilmek için çeşitli destek hücrelerine ihtiyaç duyarlar, bu destek hücrelerinin sayısı nöronlardan oldukça fazladır ve glial hücreler olarak adlandırılırlar. Glial hücrelerin çoğu embriyolojik olarak nöronlar gibi nöral plakanın pregenitör hücrelerinden gelişirler. Oligodendrositler, mikrogliyal hücreler, astrositler, ependimal hücreler glial hücrelerdendir ve nöronlara ideal yapısal ortamı sağlamak için çeşitli görevlerde bulunurlar (20).

Oligodendrositler santral sinir sisteminde yerleşim gösteren aksonların elektrik iletiminin hızlanması için miyelin kılıf yapan hücrelerdir. Mikrogliyal hücrelerin sinir sistemi içerisinde bağışıklıkla ilgili görevleri vardır, çeşitli sitokinler salgılayarak immünomodülasyonu sağlarlar. Ayrıca mikroorganizmalara karşı savunma sağlamada yine mikrogliyal hücreler görev üstlenir. Astrositler kendilerine

özgü glial fibriler asidik protein (GFAP) sayesinde sinaptik yapıların işlevselliğinde ve düzenlenmesinde görev alırlar. Sinaptik yapılar nöronların birbirleriyle ve efektör hücrelerle iletişimi sağlayan yapılardır. Ependimal hücreler epitel benzeri yapılardır, beyindeki ventriküllerin ve spinal kord içerisindeki santral kanalın örtülmesinde görev alırlar (20).

Gliomlar temel olarak bu hücre tiplerinden gelişen SSS'nin primer beyin tümörleridir ve tümörlerin sınıflandırılmasında bu hücrelerin kökenleri yanı sıra biyolojik ve moleküler özellikleri de önemli rol oynar. (Tablo 2.1.)

Glial Hücre tipi	Kaynağı	Lokasyonu	Temel Fonksiyonu
<i>Oligodendrosit</i>	Nöral tüp	SSS	Miyelin üretimi ve elektriksel izolasyon
<i>Astrosit</i>	Nöral tüp	SSS	Nöronlara yapısal ve metabolik destek olma özellikle sinapslarda
<i>Ependimal Hücre</i>	Nöral tüp	Ventriküller ve SSS santral kanalı	CSF üretimi ve hareketine destek olma
<i>Schwann Hücreleri</i>	Nöral krest	Periferik sinirler	Miyelin üretimi ve elektriksel izolasyon
<i>Sattelit Hücreler</i>	Nöral Krest	Periferik gangliyonlar	Nöronlara yapısal ve metabolik destek olma özellikle hücre gövdelerinde

<i>Mikroglia</i>	Kemik iliği	SSS	Defans ve immün aracılı aktiviteler
-------------------------	--------------------	------------	--

Tablo 2.1. Nöroglial hücrelerin kökenleri, anatomik dağılımları ve temel işlevleri (20)

SSS tümörlerinin sınıflandırılmasının tarihçesi 19. Yüzyıla dayanmakta olup ilk kapsamlı makroskopik sınıflandırma Bressler tarafından 1836 yılında, temel sistematik kategorilendirme ise daha sonra Virchow tarafından oluşturulmuştur (21). Günümüzde kullanılan histolojik ve genetik sınıflandırmanın temelini ise Bailey ve Cushing 1926 yılında oluşturmuştur (22). Kernohan ve arkadaşlarının 1949 yılında sitolojik olarak tümörleri dört dereceye sınıflandırması patologlar arasında geniş kabul görmüştür (23). DSÖ sınıflamaları ise ilk olarak 1979 yılında Zülch ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, daha sonrasında 1993,2000,2007,2016 ve son olarak 2021 yılında güncellenmiştir (24). DSÖ 2021 5.Baskı güncellemesiyle birlikte sınıflandırmada moleküler özelliklerin rolü oldukça artmıştır ve günümüzde güncel olarak 2021 sınıflaması kullanılmaktadır.

2.3. 2016 ve 2021 DSÖ SSS Tümörleri Sınıflandırması ve Güncellemeleri

Santral sinir sistemi tümörlerinin prognozlarının tahmini ve tedavilerinin belirlenmesi için doğru sınıflandırılması büyük önem taşımaktadır. 1979 yılında DSÖ bu doğrultuda beyin tümörlerinin sınıflandırmasına ilişkin ilk kapsamlı çalışmayı ortaya koymuş ve bunun sonrasında da farklı zamanlarda güncellemeler yapmıştır. Moleküler temelli yaklaşımların ilk olarak 2016 ve sonrasında 2021 yıllarında yapılan güncellemelerle sınıflandırma şemasına dahil edilmesi bu güncellemelerin büyük önem kazanmasına neden olmuştur.

2.3.1. 2016 DSÖ SSS Tümör Sınıflandırması ve Yenilikler

DSÖ Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflamasının dördüncü baskısı 2016 yılında yayınlanmış, tümörlerin tanısında ve sınıflandırılmasında önemli bir paradigmal değişikliğe yol açmıştır. Bu sınıflandırmayla tümörlerin yalnızca histolojik özelliklerine değil genetik ve moleküler özelliklerine de ilk kez vurgu yapılmıştır (7).

Difüz gliomalar bu sınıflandırmada IDH-mutant, IDH-wild tip ve NOS (Not Otherwise Specified – başka türlü belirtilmemiş) olarak IDH1 ve IDH2 genlerindeki mutasyonlar temelinde gruplandırılmıştır. NOS (Not Otherwise Specified – başka türlü belirtilmemiş) terimi gerekli moleküler testleri yapılamamış, iyi tanımlanmış gruplara giremeyen tümörleri ifade etmek için kullanılmıştır (7).

Oligodendrogliomalar da bu sınıflandırmada IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu olup olmadığına göre tanımlanmaya başlanmış ve histolojik görünimleri oligodendrogliomalara benzer ancak bu moleküler özellikleri içermeyen tümörler NOS olarak ifade edilmiştir. Diğer bir önemli değişiklik olarak oligoastrocitom tanısı moleküler çalışmaların sağladığı bilgiler sayesinde büyük ölçüde terk edilmiştir. Oligodendrogliom ve astrocitomun histolojik özelliklerine sahip tümörlerin uygun moleküler testler sayesinde çok büyük ölçüde oligodendrogliom ve astrocitom olarak ayrılabilirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle oligoastrocitom ve anaplastik astrocitom tanıların her ikisinin de sadece hiçbir moleküler test mevcut olmadığı durumlarda koyulabileceği ve her ikisine de NOS ifadesinin eklendiği belirtilmiştir (7).

Glioblastomalar ise 2016 sınıflandırmasında 3 temel gruba ayrılmaktadır. Birinci grup daha çok 55 yaşın üzerindeki hastalarda görülen ve de novo olarak nitelendirilen IDH-wild tip olarak isimlendirilmiş olup vakaların yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Daha sıklıkla genç ve önceden düşük dereceli glioma öyküsü olan hastalarda görülen ikinci grup ise IDH-mutant glioblastom olarak tanımlanmıştır. Vakaların %10'unu bu grup oluşturmaktadır. Üçüncü grup ise IDH moleküler değerlendirmesinin gerçekleştirilemediği tümörler için glioblastoma, NOS tipi olarak kategorilendirilmiştir (25).

2.3.2. 2021 DSÖ SSS Tümör Sınıflandırması ve Yenilikler

DSÖ 2021 yılında SSS tümör sınıflandırılmasının 5. Baskısını yayınlamaya 2016 sınıflandırmasını güncellemiştir. Beşinci baskı ile ilk olarak 2016 yılında başlatılan moleküler temelli sınıflandırma yaklaşımının kapsamı önemli ölçüde genişletilmiştir. İleri moleküler teknikler sayesinde SSS tümörleri, klinik davranışların daha iyi öngörüldüğü ve daha tutarlı olarak gruplandırılmıştır, sınıflandırmada kullanılan ileri moleküler tekniklere; yeni nesil dizileme (NGS), RNA ekspresyon ve DNA metilasyon profillemesi gibi örnekler verilebilir (26).

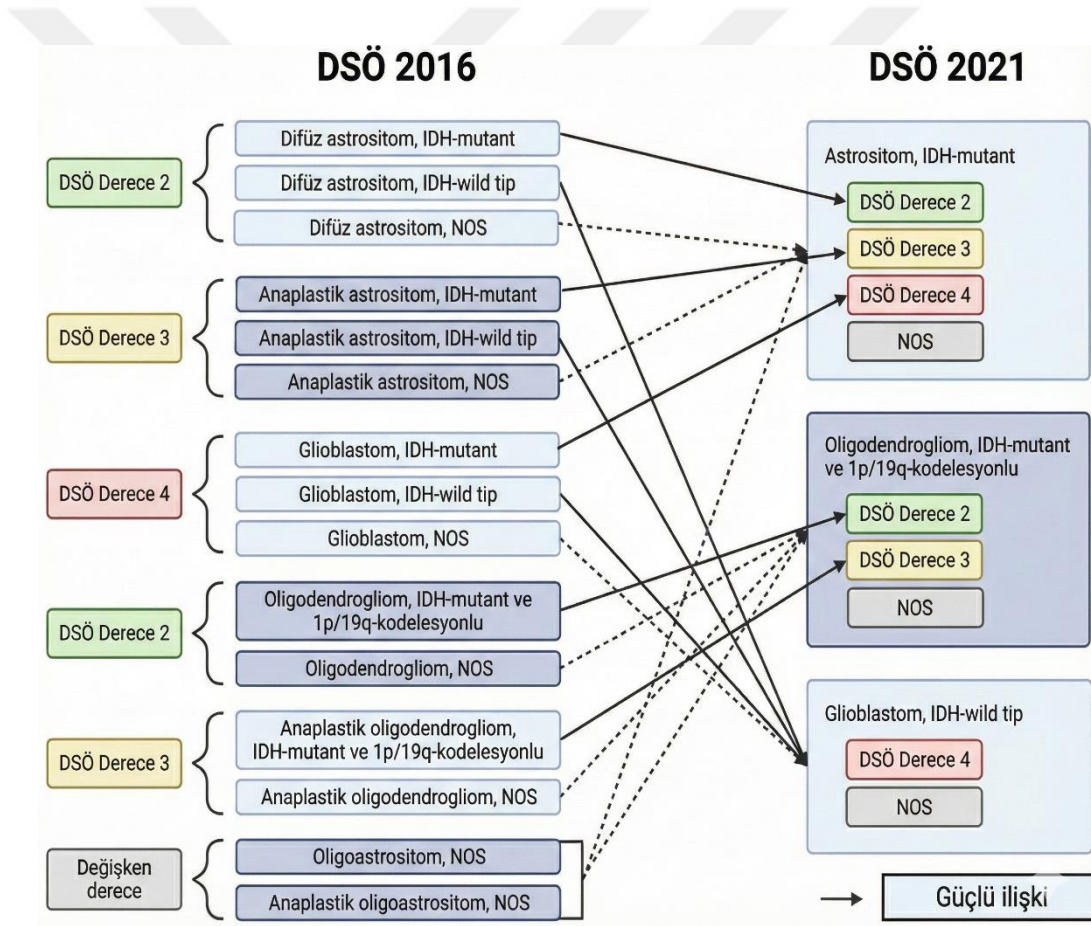
2021 sınıflandırmasıyla genel terminolojide de değişikliklere gidilmiş, “antite”, “varyant”, ifadeleri kaldırılmış yerlerine sırasıyla “tip” ve “alt tip” ifadeleri getirilmiştir. Derecelendirme için kullanılan Roma rakamları yerine de Arap rakamları getirilmiştir. Sınıflandırma genel olarak moleküler belirteçlere göre yapılırken, derecelendirmede moleküler belirteçler ve histopatolojik değerlendirme birlikte kullanılmıştır. Ayrıca bu sınıflandırmayla 2016’da tanıtılan katmanlı raporlama yapısı genişletilerek moleküler bilgi histolojik bulgularla entegre edilip daha kesin tanı koyma imkanı sağlanmıştır. Sınıflandırmada kullanılan şekliyle histolojik özellikler, tümör derecesi ve moleküler bilgileri içeren örnek bir tanı vermek gerekirse “Astrositom, WHO derece 3, IDH-mutant” şeklinde ifade edilebilir (8).

Sınıflandırmada kullanılan NOS (Not otherwise specified) ve NEC (Not elsewhere classified) ekleri sırasıyla Türkçe’ye “Başka türlü belirtilmemiş” ve “Başka yerde sınıflandırılmamış” olarak çevrilebilir. NOS eki teşhis koymak için gerekli çeşitli moleküler testlerin yapılamadığında, başarısız olduğunda kullanılır. NEC eki ise gerekli testlerin başarı ile yapılmış ancak test sonuçlarına göre tümörün DSÖ sınıflamasında kesin bir teşhisi göstermediği durumlarda kullanılır (8).

Gliomalar, DSÖ 2021 sınıflamasında temel olarak 4 başlık altında ele alınmış ve bu şekilde gruplandırılmıştır. Bu grupları sıralayacak olursak; erişkin tip difüz gliomalar, pediatrik tip difüz yüksek dereceli gliomalar, pediatrik tip difüz düşük dereceli gliomalar ve sınırlı astrositik gliomalar. Erişkin tip difüz gliomalar yetişkinlerde görülen beyin tümörlerinin büyük kısmını oluşturur. Pediatrik difüz yüksek dereceli gliomalar agresif seyirli olmakla birlikte düşük dereceli gliomalar

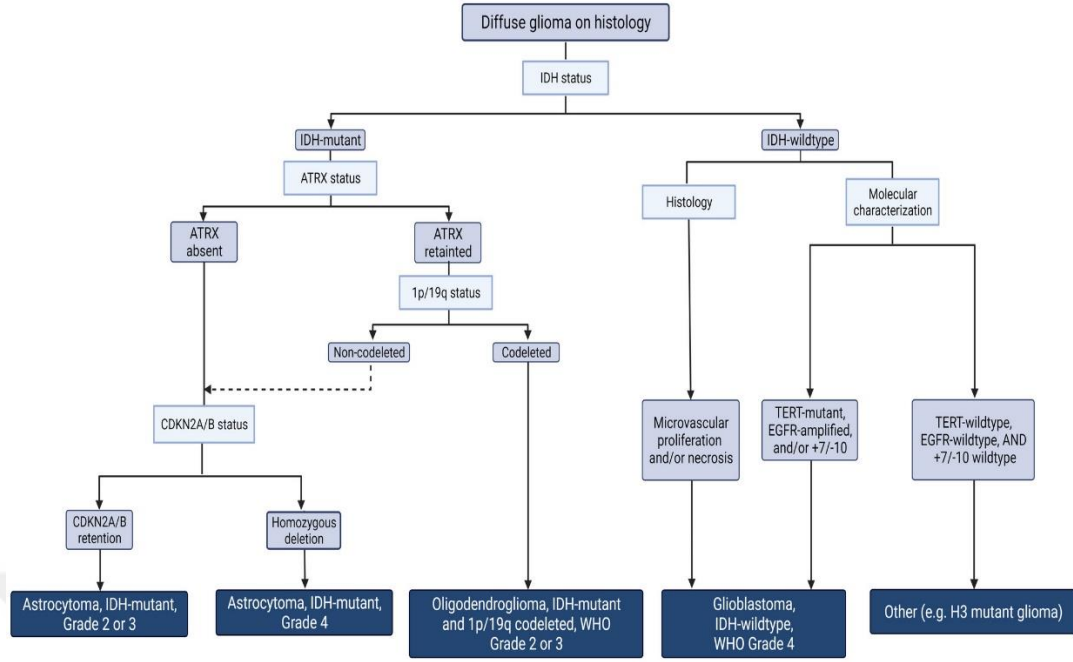
ise genellikle iyi seyirlidir. Sınırlı astrositik gliomalar ise difüz tümörlere göre daha sınırlı büyüme paternine sahip olduğundan bu şekilde adlandırılmıştır (8).

Erişkin tip difüz gliomalar 2016 sınıflamasında ondan fazla türe ayrılmakta iken 2021 sınıflamasında yalnızca üç ayrı gruba ayrılmıştır. Bu ayırma temel olarak IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelasyonu rol oynamış olup birinci grup Astrositom IDH-mutant, ikinci grup Oligodendroglioma, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelasyonu, üçüncü grup ise Glioblastoma IDH-wild tip olarak adlandırılmıştır. (Şekil 2.2.) Yapılan çalışmalarda IDH-mutant ve IDH-wild tip gliomlar arasında sağkalımda belirgin farklılık izlendiğinden bu tümörlerin ayrımı oldukça önem kazanmıştır (27).



Şekil 2.2. 2016–2021 erişkin tip difüz gliom sınıflandırmaları arasındaki güçlü (düz) ve olası (noktalı) ilişkilerin şematik gösterimi (5)

Ayrıca erişkin tip difüz gliomalara spesifik tanımlar koyulabilmesi için ATRX, TERT, Histon H3, TP53, CDKN2A/B, EGFR gibi markerların durumlarının değerlendirilmesi gerekir. (Şekil 2.3.)



Şekil 2.3. Yetişkinlerde difüz gliomların tanılma sürecini özetleyen akış diyagramı (5)

Önceki sınıflamada IDH-mutant difüz astrositomlar için kullanılan “glioblastom”, “anaplastik astrositom” gibi tanımlamalar kaldırılmıştır. Yeni sınıflamada moleküler, histolojik belirteçlere göre bu tümörler tek bir tip olarak kabul edilmiş, WHO derece 2-3-4 olarak derecelendirilmiştir. Derecelendirmede histolojik belirtiler yüksek dereceyi (mikrovasküler proliferasyon ve nekroz) göstermese bile CDKN2A/B delesyonunun olması tümörün WHO derecesini 4 yapmaktadır (8,28,29).

Glioblastom, IDH-wild tip tanısı koyabilmek için ise 2 histolojik, 3 moleküler olmak üzere toplam 5 değişkenden herhangi birinin olması yeterlidir. Histolojik bulgular mikrovasküler proliferasyon ve nekroz, moleküler değişkenler ise; TERT promotör mutasyonu, EGFR amplifikasyonu ve kromozom 7 kazanımı ve kromozom 10 kaybı (+7/-10)’dır. Bu kriterlerin hiçbirini karşılamayan tümörler ise NEC son eki getirilerek “Difüz astrositoma NEC” olarak tanımlanır [8].

Netice olarak DSÖ ‘nün 2021 yılı sınıflaması, moleküler belirteçlere dayanıp entegre ve katmanlı tanı sistemini kullanarak daha kesin ve objektif bir tanı imkanı sunmaktadır. Böylelikle klinik pratikte prognostik öngörü ve tedavi açısından karar alma süreçleri büyük ölçüde iyileştirilmiştir.

2.4. Astrositom, IDH-Mutant

2.4.1. Lokalizasyon ve Klinik Özellikler

IDH-Mutant astrositomlar nadiren spinal kord ve infratentorial alanlarda yerleşim gösterebilirler de genellikle supratentorial özellikle de frontal lobda yerleşim gösterirler (30). Epileptik nöbetler kliniğe başvurunun en önde gelen nedenlerindendir. Benzer boyuttaki tümörler ele alınacak olursa IDH-wild Glioblastomlara göre hastaların nörobilişsel fonksiyonları nispeten daha iyi korunmaktadır, bu durum nispeten daha düşük agresiflik göstermeleriyle açıklanabilir. Görme problemleri, motor fonksiyonlarda bozulma, afazi kliniğe başvurunun diğer nedenleri arasındadır (31).

2.4.2. Genel Görüntüleme Özellikleri

IDH-mutant astrositomların görüntüleme özellikleri tümörlerin derecesine göre değişiklik göstermektedir ancak ortak karakteristik bulgular da mevcuttur. MRG de tipik olarak T1 ağırlıklı serilerde hipointens, T2 ağırlıklı serilerde hiperintens kitlesel imaj gösterirler. T2-FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) serilerde T2 hiperintensitesi göreceli olarak hipointensite şeklinde izlenebilir, bu durum T2-FLAIR uyumsuzluk işareti olarak isimlendirilir. Bu bulgu genellikle Derece 4 tümörler haricinde Derece 2 ve 3 tümörlerde izlenir (32). Tümör derecesi artıkça kontrast tutulum sıklığı da artmaktadır (33). Santral nekroz, halkasal kontrastlanma ve peritümöral ödem görünümü yüksek dereceli tümörlerde genel olarak izlenen paterndir.

2.4.3. Epidemiyoloji ve Prognostik Faktörler

IDH-Mutant astrositomlar genellikle genç erişkin yaş grubunda görülmekte olup medyan yaş 38 olarak belirtilmiştir. 55 yaşından sonra nadiren gözükürler. Ayrıca Derece 4 tümörler daha düşük dereceli tümörlere göre daha ileri yaşlarda görülür (34–36).

IDH-Mutant astrositomların genel olarak bakıldığında prognozu IDH-wild tipten daha iyidir; ancak, tümör derecesi, CDKN2A/B homozigot delesyonu, yaş,

rezeksiyon derecesi prognozu belirleyen diğer faktörlerdendir. CDKN2A/B homozigot delesyonu, nekroz, mikrovasküler proliferasyon özelliklerinden herhangi birine sahip olan tümörler derece 4 kabul edilir ve 3 yıl ortalama sağkalım beklentisiyle prognozu diğer derece tümörlere göre daha kötüdür (37).

2.4.4. Patogenez ve Moleküler Özellikler

Bu astrositomlar genel olarak IDH1 ve IDH2 gen mutasyonlarına sahip olsa da buna sıklıkla ATRX ve TP53 gen mutasyonları da eşlik eder. IDH mutasyonları sonrası 2-hidroksiglutarat aşırı üretilip birikerek epigenetik hipermetilasyona (G-CIMP) yol açar (38,39). MGMT promotör metilasyonu IDH-mutant astrositomlarda yaygın olarak izlenir. Bu sayede tedavide alkilleyici ajanlara karşı iyi yanıt olasılığı artar (40). Ayrıca ATRX kaybı ve TP53 mutasyonları da birbirleriyle ilişkili şekilde çeşitli mekanizmalarla tümör gelişiminde rol oynar (41).

2.4.5. Makroskopik Özellikler

IDH-mutant astrositomların makroskopisi difüz infiltratif yapıdadır, gri beyaz cevher ayrımını siler ve kistik dejenerasyon gösterebilir. Yüksek dereceli tümörlerde mikrovasküler proliferasyon, nekroz ve hemoraji gözlenir. Kaba kalsifikasyon genellikle izlenmez (8).

2.4.6. Histopatoloji ve Moleküler Patolojik Özellikler

IDH mutant astrositomların histolojik spektrumu tümörün derecesine göre farklılıklar gösterir. Derece 2 tümörler iyi diferansiye, minimal atipi ve yavaş büyüme gösteren tümörlerdir. Belirgin hücresel pleomorfizm ve yüksek mitotik aktivite gösteren agresif tümörler ise yüksek dereceli olarak adlandırılır. Derece 3 tümörler genellikle artmış mitotik aktivite ve hücresel atipi içerirken mikrovasküler proliferasyon ve nekroz içermemeleriyle Derece 4 tümörlerden ayrılırlar. Derece 4 tümörlerin tanısı için mikrovasküler proliferasyon, nekroz ve CDKN2A/B delesyonu gibi özelliklerden herhangi birisinin olması yeterlidir (29).

IDH1 p.R132H mutasyonunun immünohistokimyasal olarak gösterimi tanı koymada oldukça önemlidir (42). Ancak immünohistokimyasal boyamanın negatif olduğu durumlarda farklı bir IDH mutasyon varyantının olup olmadığını araştırmak için gen dizi analizi de yapılabilir (35,43). Ayrıca TP53 ve ATRX mutasyonları tanıda kritik bulgulardan olup IDH1, IDH2, ATRX mutasyon kombinasyonları IDH mutant astrositom tanısı koymak için yeterlidir (44). Moleküler tanıda sık kullanılan diğer bir yöntem ise IDH mutasyonlarının neden olduğu hipermetilasyonu göstermeye yarayan metilasyon profillemesi (G-CIMP) yöntemidir. Bu yöntem tümör alt gruplarını ve prognostik farklılıkları belirlemeye yardımcı olur (45,46).

2.5. Glioblastoma, IDH-Wild

2.5.1. Lokalizasyon ve Klinik Özellikler

Glioblastom, IDH-wild tip tümörler tüm serebral lobları etkileyebilmekle beraber genellikle serebral hemisferlerin subkortikal beyaz cevher ve daha derinde bulunan gri cevher kısımlarında yerleşim gösterirler. Korpus kallozumu tutarak karşı serebral hemisfere ulaşır ve kelebek vari görünümüne benzeyen bilateral infiltratif bir patern oluşturma eğilimindedirler. Beyin sapı, serebellum ve spinal kord ise nadir tutulan bölgelerdir (47).

Tümörün yerleşim yerine göre klinik bulgular oldukça fazla çeşitlilik gösterebilmektedir. Hemiparezi, afazi, görme alanı defekti gibi fokal nörolojik defisitler görülebileceği gibi nöbet, baş ağrısı, artmış intrakranial basınç semptomları da hastaların kliniğe başvuru sebeplerindendir. İleri yaş hastalarda bilişsel bozukluk ve davranış değişiklikleri de sık görülen semptomlardandır (47).

2.5.2. Genel Görüntüleme Özellikleri

Manyetik rezonans görüntülemelerde glioblastomlar tipik olarak düzensiz sınırlı, santralinde nekrotik alanlar barındıran, çevresi kontrast tutan kitlesel lezyonlar olarak izlenirler. Ayrıca tümöral lezyon çevresinde geniş ödem sahası da genellikle eşlik eder. Mikrovasküler proliferasyon ve nekrozun belirgin olmadığı nadir olgularda ise orta derecede ve düzensiz kontrast tutulumu izlenebilir. İnfiltratif

büyüme göstererek, komşu serebral hemisfere, infratentorial alana yayılım gösterebilirler (48).

2.5.3. Epidemiyoloji ve Prognostik Faktörler

Glioblastom, IDH-wild tip tümörlerin yaşla birlikte görülme sıklığı artmakta olup medyan tanı yaşı yaklaşık 65'dir. Bu tümörler prognozu oldukça kötü tümörler olup genel sağkalım süresi yaklaşık 1,5 yıl civarında, 5 yıllık sağkalım süresi ise yaklaşık %5-7 arasındadır (49,50). Cerrahi sonrası rezidü tümör kalmaması, genç yaş, MGMT promotör metilasyonu, yüksek Karnofsky performans skoru iyi prognostik faktörler olarak sayılmaktadır. EGFR amplifikasyonu ve TERT promotör mutasyonu ise kötü prognostik faktörlerdendir (27,50–52).

2.5.4. Patogenez ve Moleküler Özellikler

Glioblastom, IDH-wild tip tümörlerin karakterizasyonunda çeşitli moleküler değişikliklerden faydalanılır. TERT promotör mutasyonu, kromozom 7 kazanımı ile kromozom 10 kaybı (+7/-10), EGFR amplifikasyonu veya mutasyonları bu moleküler değişikliklerden en önemli ve tanımlayıcı olanlarıdır (53). PTEN mutasyonu, CDKN2A/B homozigot delesyonu, p53 mutasyonu sıkça görülen genetik belirteçlerdendir. Bununla birlikte TP53 mutasyonları özellikle dev hücreli varyantlarda göze çarpmaktadır. İnvaziv davranış ve tümör progresyonuyla yakından ilintili olarak da PI3K/AKT/mTOR aktivasyonu gösterilmiştir (54).

2.5.5. Makroskopik Özellikler

Glioblastom, IDH-wild tip tümörler çevre dokuları infiltre ederek büyük boyutlara ulaşan, makroskopik olarak santralde sarımtırak nekroz alanları ve hemoraji içeren, periferinde ise gri-pembe renkte tümör dokusunun izlendiği agresif tümörlerdir. Sıklıkla ünilateral olmakla birlikte karşı hemisfere korpus kallosum aracılığıyla geçerek her iki hemisferi etkileyip kelebek paterni oluşumu gösterebilirler. Bu tümörlerde yaygın nekroz, hemoraji ve peritümöral ödem alanları izlenir (8).

2.5.6. Histopatoloji ve Moleküler Patolojik Özellikler

Glioblastom, IDH-wild tip tümörler agresif astrositik tümörler olup artmış mitotik aktivite, nükleer atipi, pleomorfizm gösterirler. Ayrıca tanıda mikrovasküler proliferasyon veya nekroz oldukça yardımcıdır (55). Tümör hücreleri tipik olarak perinöronal satellitoz, perivasküler infiltrasyon gibi infiltratif paternler gösterirler. Ki-67 proliferasyon indeksinde gösterdikleri geniş varyasyonlar ise diğer bir özellikleridir (55).

Dev hücreli glioblastom, epiteloid glioblastom ve gliosarkom gibi farklı alt tipler histolojik varyantları arasında sayılabilir. Prognostik etkileri tartışmalı olmakla birlikte özellikle dev hücreli glioblastomlar yoğun pleomorfizm gösteren çok çekirdekli dev hücreler ile karakterize edilir (55–57).

Moleküler özellikler klinik karar verme süreçlerinde oldukça etkilidir ve yol gösterirler. EGFR amplifikasyonu, TERT promotör mutasyonu ve +7/–10 kromozom kopya sayısı değişiklikleri moleküler tanıda ön plandaki belirteçlerdendir. MGMT promotör metilasyonu ise temozolamid tedavisine yanıt açısından prognostik ve prediktif anlamda oldukça önemlidir. MGMT promotör metilasyonu var ise temozolamid tedavisine daha iyi yanıt ve daha iyi bir sağkalım beklenir (27,52).

2.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme

2.6.1. Genel Özellikler

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), başka birçok patolojide olduğu gibi yüksek dereceli gliomaların teşhis, tedavi ve takip süreçlerinde oldukça önemli rol oynayan non-invaziv tekrarlanabilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. MRG incelemelerinde konvansiyonel ve ileri görüntüleme tekniklerinden yararlanılabilir. Konvansiyonel sekanslar anatomik detayların görüntülenmesi ve değerlendirilmesinde yardımcı olmakla birlikte ileri sekansların da eklenerek tüm sekansların birlikte değerlendirilmesi tümörlerin moleküler ve fizyolojik özellikleriyle ilgili daha fazla bilgi sunmaktadır. Bu sayede tümörlerin

karakterizasyonu, prognozu ve tedaviye yanıtının takip edilmesi aşamalarında önemli bilgiler elde edilmektedir (58).

2.6.2. Konvansiyonel MRG Sekansları

Geleneksel olarak rutin kullanılan konvansiyonel sekanslar arasında T1 ağırlıklı (T1A), T2 ağırlıklı (T2A), FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), T2*A gradyant eko ve kontrast sonrası T1 ağırlıklı sekanslar bulunur. Bu sekanslar lokalizasyon, boyut ve çevre dokuyla ilişki gibi tümör hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu bilgiler yanı sıra konvansiyonel sekanslar görüntülemelerde önemli sınırlamalar da barındırır. Tümörlerin derecesini ve histopatolojisini tespit etmek, radyoterapiye bağlı değişiklikler ile nüks/rezidü ayrımı yapmak, tümörleri apse veya tümefaktif lezyonlardan ayırmak bu sekanslarla her zaman mümkün olmaz. Bu ayrım hastalığın prognozunu ve tedavi yaklaşımlarını etkileyebileceğinden oldukça önemlidir (59).

Genel itibariyle gliomalar T1A sekanslarda hipointens, T2A sekanslarda hiperintens olarak izlenirler. Sınırları net seçilemeyen, çevresinde satellit nodüler lezyonların bulunduğu, kontrastlanan, santralinde nekroz ve çevresinde ödem barındıran, hemorajik odakların izlendiği lezyonlar genel olarak yüksek dereceli gliomaları düşündürür. Ancak bu bulgular yüksek dereceli gliomalara özgü değildir; metastaz, lenfoma, tümefaktif lezyonlar da benzer görüntüleme özelliklerine sahip olabilirler. Ayrıca kontrast tutulumu yüksek dereceli tümörlerde yaygın olsa da özgüllüğü düşüktür ve tümör derecesiyle ilgili her zaman yol göstermez. Örneğin yüksek dereceli gliomaların üçte birinde kontrastlanma izlenmezken, düşük dereceli oligodendrogliomaların yarısına yakınında hafif de olsa kontrastlanma görülebilir. Farklı glioma türleri veya tümör derecelerini spesifiye etmek konvansiyonel sekanslarla çoğu zaman mümkün değildir (58,59).

2.6.3. İleri Görüntüleme Sekansları

Konvansiyonel MRG yöntemleriyle tümörlere ait yapısal özelliklerine ilişkin önemli bilgiler elde edilse de, ileri görüntüleme sekansları; tümör biyolojisi, patofizyolojik özellikleri, infiltrasyon paterni ve düzeyi, agresiflik, tedaviye yanıt

ve takip süreçleri açısından oldukça önemli ve gereklidir. Sık kullanılan ileri görüntüleme sekansları arasında Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI), Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI), Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (PWI), MR Spektroskopi (MRS) ve Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (SWI) sayılabilir.

2.6.3.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI)

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, özellikle nöroradyolojide çok önemli bir yer tutmakla birlikte, radyolojinin diğer dallarında da kullanılan bir MRG tekniğidir. DWI, temel olarak su moleküllerinin serbest hareket etme özelliğine dayanarak geliştirilmiş bir tekniktir. Normal koşullarda su molekülleri her yöne serbestçe hareket edebilir; ancak hareketlerinin kısıtlanmış olduğu durumlarda difüzyon kısıtlılığı kavramı ortaya çıkar. Bu sekansta, su moleküllerinin difüzyonunun kısıtlı olduğu alanlardan yüksek sinyal alınması nedeniyle bu alanlar parlak şekilde izlenirken; difüzyonun serbest olduğu bölgelerde ise herhangi bir sinyal artışı mevcut olmadığından parlak izlenmez. Görsel olarak izlenen bu parlaklık derecesinin nicel analizini sağlamak amacıyla DWI verilerinden ortaya çıkarılan temel değişken ise ADC (Apparent Diffusion Coefficient), yani görünür difüzyon katsayısıdır (60).

ADC su moleküllerinin doku içerisindeki hareketinin sayısal olarak ifade edilmesine dayanır ve genellikle milimetrekare/saniye (mm^2/s) birimiyle ifade edilir. Difüzyon kısıtlılığı arttıkça ADC değerleri düşerken, kısıtlılık azaldıkça ADC değerleri yükselir. Malign tümörlerin solid kesimleri gibi hücresel yoğunluğun fazla olduğu alanlarda su moleküllerinin hareketleri kısıtlanacağından ADC değerleri düşüktür; nekroz, kist veya ödem alanlarında ise sağlam dokulardakine göre su moleküllerinin hareketi daha serbest olacağından ADC değerleri daha yüksektir (61).

DWI sekansları, temel anlamda T2 ağırlıklı görüntülerdir. Bu nedenle DWI sekanslarında dokuların T2 özellikleri de görüntüye yansır. Bu durum T2 parlaması (T2 shine-through) olarak ifade edilir. T2 parlaması gerçekte difüzyon kısıtlılığının bulunmadığı dokulardan gelen, dokunun T2 özelliği kaynaklı yüksek sinyalin DWI sekansında parlak olarak izlenmesiyle ortaya çıkar (62). ADC haritalamada her

vokseldeki T2 bileşeni matematiksel olarak ayrıştırılarak yalnızca difüzyon etkisi gösterilir. Difüzyon gradyanlarının gücünü gösteren b değeri arttırıldıkça T2 parlama etkisi azalır.

2.6.3.2. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI)

Difüzyon tensor görüntüleme, su moleküllerinin dokular içerisindeki anizotropik difüzyon hareketlerini temel alır. Bu sayede beyindeki beyaz cevher yollarının seyrini üç boyutlu olarak ortaya koyar (63). Beyaz cevheri oluşturan aksonal demetlerin içerdiği miyelin kılıf nedeniyle su moleküllerinin difüzyonu her yöne serbest değildir ve anizotropi gösterir. Miyelinize sinir lifleri boyunca liflere paralel serbestçe hareket eden su moleküllerinin liflere dik yönlerdeki hareketleri sınırlıdır. Bu hareket farklılıklarının ölçülmesine dayanan DTI ile sinir liflerinin üç boyutlu oryantasyonu ve bütünlüğü hakkında bilgiler edinilir (64). Bu bilgiler cerrahi planlamada oldukça önemli ve yol göstericidir. Tümöral doku ve komşuluğundaki önemli beyaz cevher lifleri arasındaki ilişki ortaya konularak, cerrahi sırasında önemli yapıların korunması sağlanır (65). Ayrıca DTI, yüksek dereceli gliomaların invaziv büyüme paternlerini öngörmek ve saptamak için de umut vadetmektedir (66).

Fraksiyonel anizotropi (FA) kavramı ise DTI ile elde edilen difüzyonun yönselliğini nicel olarak ifade eder. FA değerinin artması yön bağımlılığının arttığını gösterir bu da aksonal bütünlüğün korunduğu anlamı taşır. Düşük FA değerleri ise tümöral infiltrasyon, aksonal hasar, miyelinizasyon bozukluğu gibi durumlarda ortaya çıkar (67,68).

2.6.3.3. Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (PWI)

Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PWI), nöroradyolojide genellikle serebral veya serebellar hemisferlerdeki hemodinamik özellikleri ve doku perfüzyon özelliklerini inceleyen önemli bir ileri görüntüleme tekniğidir. Bu teknik, çeşitli nörolojik hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmakla birlikte, intrakranial tümörlerin tanısı, derecelendirmesi, tedavi takibi, tümör anjiogenezi gibi patofizyolojik özellikleri hakkında da non-invaziv bir şekilde önemli bilgiler sunar

(69,70). Bu nedenlerden ötürü de klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır (71).

Dinamik duyarlılık kontrast (DSC) ve Dinamik kontrastlı (DCE), klinik pratikte başlıca kullanılan kontrastlı iki perfüzyon inceleme tekniğidir. DSC tekniğinde kontrast maddenin intravenöz bolus olarak verilmesi sonrası yüksek temporal çözünürlükle T2* ağırlıklı seri görüntüler elde edilir. Kontrast madde incelenen alandan geçerken T2* serilerde sinyal azalmasına neden olur. Bu sinyal değişikliklerinden yararlanılarak göreceli serebral kan hacmi (rCBV), serebral kan akımı (rCBF) ve ortalama geçiş zamanı (MTT) gibi değişkenler hesaplanır (72). Bu teknikle yapılan hesaplamalar, kontrast maddenin kan-beyin bariyerinden sızması ve tümör içine geçmesi göz ardı edilerek tüm kontrast maddenin vasküler yatak içerisinde olduğu varsayımına dayanılarak yapılır. Ancak esasında kontrast madde kan beyin bariyerinden sızar ve bu sızıntı hem T1 relaksasyonunu ve T2* etkilerini değiştirerek rCBV'nin hatalı olarak ölçülmesine yol açabilir. Bu durumu ortadan kaldırmak için bolus öncesi minimal kontrast madde verilerek ön yükleme (preload) yapılabilir (73). Yapılan incelemelerde tümöre ait artmış rCBV değerleri yüksek derece ile ilişkilendirilebilir (74). Ayrıca prognozun öngörülebilmesi açısından da klinik olarak değerlidir (75).

DCE perfüzyon görüntüleme ise kontrast madde dağılımının doku içerisindeki kinetiğinin T1 ağırlıklı dinamik sekanslar aracılığıyla ölçülmesi esasına dayanır. DSC'den farklı olarak kontrast maddenin intravasküler ve ekstrasvasküler ekstraselüler boşluklar arasındaki transferini hesaplayarak, kan-beyin bariyeri geçirgenliği hakkında bilgi sunar (76). K^{trans} , ekstrasvasküler ekstraselüler boşluk fraksiyonu (ve) ve plazma hacmi fraksiyonu (vp); mikrovasküler yapı ve tümör anjiyogenezi hakkında bilgiler verir (77). DCE, klinik pratikte sık uygulanan DSC'ye göre kronik kan ürünlerinin ve post-op değişikliklerin neden olduğu duyarlılık artefaktlarından daha az etkilenir (73). Ancak buna rağmen klinik pratikte görüntüleme süresinin uzunluğu nedeniyle çok fazla tercih edilmemektedir (78).

2.6.3.4. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)

MRS dokulardaki biyobelirteçlerin non-invaziv bir şekilde değerlendirilebildiği yöntemidir. Bunu dokulardaki makromoleküllerin rezonans frekanslarındaki farklılıktan yararlanarak yapar ve metabolitlerin konsantrasyonları hakkında bilgi sunar. Klinik pratikte N-asetil aspartat (NAA), kolin (Cho), kreatin (Cr), miyoinositol, laktat (Lac) ve lipidler en sık değerlendirilen metabolitlerdendir (79). NAA sinir hücrelerinin canlılığını gösterirken, kolin hücre membranı yapımı ve dönüşümünü temsil eder. Kreatin genel itibariyle stabil olmakla birlikte enerji metabolizması belirteci olarak sayılabilir. Lipidler ve laktat hipoksi ve nekroz durumlarında belirginleşir, miyoinositol ise glial hücre aktivasyonunu gösterir (79,80). Kolin/NAA ve kolin/Cr artması yüksek dereceli gliomalarda görülen değişikliklerdendir. Ayrıca nekroz ve hipoksiye bağlı yükselen laktat ve lipid düzeyi de yüksek dereceli gliomaları işaret eder (81,82).

IDH1 mutant gliomalarda görülen 2-HG (2-hidroksiglutarat) birikimi MRS ile saptanabilir. Bu şekilde non-invaziv olarak tümörlerin IDH mutasyon durumuyla ilgili bilgi sağlanır. Ayrıca bu metabolit tedavi takibinde de kullanılabilecek bir biyobelirteçtir (83,84).

2.6.3.5. Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (SWI)

SWI dokuların manyetik alan içerisindeki duyarlılık farklılıklarından yararlanarak ortaya çıkarılan bir görüntüleme tekniğidir. Bazı maddeler dış manyetik alanın çizgilerini uzaklaştırır, bazıları ise yakınlaştırır. Manyetik alan kuvvet çizgilerini uzaklaştıranlara diamanyetik, yakınlaştıranlara ise paramanyetik ismi verilir. Diamanyetik maddelere kalsiyum, paramanyetik maddelere ise gadolinyum, hemosiderin örnek verilebilir. SWI sekanslarda lokal manyetik alan kuvvet çizgilerini değiştiren bu maddeler daha hassas olarak saptanır. Bunun için T2* ve faz bilgisi birlikte kullanılır. Faz bilgileri kullanılarak kanama ve kalsifikasyon ayırt edilebilir. Negatif faz şiftine yol açanlar diamanyetikler olduğu gibi pozitif faz şiftine neden olanlar paramanyetiklerdir. Beyinde kanamaya neden olabilecek her türlü nörolojik hadiseler, vasküler yapılarıdaki trombozlar, vasküler malformasyon ve anevrizmatik genişlemeler, demir birikimiyle seyir gösteren

hastalıklar, tümöral yapılardaki kalsifikasyon ve hemorajik odaklar, SWI sekanslarda kolayca seçilebilen patolojilerdir (85).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.01.2025 tarih ve 85 sayılı karar ile onay verilmiştir.

3.1. Hasta Grubu Seçimi

Bu çalışmada, Ocak 2014 ve Aralık 2024 arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, daha önce operasyon ya da biyopsi gibi işlemler yapılmamış, herhangi bir tedavi almamış, merkezimizde opere olduktan sonra derece 4 glioma patolojik tanısı kurumumuzda konulmuş, 18 yaş ve üzerindeki 306 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan preoperatif MRG tetkikleri hastanemiz görüntü arşivleme ve iletişim sistemi (PACS) üzerinde mevcut olmayan, hasta veya teknik nedenlerle görüntü kalitesi diagnostik olmayan, merkezimizdeki görüntüleme öncesi radyoterapi/kemoterapi tedavisi almış, IDH mutasyon durumu histopatolojik ve moleküler yöntemlerle incelenip ispatlanmamış ve kontrast madde enjeksiyonu gerçekleştirilmemiş toplam 180 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 126 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait bilgiler ve patoloji sonuç raporları hastanemizin kullandığı MIA-MED Versiyon:2.1.34 programından elde edilmiştir.

3.2. MR Görüntüleme Protokolü

MR incelemeleri; 1.5 T (AVANTO, Siemens, Erlangen, Germany), 1.5 T (AERA, Siemens, Erlangen, Germany) ve 3 T (SPECTRA, Siemens, Erlangen, Germany) cihazlar ile yapılmış olup protokolleri her bir cihaz için aşağıdaki sekanslardan oluşmaktadır.

1.5 T (AVANTO, Siemens, Erlangen, Germany)

1. Aksiyel T1A spin-eko (SE) sekansı (TR/TE=528/15; FA 90°; Acquisition matrix, 154x320; FOV 192x280 mm; kesit kalınlığı: 5 mm; kesit aralığı 1,5 mm)

2. Aksiyel T2A turbo spin-eko (TSE) sekansı (TR/TE=4930/83; FA 150°; Acquisition matrix, 202x448; FOV 186x290 mm; kesit kalınlığı: 5 mm; kesit aralığı 1,5 mm)
3. Aksiyel FLAIR sekansı (TR/TE/TI = 9000/90/2500 ms; FA 150°; acquisition matrix 165 × 320; FOV 206 × 280 mm; kesit kalınlığı 5 mm; interslice gap 1,5 mm)
4. Sagittal T1A spin-eko (SE) sekansı (TR/TE = 490/8.7 ms; FA 90°; acquisition matrix 154 × 320; FOV 224 × 280 mm; kesit kalınlığı 5 mm; kesit aralığı 1 mm)
5. Aksiyel SWI sekansı (TR/TE = 49/40 ms; FA = 15°; acquisition matrix = 177 × 256; FOV = 196 × 225 mm; kesit kalınlığı = 2.5 mm; kesit aralığı 0 mm)
6. DAG'ler single shot SE eko-planar görüntüleme (EPI) sekansı ile aksiyel düzlemde, üç yönde gradient uygulaması ile elde edilmiştir. (TR/TE = 3700/96 ms; FA = 90°; kesit kalınlığı 5 mm; kesit aralığı: 1.5 mm; FOV: 229 × 229 mm; b değerleri: 0 ve 1000 s/mm²). ADC haritası cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulmuştur.
7. Kontrast sonrası yağ baskılı Aksiyel T1A spin-eko (SE) sekansı (TR/TE = 556/17 ms; FA = 90°; acquisition matrix = 224×256; FOV = 201 × 230 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı 1,5 mm)
8. Kontrast sonrası T1A 3D MPRAGE sekansı (TR/TE/TI = 1650/2.95/1100 ms; FA = 15°; acquisition matrix = 192×256; FOV = 187 × 250 mm; kesit kalınlığı = 1 mm; kesit aralığı 0 mm)
9. Kontrast sonrası eko-planar 2D perfüzyon sekansı, Peak Bolus Passage (pik bolus geçişi) haritası (TR/TE = 1860/30 ms; FA = 90°; acquisition matrix = 128×128; FOV = 230 × 230 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1.5 mm)
10. Kontrast sonrası eko-planar 2D perfüzyon sekansı, Time To Peak (zirve zamana kadar geçen süre) haritası (TR/TE = 1860/30 ms; FA = 90°; acquisition matrix = 128×128; FOV = 230 × 230 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1.5 mm)

1.5 T (AERA, Siemens, Erlangen, Germany)

1. Aksiyel T1A spin-eko (SE) sekansı (TR/TE = 450/8.9 ms; FA = 90°; acquisition matrix = 218 × 320; FOV = 208 × 230 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1 mm)
2. Aksiyel T2A turbo spin-eko (TSE) sekansı (TR/TE = 4750/83 ms; FA = 150°; acquisition matrix = 244 × 384; FOV = 208 × 229 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1 mm)
3. Aksiyel FLAIR sekansı (TR/TE/TI = 9000/84/2500 ms; FA = 150°; acquisition matrix = 232 × 256; FOV = 208 × 230 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1 mm)
4. Sagittal T1A spin-eko (SE) sekansı (TR/TE = 500/8,9 ms; FA = 75°; acquisition matrix = 256 × 320; FOV = 250 × 250 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1 mm)
5. Aksiyel SWI sekansı (TR/TE = 49/40 ms; FA = 15°; acquisition matrix = 256 × 186; FOV = 208 × 230 mm; kesit kalınlığı = 2 mm; kesit aralığı = 0 mm)
6. DAG'ler single shot SE eko-planar görüntüleme (EPI) sekansı ile aksiyel düzlemde, üç yönde gradient uygulaması ile elde edilmiştir. (TR/TE = 6600/102 ms; FA = 90°; acquisition matrix = 176 × 176; FOV = 229 × 229 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1 mm; b-değerleri = 0 ve 1000 s/mm²). ADC haritası cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulmuştur.
7. Kontrast sonrası yağ baskılı Aksiyel T1A spin-eko (SE) sekansı (TR/TE = 680/14 ms; FA = 160°; acquisition matrix = 205 × 256; FOV = 230 × 230 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1 mm)
8. Kontrast sonrası T1A 3D MPRAGE sekansı (TR/TE/TI = 2200/3.24/948 ms; FA = 8°; acquisition matrix = 232 × 256; FOV = 226 × 250 mm; kesit kalınlığı = 1 mm; kesit aralığı = 0 mm)
9. Kontrast sonrası eko-planar 2D perfüzyon sekansı, Peak Bolus Passage (pik bolus geçişi) haritası (TR/TE = 2040/30 ms; FA = 90°; acquisition matrix = 128×128; FOV = 230 × 230 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1.25 mm)

10. Kontrast sonrası eko-planar 2D perfüzyon sekansı, Time To Peak (zirve zamana kadar geçen süre) haritası (TR/TE = 2040/30 ms; FA = 90°; acquisition matrix = 128×128; FOV = 230 × 230 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1.25 mm)

3 T (SPECTRA, Siemens, Erlangen, Germany)

1. Aksiyel T1A turbo spin-eko (TSE) sekansı (TR/TE = 661/8 ms; FA = 122°; acquisition matrix = 320 × 175; FOV = 195 × 250 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1 mm)
2. Aksiyel T2A turbo spin-eko (TSE) sekansı (TR/TE = 4900/115 ms; FA = 150°; acquisition matrix = 512 × 384; FOV = 220 × 220 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1 mm)
3. Aksiyel FLAIR sekansı (TR/TE/TI = 9000/87/2500 ms; FA = 150°; acquisition matrix = 320 × 182; FOV = 203 × 250 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1 mm)
4. Sagittal T1A spin-eko (SE) sekansı (TR/TE = 182/2.71 ms; FA = 89°; acquisition matrix = 384 × 288; FOV = 270 × 270 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1.5 mm)
5. Aksiyel 3D SWI sekansı (TR/TE = 28/20 ms; FA = 15°; acquisition matrix = 256 × 146; FOV = 195 × 240 mm; kesit kalınlığı = 1.5 mm; kesit aralığı = 0 mm)
6. DAG'ler single shot SE eko-planar görüntüleme (EPI) sekansı ile aksiyel planda, üç yönde gradient uygulaması ile elde edilmiştir. (TR/TE = 5100/94 ms; FA = 90°; acquisition matrix = 192 × 192; FOV = 220 × 220 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1 mm; b-değerleri = 0 ve 1000 s/mm²). ADC haritası cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulmuştur.
7. Kontrast sonrası yağ baskılı Aksiyel T1A turbo spin-eko (TSE) sekansı (TR/TE = 669/13 ms; FA = 121°; acquisition matrix = 256 × 144; FOV = 180 × 240 mm; kesit kalınlığı = 5 mm; kesit aralığı = 1 mm)

8. Kontrast sonrası T1A 3D MPRAGE sekansı (TR/TE/TI = 1900/2.51/900 ms; FA = 9°; acquisition matrix = 256 × 174; FOV = 208 × 230 mm; kesit kalınlığı = 1 mm; kesit aralığı = 0 mm)

9. Kontrast sonrası eko-planar 2D perfüzyon sekansı, Peak Bolus Passage (pik bolus geçişi) (TR/TE = 2502/35 ms; FA = 90°; acquisition matrix = 128×128; FOV = 220 × 220 mm; kesit kalınlığı = 4 mm; kesit aralığı = 1.2 mm)

10. Kontrast sonrası eko-planar 2D perfüzyon sekansı, Time To Peak (zirve zamana kadar geçen süre) haritası (TR/TE = 2502/35 ms; FA = 90°; acquisition matrix = 128×128; FOV = 220 × 220 mm; kesit kalınlığı = 4 mm; kesit aralığı = 1.2 mm)

Hastalara ait MR görüntüleri Sectra IDS 7 PACS (v26.2, Linköping, Sweden) sisteminden ve Siemens Leonardo iş istasyonu (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) üzerinden incelenmiş ve ölçümler yapılmıştır.

3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların MR görüntülerinin değerlendirilmesi öncesinde, 32 yıl tecrübeye sahip nöroradyoloji alanında uzmanlaşmış bir profesör tarafından değerlendirmeyi yapacak olan 9 yıl deneyime sahip bir radyoloji öğretim üyesi ve 4 yıl tecrübeye sahip bir araştırma görevlisine değerlendirme süreci ve ölçüm yöntemleri hakkında eğitim verilmiştir. Eğitim kapsamında;

- Ölçüm yapılacak bölgelerde ROI (Region of Interest) yerleşiminin nasıl yapılacağı ve boyutu
- ADC ölçümleri için ROI yerleşimi, boyutu ve ölçüm kriterleri,
- rCBV haritalarının nasıl oluşturulacağı, rCBV ölçümü için ROI yerleşimi, boyutu ve ölçüm kriterleri
- Tümör boyutlarının uzun ve kısa akslarının hangi sekanslarda, hangi standartlarda, nasıl ölçüleceği
- Peritümöral ödem alanlarının nasıl belirleneceği ve ölçüm kriterleri
- Ödem kontur uzaklığı kavramı ve ölçüm kriterleri

- Kanama/kalsifikasyon, kistik/nekrotik alan, T2-FLAIR uyumsuzluğu varlığının değerlendirme kriterleri detaylı bir şekilde eğitici tarafından aktarılmıştır.

Bu eğitim sürecinin ardından, iki gözlemci hastaların görüntülerini birbirinden bağımsız, kör olarak değerlendirmiş ve ölçümlerini tamamlamışlardır. Ölçümleri yaparken olguların IDH mutasyonu durumları gözlemcilere bildirilmemiştir. Yapılan ölçümlerin güvenilirliği ve çalışmanın tekrarlanabilirliği açısından gözlemciler arası uyum daha sonra detaylandırılacağı üzere istatistiksel olarak analiz edilerek değerlendirilmiştir. Değerlendirme sırasında gözlemciler tarafından aşağıdaki değişkenler ölçülmüş, gerektiğinde eğiticiye danışılmış, konsensus sağlanmış ve kaydedilmiştir.

3.3.1. Değerlendirilen Değişkenler ve Ölçüm Yöntemleri

- Görsel difüzyon kısıtlılığı:** DWI sekanslar ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) ve ADC beraber incelenerek görsel olarak difüzyon kısıtlılığının varlığı “var” ya da “yok” olarak kaydedilmiştir.
- ADC ölçümleri:** ADC ölçümü için ROI, tümörün kistik-nekrotik-hemorajik olmayan solid kısmına ve görsel olarak difüzyon kısıtlılığının en fazla olduğu alana yerleştirilmiş, ROI daire çapı 5-10 mm arasında olacak şekilde belirlenmiştir. ROI üzerinden ADC minimum (ADC min), ADC maksimum (ADC max) ve ADC ortalama (ADC mean) değerleri kaydedilmiştir. Ayrıca ölçüm yapılan yerin simetriği olacak şekilde karşı sağlıklı beyaz cevherden de ADC değerleri ölçülmüş ve kaydedilmiştir.
- Tümör Boyutları:** Tümör boyutları öncelikli olarak kontrast sonrası alınan T1A 3D MPRAGE serilerinde değerlendirilmekle birlikte T2A, pre-kontrast T1A ve T2-FLAIR serilerinde de verifiye edilmiştir. Tümörün peritümöral ödem haricindeki kistik-nekrotik-hemorajik komponentleri de solid komponentle beraber tümör boyutuna dahil edilmek üzere tümörün en uzun aksı ölçülüp kaydedilmiştir. Ölçüm yapılırken tümör; transvers, koronal ve sagittal düzlemlerde değerlendirilmiş olup hangisinde en uzun ise o uzun aks boyutu alınmıştır. Bu uzun aksa dik olacak şekilde kısa aks ölçümü de yapılmıştır.

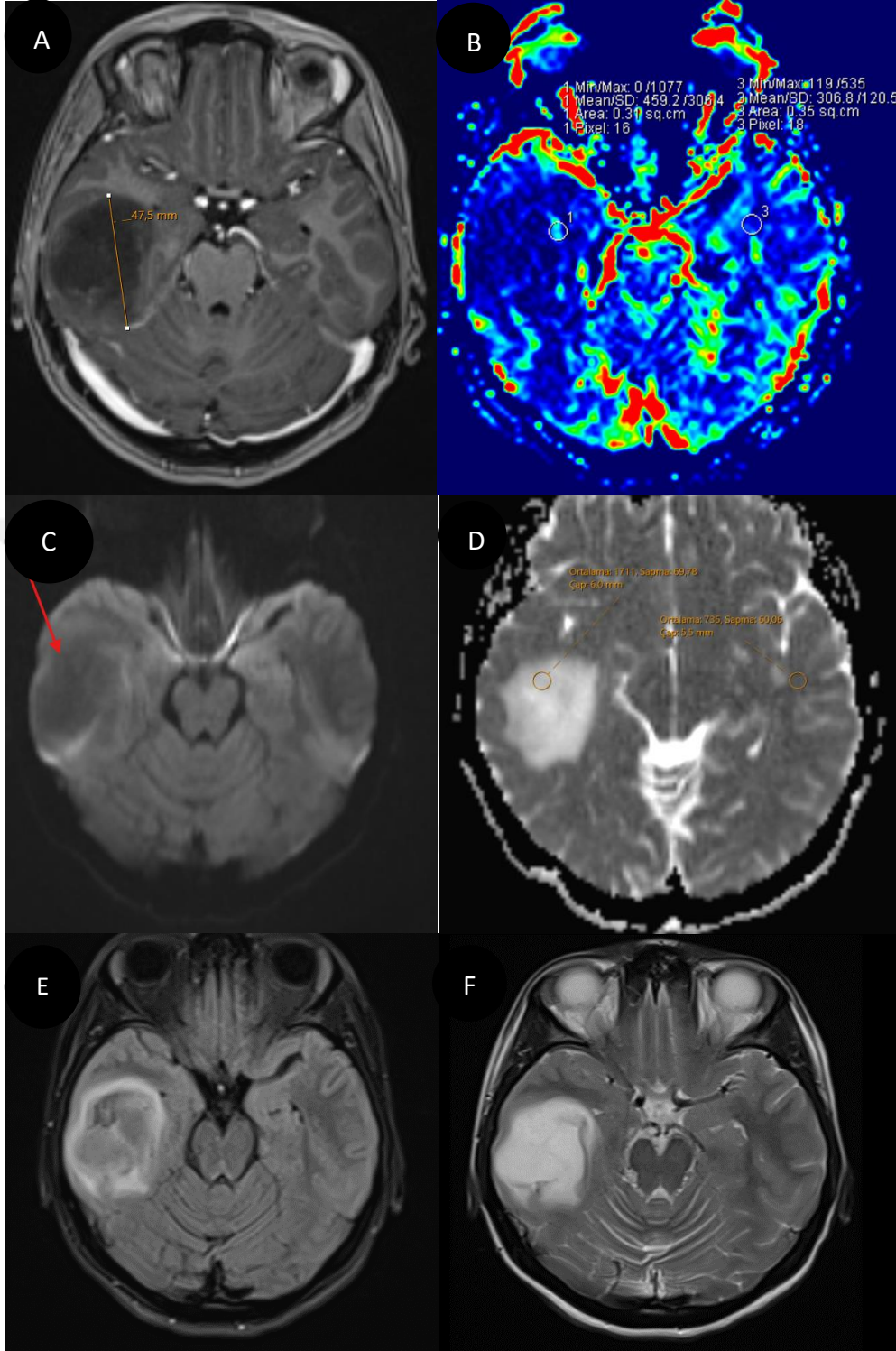
Ayrıca tümörün sadece solid kısmının boyutu da ayrı olarak tümörün boyutunun ölçüldüğü şekilde üç düzlemde incelenmiş ve en uzun olduğu boyut ölçülmüş, not edilmiştir.

- d) Peritümöral ödem alanları:** Tümör ve çevresindeki peritümöral ödemin toplam boyutu üç düzlemde de değerlendirilerek, en uzun olduğu boyut FLAIR serilerden yararlanılarak ölçülmüş ve not edilmiştir. Not edilen bu değer ile tümörün en uzun aksı oranlanmış ve ödem/kitle oranı bu şekilde bulunmuştur.

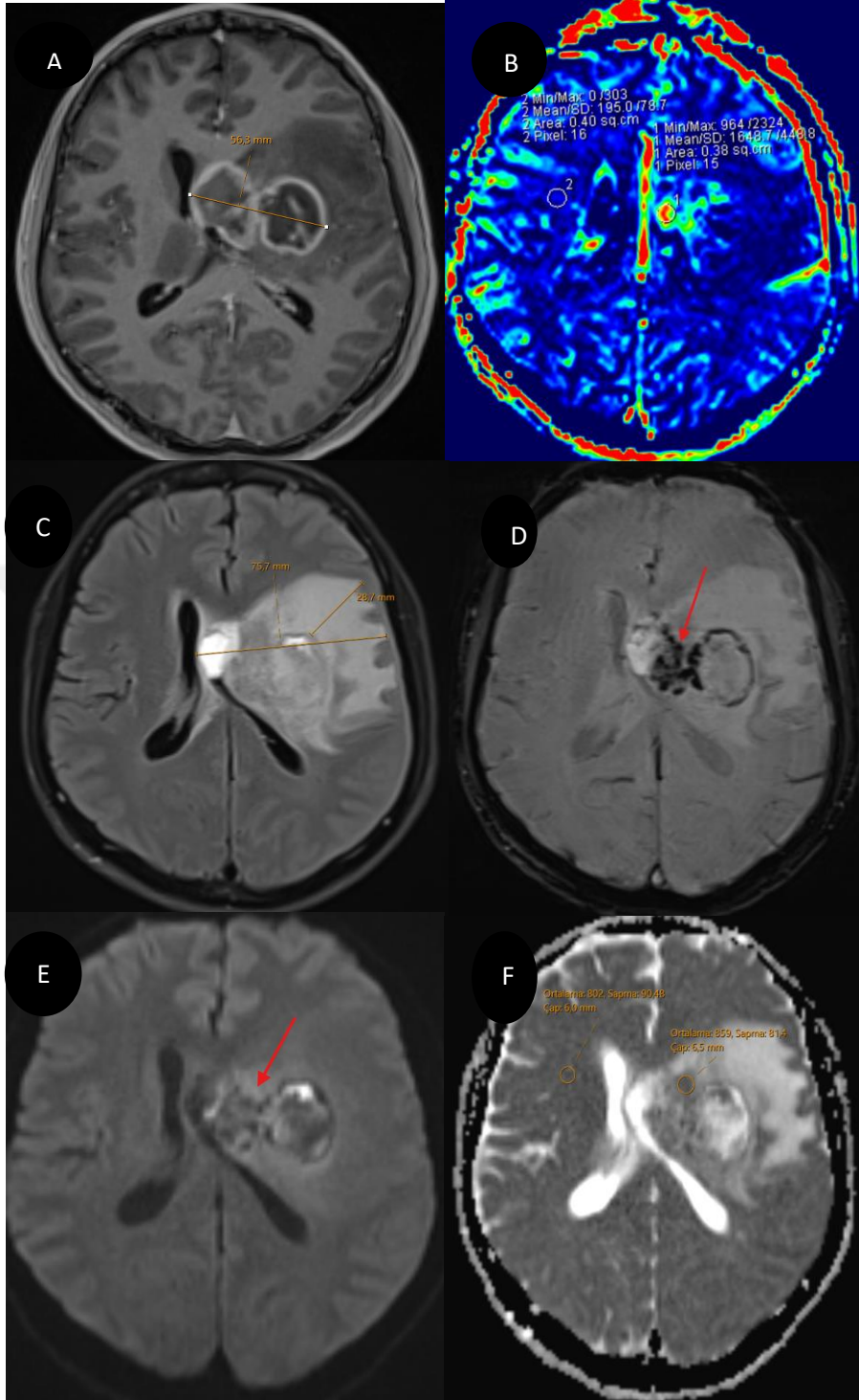
Tümörün sınırı ile peritümöral ödemin en uç noktasına kadar olan en uzun mesafe de üç düzlemde de değerlendirilerek ölçülmüştür. Bu değer ile tümörün en uzun aksı toplanmış “ödem-kontur uzaklığı” ifadesi altında not edilmiştir. Not edilen bu değer ile tümörün en uzun aksı oranlanmış ve ödem kontur uzaklığı/kitle oranı bu şekilde bulunmuştur.

- e) T2-FLAIR uyumsuzluğu:** T2-FLAIR ve T2A serilerinden “Var” veya “yok” şeklinde kategorik olarak değerlendirilip not edilmiştir.
- f) Kanama/Kalsifikasyon varlığı:** Tümör sınırları içerisinde kanama/kalsifikasyon varlığı SWI ve faz görüntülerle birlikte değerlendirilmiş olup “var” veya “yok” şeklinde kategorik veri olarak not edilmiştir.
- g) Kistik-Nekrotik alan varlığı:** Tümör T2A, FLAIR, pre ve post kontrast T1 serilerinde değerlendirilmiş, kistik-nekrotik alan varlığı “var” veya “ yok” şeklinde kategorik veri olarak not edilmiştir.
- h) rCBV ölçümleri:** Siemens Leonardo iş istasyonunda oluşturulan rCBV haritaları üzerinde, tümörün hemorajik-kistik-nekrotik olmayan solid komponenti içerisinde görsel olarak en yüksek rCBV değerine sahip olduğu alandan 15-20 piksel olacak şekilde dairesel ROI yerleştirilerek ölçümler yapılmıştır. Ayrıca aynı yöntemle tümörün simetriği karşı sağlıklı beyaz cevherden de ölçümler yapılmış olup bu iki ölçüm oranlanarak rölatif rCBV değeri hesaplanmıştır. Bu ölçüm işlemleri üçer kez tekrarlanmış olup elde edilen oranların aritmetik ortalaması alınmış ve bu şekilde güvenilirliğin artırılması sağlanmıştır.

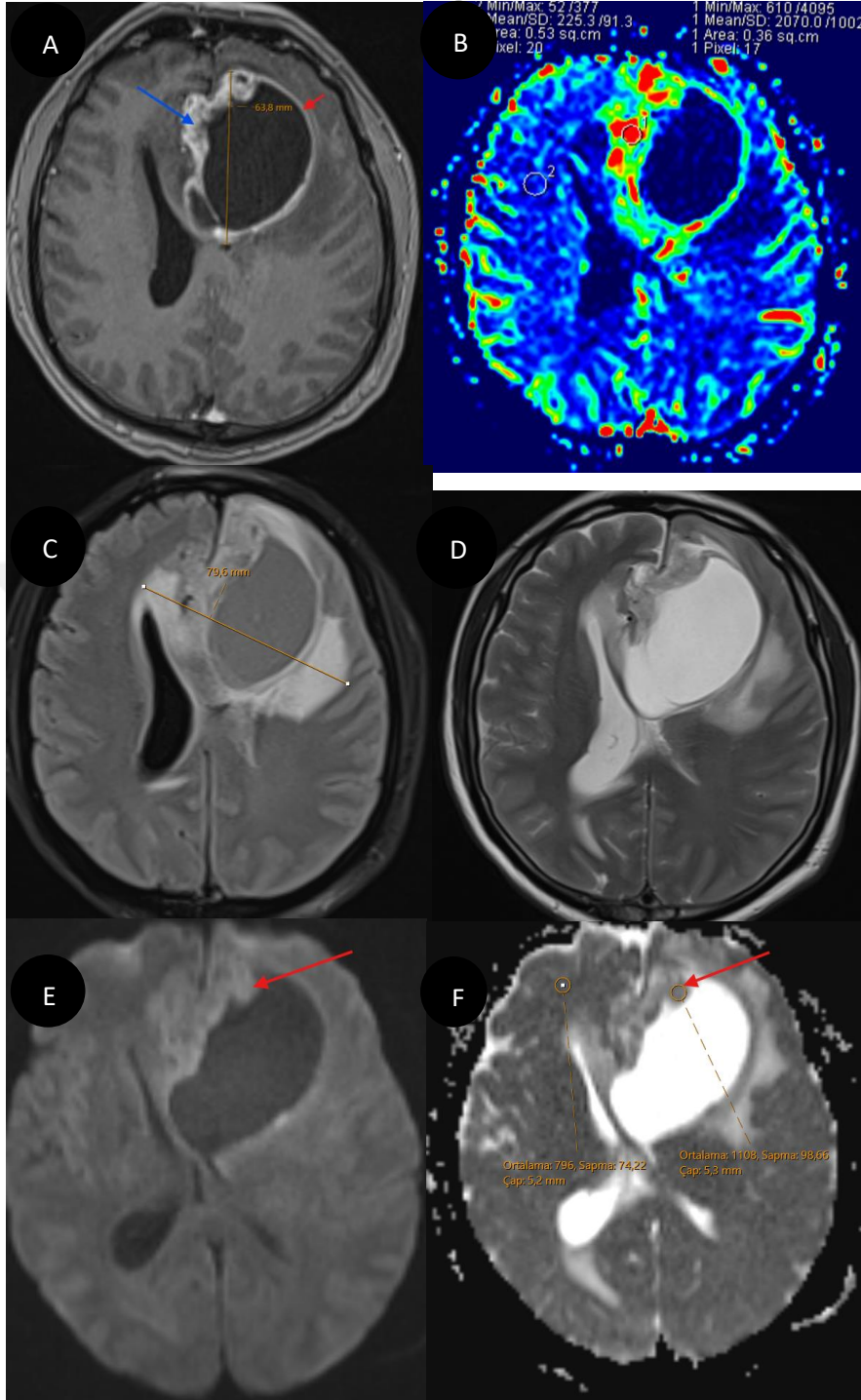
3.4. Olgu Örnekleri



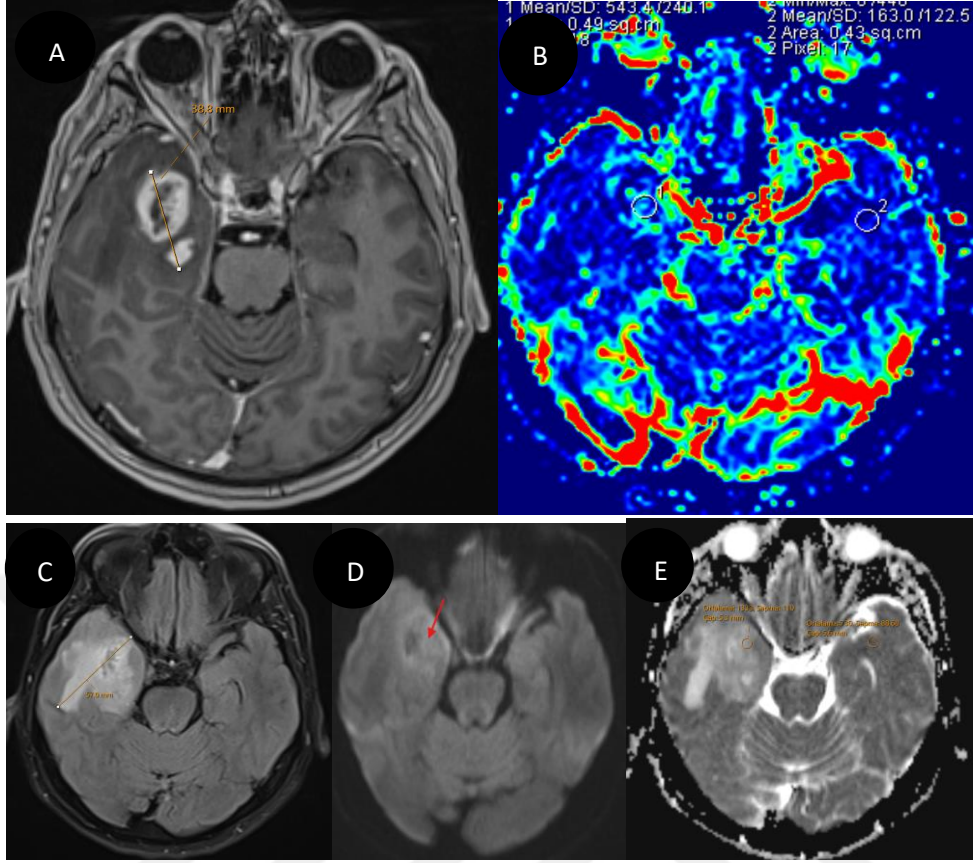
Şekil 3.1. Örnek Olgu 1: Astrositom, IDH-mutant, derece 4 tanılı olguda T1A 3D MPRAGE görüntülerde (A) tümörde kontrast tutulumu izlenmemektedir. Tümörde perfüzyon artışı saptanmamıştır (B). DWI’da (C) difüzyon kısıtlılığı görülmezken, ADC haritasında (D) tümör ve karşı hemisferdeki normal beyaz cevherden ölçümler yapılmıştır. T2A görüntülerde (F) lezyon hiperintens görünümde olup, T2-FLAIR serisinde (E) tümörün merkezinde belirgin hipointens alan dikkati çekmektedir (T2-FLAIR uyumsuzluğu bulgusu pozitif).



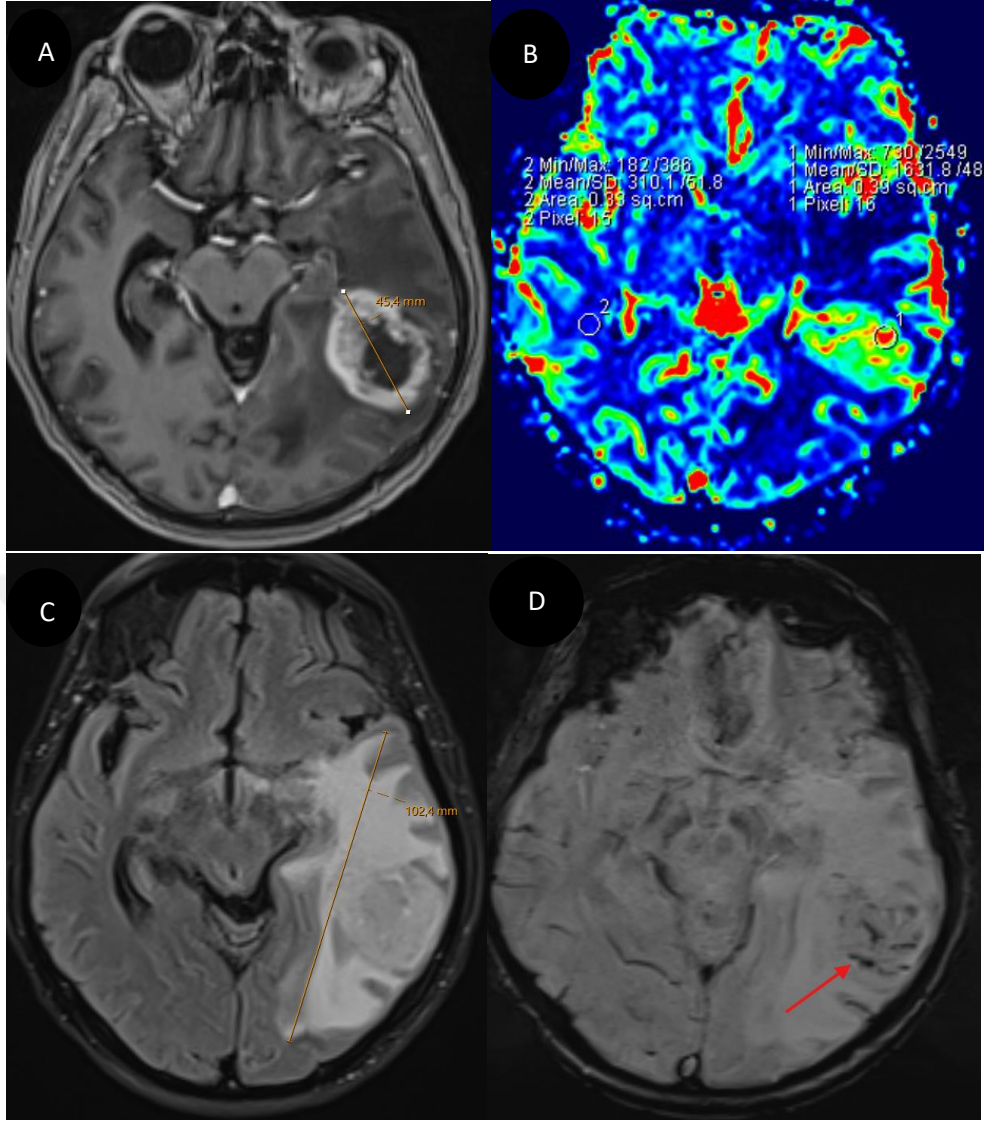
Şekil 3.2. Örnek Olgu 2: Glioblastom, IDH-wild tip tanılı olguda T1A 3D MPRAGE seride (A) santrali nekrotik çevresel kontrastlanan bilobüle lezyon izlenmektedir. Lezyonda belirgin perfüzyon artışı mevcut olup hem lezyondan ve hem de karşı beyaz cevherden ölçümler yapılmıştır (B). T2 FLAIR seride (C) tümör çevresindeki ödem izlenmektedir. Tümör ve peritümöral ödemin en uzun aksı ile ödem-kontur uzaklığı ölçümleri yapılmıştır. SWI’da (D) kanama-kalsifikasyon alanları izlenmektedir. DWI’da (E) difüzyon kısıtlayan alan ok ile gösterilirken, ADC haritasında (F) bu alandan ve karşı beyaz cevherden yapılan ölçümler izlenmektedir.



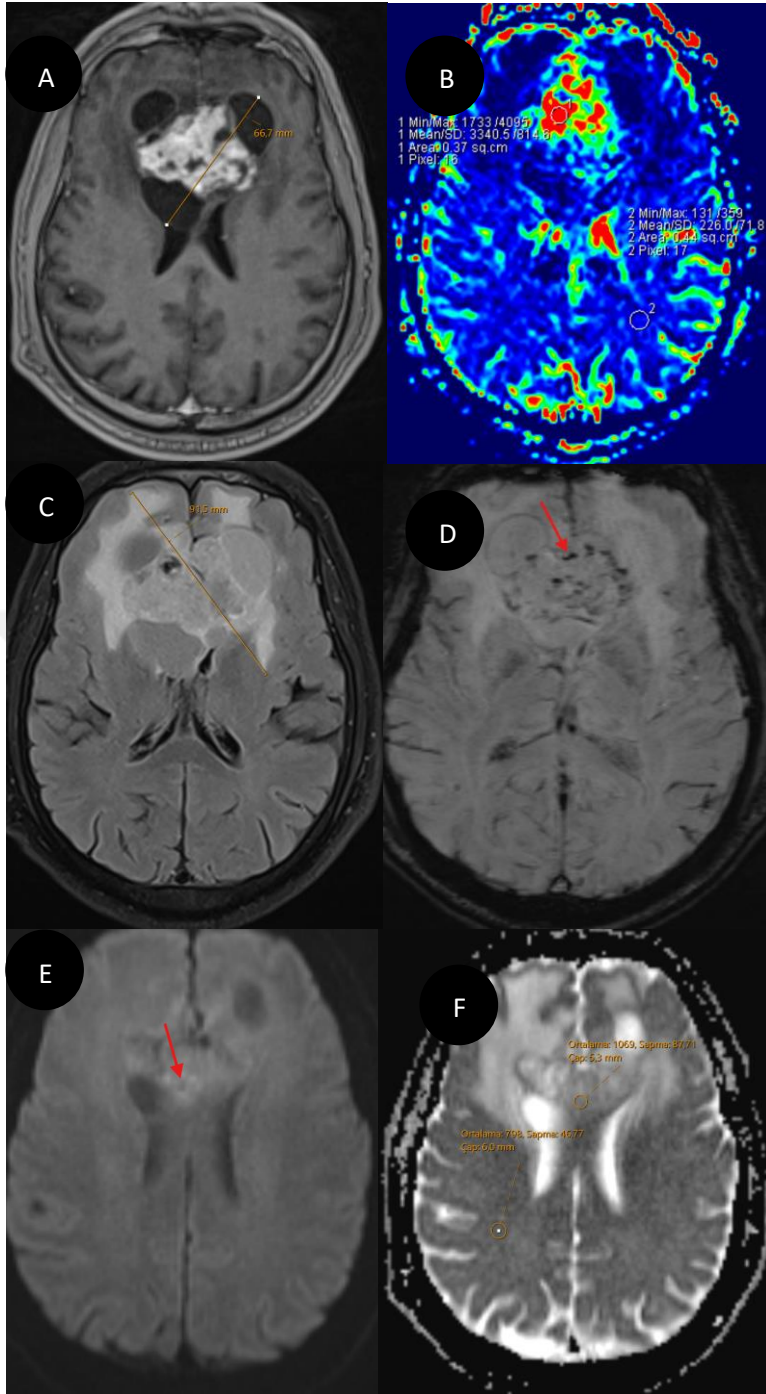
Şekil 3.3. Örnek Olgu 3: Astrositom, IDH-mutant, derece 4 tanılı olguda T1A 3D MPRAGE seride (A) kısa okla tümörün kistik ve lineer kontrastlanan, uzun okla solid ve heterojen yoğun kontrastlanan bileşenleri gösterilmiştir. Solid bileşende belirgin perfüzyon artışı mevcut olup bu alandan ve karşı beyaz cevherden ölçümler yapılmıştır (B). Tümörün kistik bileşeni T2A seride (D) hiperintens, T2-FLAIR (C) seride hipointens izlenirken solid bölümde bu görünüm izlenmemiştir. Bu nedenle T2-FLAIR uyumsuzluğu bulgusu negatiftir. DWI'da (E) difüzyon kısıtlayan alan ok ile gösterilirken, ADC haritasında (F) bu alandan ve karşı beyaz cevherden yapılan ölçümler izlenmektedir.



Şekil 3.4. Örnek olgu 4: Astrositom, IDH-mutant, derece 4 tanılı olguda T1A 3D MPAGE seride (A) santrali nekrotik heterojen yoğun kontrastlanan tümör izlenmektedir. Tümörde hafif derecede perfüzyon artışı mevcut olup tümörden ve karşı beyaz cevherden ölçümler yapılmıştır (B). T2-FLAIR seride (C) peritümöral ödem alanı mevcuttur. DWI’da (D) difüzyon kısıtlayan alan ok ile gösterilirken, ADC haritasında (E) kısıtlılığın olduğu bu alandan ve karşı beyaz cevherden yapılan ölçümler izlenmektedir.



Şekil 3.5. Örnek Olgu 5: Glioblastom, IDH-wild tip tanılı olguda T1A 3D MPRAGE seride (A) santrali nekrotik, çevresel yoğun heterojen kontrastlanan lezyon izlenmektedir. Lezyonda belirgin perfüzyon artışı mevcut olup hem lezyondan ve hem de karşı beyaz cevherden ölçümler yapılmıştır (B). T2-FLAIR seride ise (C) geniş peritümöral ödem alanı izlenmekte olup ödem alanının en uzun aksı ölçülmüştür. SWI seride (D) lezyon içinde kanama veya kalsifikasyona işaret eden sinyal kaybı alanları görülmektedir.



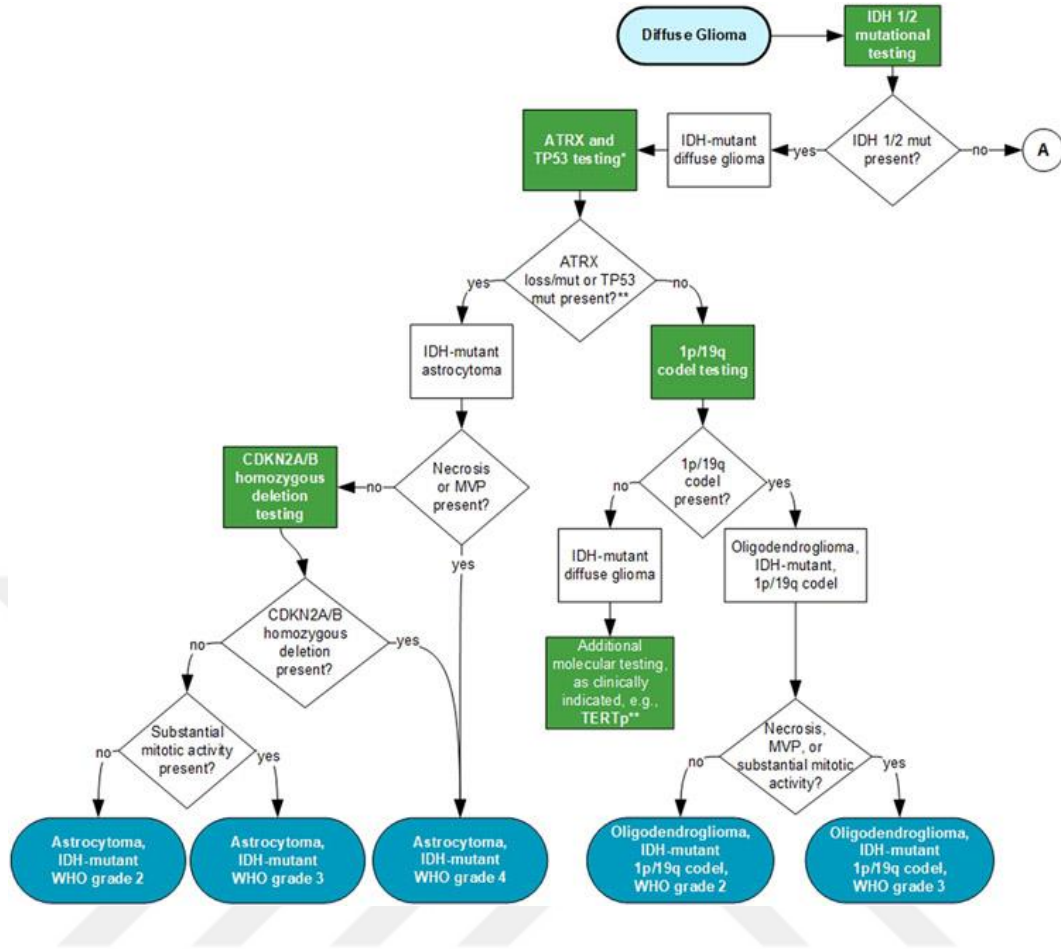
Şekil 3.6. Örnek olgu 6: Glioblastom, IDH-wild tip tanılı olguda T1A 3D MPRAGE seride (A) santralinde solid yoğun kontrastlanan, periferinde kistik componentler barındıran multilobüle lezyon izlenmektedir. Lezyonun solid componentinde belirgin perfüzyon artışı mevcut olup bu alandan ve karşı beyaz cevherden ölçümler yapılmıştır (B). T2-FLAIR seride (C) peritümöral ödem alanı izlenmekte olup ödem alanının en uzun aksı ölçülmüştür. SWI seride (D) solid kesimde kanama veya kalsifikasyona işaret eden sinyal kaybı alanları görülmektedir. DWI’da (E) difüzyon kısıtlayan alan ok ile gösterilirken, ADC haritasında (F) bu kısıtlılığın izlendiği solid bileşenden ve karşı beyaz cevherden alınan ölçümler görülmektedir.

3.5. Histopatolojik Değerlendirme

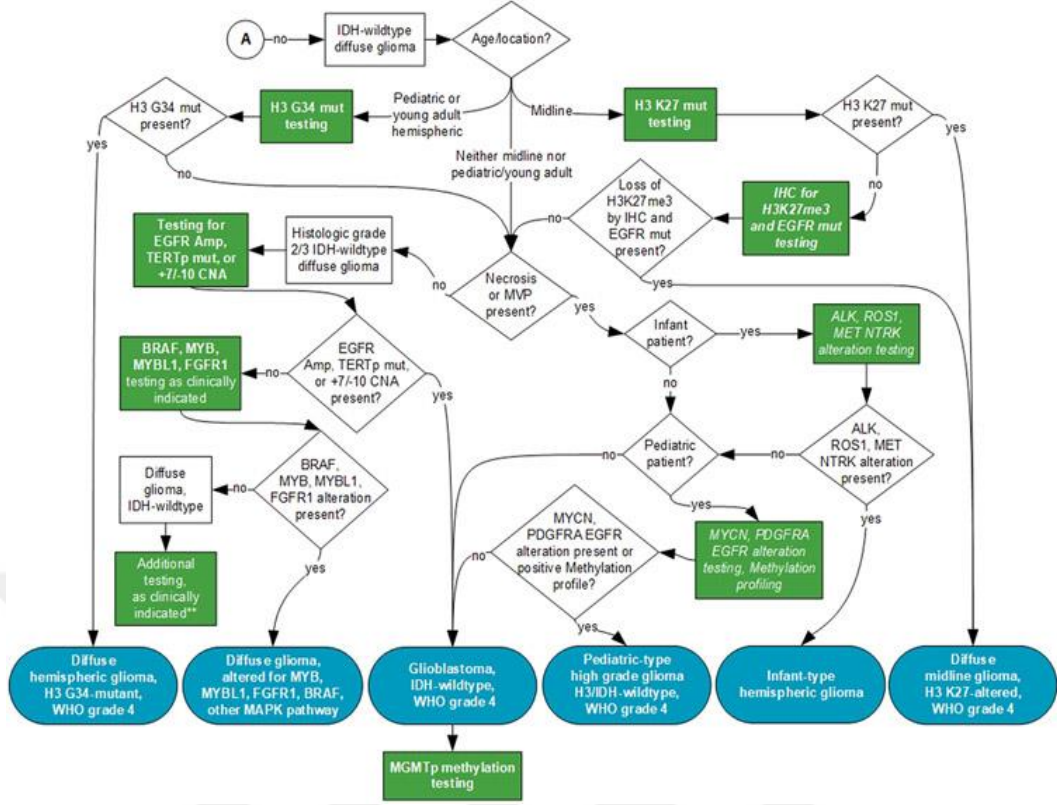
Histopatolojik değerlendirme, 30 yıllık deneyime sahip bir patoloji profesörü rehberliğinde yürütülmüş olup hastaların çalışmaya dahil edilmesi sırasında kullanılan değerlendirme süreçleri şu şekilde gerçekleştirilmiştir:

Ocak 2014 – Aralık 2024 tarihleri arasında, üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik olarak glioma tanısı konulmuş 18 yaş üstü hastaların mevcut patoloji sonuç raporları retrospektif olarak hastanemizin kullandığı MIA-MED Versiyon:2.1.34 programından taranmıştır. Çalışmaya dahil edilecek hastalar, öncelikle histopatolojik olarak DSÖ 2021 sınıflamasına da uygun olacak şekilde tümör derecesi, derece 4 olanlar arasından seçilmiştir. Bu seçimde, patoloji raporunda belirtilen tümör dereceleri doğrudan dikkate alınmıştır.

Patoloji raporunda tümör derecesi açıkça belirtilmemiş olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Tümör derecesi 4 olarak belirtilmiş hastalar ise histolojik bulguları ve mevcuttaki moleküler test sonuçları göz önünde bulundurularak, DSÖ 2021 sınıflamasını temel alan "College of American Pathologists (CAP)" tarafından hazırlanmış moleküler değerlendirme algoritması (Şekil 3.1.) (Şekil 3.2.) ışığında tekrar değerlendirilmiş olup tanı doğrulanmıştır. Bu algoritma uyarınca, değerlendirme yapılırken IDH1/2 mutasyonları, ATRX kaybı, TP53 mutasyonu, CDKN2A/B homozigot delesyonu, 1p/19q kodelesyonu, mikrovasküler proliferasyon (MVP), nekroz varlığı ve mitotik aktivite gibi kriterler göz önüne alınmıştır.



Şekil 3.7. IDH1/2 mutasyonu taşıyan difüz gliomlarda kullanılan tanısal test yaklaşımı (86)



Şekil 3.8. IDH1/2 mutasyonu taşımayan difüz gliomlarda kullanılan tanısal test yaklaşımı (86)

Tümörlerin IDH mutasyonu durumu ise şu şekilde ele alınmıştır: IDH mutasyonu, immünohistokimyasal boyama yöntemleriyle (IDH-1 (R132H) antikoru) pozitif olarak tespit edilmiş hastalar IDH mutant derece 4 astrositom olarak kabul edilmiştir. İmmünohistokimyasal boyama yöntemleriyle IDH mutasyonu tespit edilememiş ancak DNA sekanslama gibi moleküler yöntemlerle IDH mutasyonu pozitif olarak tespit edilmiş hastalar da IDH mutant olarak değerlendirilmiştir. Elli beş yaş altında, immünohistokimyasal boyama yöntemleriyle IDH mutasyonu saptanmayan ve sonrasında IDH mutasyonuna yönelik ek moleküler tetkik yapılmamış hastalar, IDH durumunun belirsiz olması nedeniyle, çalışmanın sonuçlarına olan güvenilirliği azaltacağından çalışmadan çıkarılmıştır. Literatür bu hasta grubunda moleküler incelemeyi önermektedir (87). İmmünohistokimyasal boyama yöntemleriyle IDH mutasyonu saptanmayan ve sonrasında IDH mutasyonuna yönelik ek moleküler tetkik yapılmamış 55 yaş ve üzeri hastalarda ise moleküler yöntemlerle IDH mutasyonu görülme sıklığı %1'in

altında olması nedeniyle IDH-wild olarak kabul edilmiştir (88). Son olarak IDH mutasyon durumu hiç incelenmemiş hastalar da çalışma dışında tutulmuştur.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz çalışmalarının tamamı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı aracılığıyla yapılmıştır. Tüm olguların verileri SPSS programına kayıt edildi. Tanımlayıcı istatistikler; nicel veriler için medyan (minimum-maksimum) ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak, kategorik veriler için ise sayı (yüzde) olarak ifade edildi.

Nicel veriler incelenerek normal dağılıma uygunlukları Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda, tüm nicel verilerde grupların en az birinin normal dağılım varsayımını sağlamaması ve IDH mutant grup olgu sayısının 23 ile sınırlı olması nedeniyle, grup karşılaştırmaları non-parametrik Mann–Whitney U testi ile yapıldı. Sonrasında ROC analizi yapılarak sürekli değişkenlerin IDH-mutant ve IDH-wild tümör gruplarını ayırt etme performansları değerlendirildi. Analiz sonucunda %95 güven aralıkları ile birlikte eğri altında kalan alan (AUC) değerleri hesaplandı ve Youden indeksi (sensitivite + spesifisite – 1) kullanılarak en uygun eşik değerler belirlendi.

Kategorik değişkenler gruplar arasında Ki-kare testi ile karşılaştırıldı; beklenen hücre frekanslarının %25’inden fazlası 5’in altında olduğunda Fisher’s Exact testi uygulandı.

Gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesinde kategorik veriler için Cohen’s kappa katsayısı kullanılmış olup kappa değerleri yorumlandı. Nicel veriler için ise sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) kullanıldı.

Tüm hipotez testleri çift yönlü olarak yapıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma için toplam 306 hasta taranmış olup önceki bölümlerde detayları ifade edilmiş olan dışlama kriterleri uygulandığında toplam 126 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu 126 olgunun MR çekimi sırasında 28 tanesinde PWI sekansı, 5 tanesinde ise SWI sekansı alınmamıştı. Bu olgulara yönelik imputasyon (eksik değerleri tahminle doldurma) uygulanmamış olup bu olgular, ilgili rCBV ve kanama/kalsifikasyon analizlerinden hariç tutulmuştur. Ayrıca bu 126 olgunun 14 tanesinin patoloji sonuç raporlarında Ki-67 indeks değeri bulunmadığından bu 14 olgu da imputasyon uygulanmayarak ilgili analizlerden hariç tutulmuştur. Tüm istatistiksel analizler geçerli gözlemler üzerinden yapılmıştır.

4.1.Tanımlayıcı Bulgular

Bu bölümde yalnızca betimleyici özetler sunulmuş olup gruplar arası anlamlılık testleri sonraki bölümlerde sunulacaktır.

Çalışmaya dahil edilen 126 olgudan 23 tanesi IDH-mutant, 103 tanesi ise IDH-wild idi. IDH Mutant grupta 13 erkek (%56,5) 10 kadın (%43,5); IDH-Wild grupta ise 59 erkek (%57,3), 44 kadın (%42,7) mevcuttu.

Olguların tanı yaşları; IDH-mutant grupta medyan 51 (Q1–Q3: 43-58.5; min-maks: 25-72), IDH-Wild grupta medyan 62 (Q1–Q3: 52.5-68; min-maks: 21–86) idi. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Tanı Yaşı ve Cinsiyet Dağılımları

Değişken	IDH-Mutant	IDH-Wild
<i>Olgu Sayıları, n</i>	23	103
<i>Cinsiyet, n, (%)</i>	Erkek 13 (56.5%) Kadın 10(43.5%)	Erkek 59 (57.3%), Kadın 44 (42.7%)

Yaş, median	51	62
Yaş, [IQR]	[43-58.5]	[52.5-68]
Yaş, (min–maks)	(25-72)	(21-86)

Patoloji sonuçlarında Ki-67 indeksi raporlanmış olgu sayısı IDH-mutant grupta 21, IDH-wild grupta ise 91’dir. IDH-mutant grupta medyan 30 (Q1–Q3: 10–40; min–maks: 5–70), IDH-wild grupta medyan 20 (Q1–Q3: 15–30; min–maks: 5–70) olarak bulundu. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Ki-67 İndeksi Dağılımı

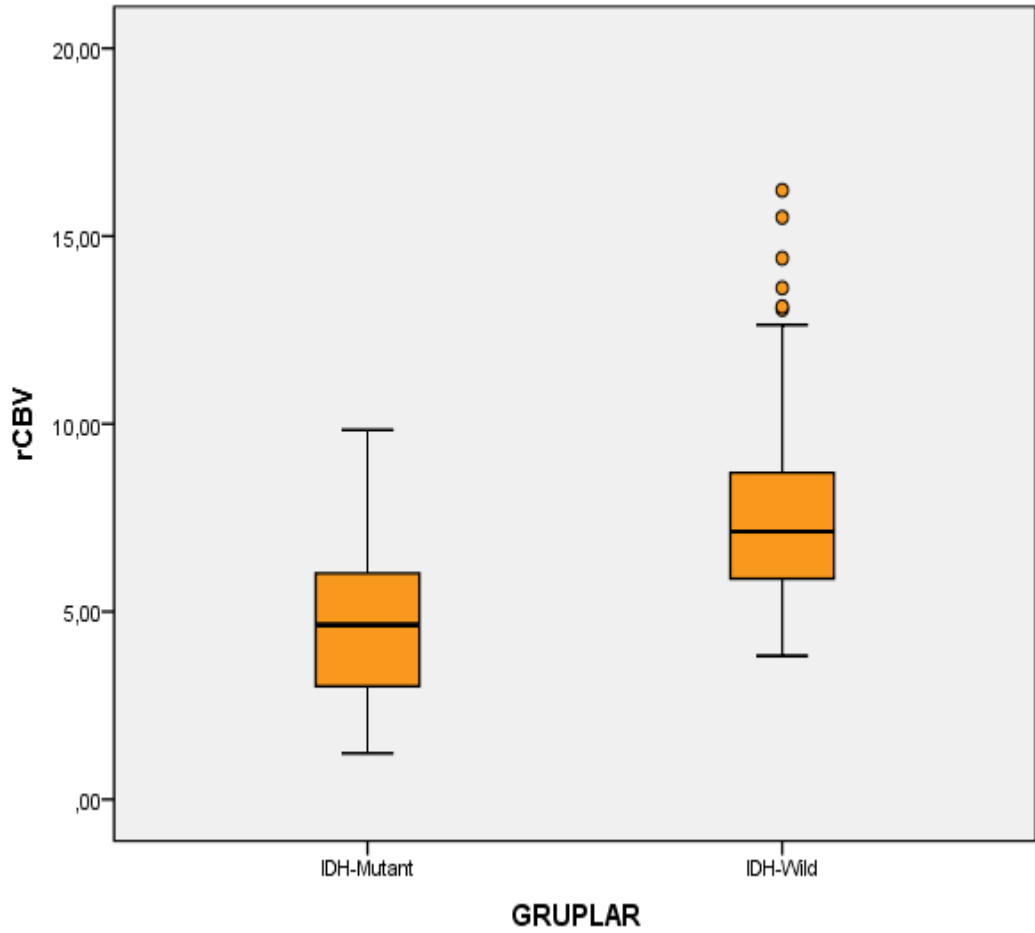
Değişken	IDH-Mutant	IDH-Wild
Olgu Sayıları, n	21	91
Ki-67 indeksi median, [IQR], (min-maks)	30, [10-40], (5-70)	20, [15-30], (5-70)

Aşağıda nicel sürekli değişkenlerin ölçümleri (rCBV, ödem/kitle oranı, ödem kontur uzaklığı/kitle oranı, ADC min-mean-maks) grup bazında betimsel olarak tablo ve şekiller ile sunulmuştur. Daha önce belirtildiği gibi, PWI sekansı alınmamış olgular nedeniyle rCBV ölçümlerinde IDH-mutant olgu sayısı 22, IDH-wild olgu sayısı 76 olup toplam 98 olgunun rCBV ölçümü yapılmıştır. Diğer nicel sürekli değişkenler için IDH-mutant olgu sayısı 23, IDH-wild olgu sayısı 103 olup toplam olgu sayısı 126’dır. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Nicel Sürekli Değişkenlerin Ölçümleri

Değişken	IDH-mutant	IDH-wild	n(Mutant/Wild)
<i>rCBV</i>			n=22 / n=76
<i>median</i>	4.65	7.13	
<i>[IQR]</i>	[3.01-6.02]	[5.87-8.70]	
<i>(min-maks)</i>	(1.23-9.84)	(3.82-16.22)	
<i>Ödem/Kitle oranı</i>			n=23 / n=103
<i>median</i>	1.4	1.72	
<i>[IQR]</i>	[1.28-1.58]	[1.41-2.04]	
<i>(min-maks)</i>	(1.0-2.52)	(1.0-7.93)	
<i>Ödem kontur uzaklığı/Kitle oranı</i>			n=23 / n=103
<i>median</i>	1.36	1.60	
<i>[IQR]</i>	[1.21-1.52]	[1.35-1.87]	
<i>(min-maks)</i>	(1.0-2.04)	(1.0-8.43)	
<i>ADC_{min} ($\times 10^{-6}$ mm²/s)</i>			n=23 / n=103
<i>median</i>	822	839	
<i>[IQR]</i>	[700-932]	[700-1010]	
<i>(min-maks)</i>	(332-1043)	(509-1416)	
<i>ADC_{mean} ($\times 10^{-6}$ mm²/s)</i>			n=23 / n=103
<i>median</i>	944	907	
<i>[IQR]</i>	[843-1013]	[778-1067]	
<i>(min-maks)</i>	(429-1220)	(588-1595)	
<i>ADC_{max} ($\times 10^{-6}$ mm²/s)</i>			n=23 / n=103
<i>median</i>	1053	967	
<i>[IQR]</i>	[994-1105]	[844-1135]	
<i>(min-maks)</i>	(526-1459)	(633-1774)	

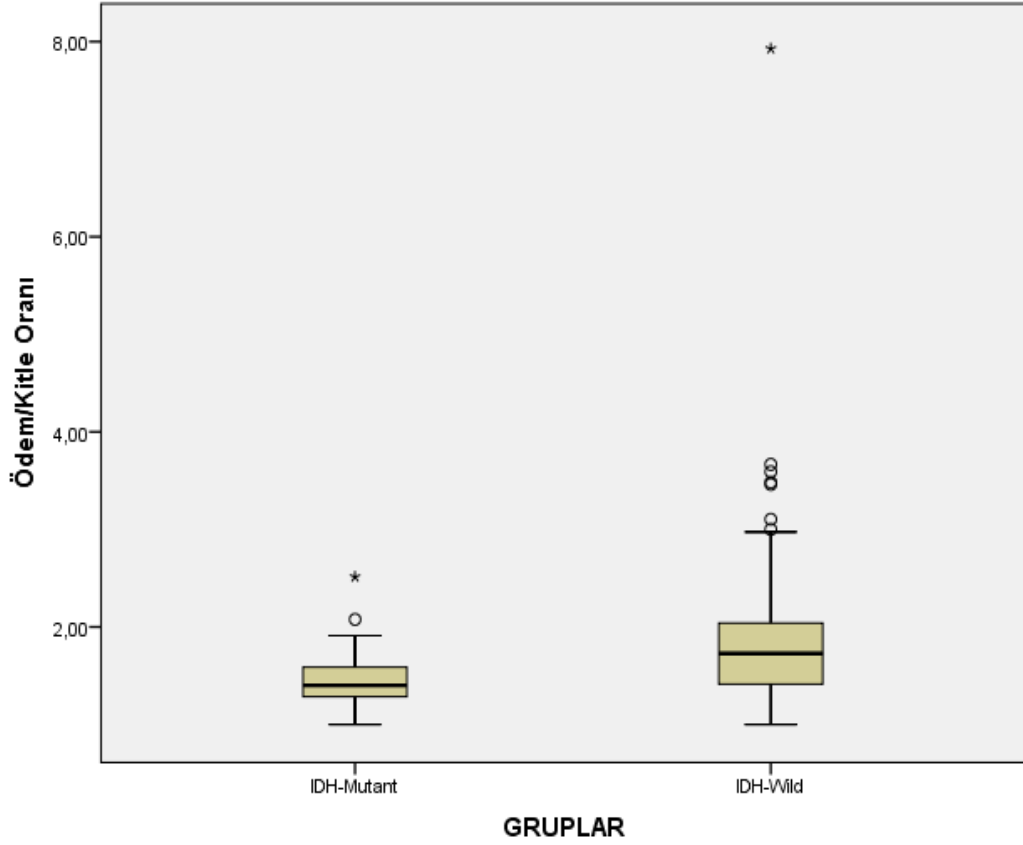
Aşağıda sürekli değişkenlerin kutu grafikleri gösterilmiştir. Kutu grafiklerinin genel özelliklerinden bahsetmek gerekirse; ortadaki dikdörtgen kutu, verilerin %50'sini (yani 1.çeyrek ile 3.çeyrek arasını-IQR) göstermekte olup dağılım yoğunlaştığı kısmı temsil eder. Dikdörtgen kutu içerisindeki kalın yatay çizgi verilerin ortanca (medyan) değerini gösterir. Kutudan yukarı ve aşağı doğru uzanan çizgiler ise uç değerler hariç en düşük ve en yüksek değerleri göstermekte olup tipik veri aralığı hakkında bilgi verir. Bu çizgilerin dışında izlenen küçük yuvarlaklar aykırı değerleri, “*” ise ekstrem aykırı değerleri ifade eder.



Şekil 0. rCBV ölçümlerinin gruplara göre dağılımı

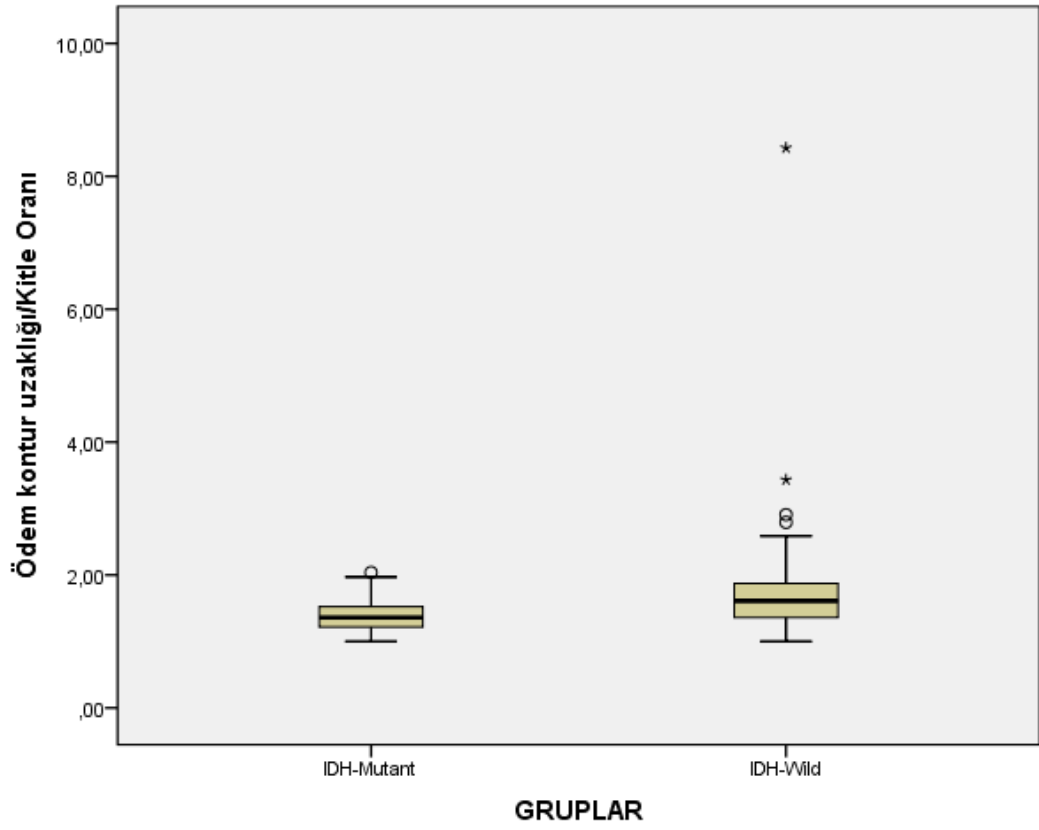
Şekil 4.1. incelendiğinde IDH-wild grupta rCBV düzeyleri mutanta göre daha yüksek medyan değerine sahiptir. Wild grubun dağılımı sağa çarpık izlenmekte

olup üst uçta çoklu aykırı gözlemler dikkati çekmektedir. Mutant grupta ise dağılım daha dar bir aralıkta izlenmekle birlikte aykırı gözlem sayısı da Wild gruba göre belirgin azdır.



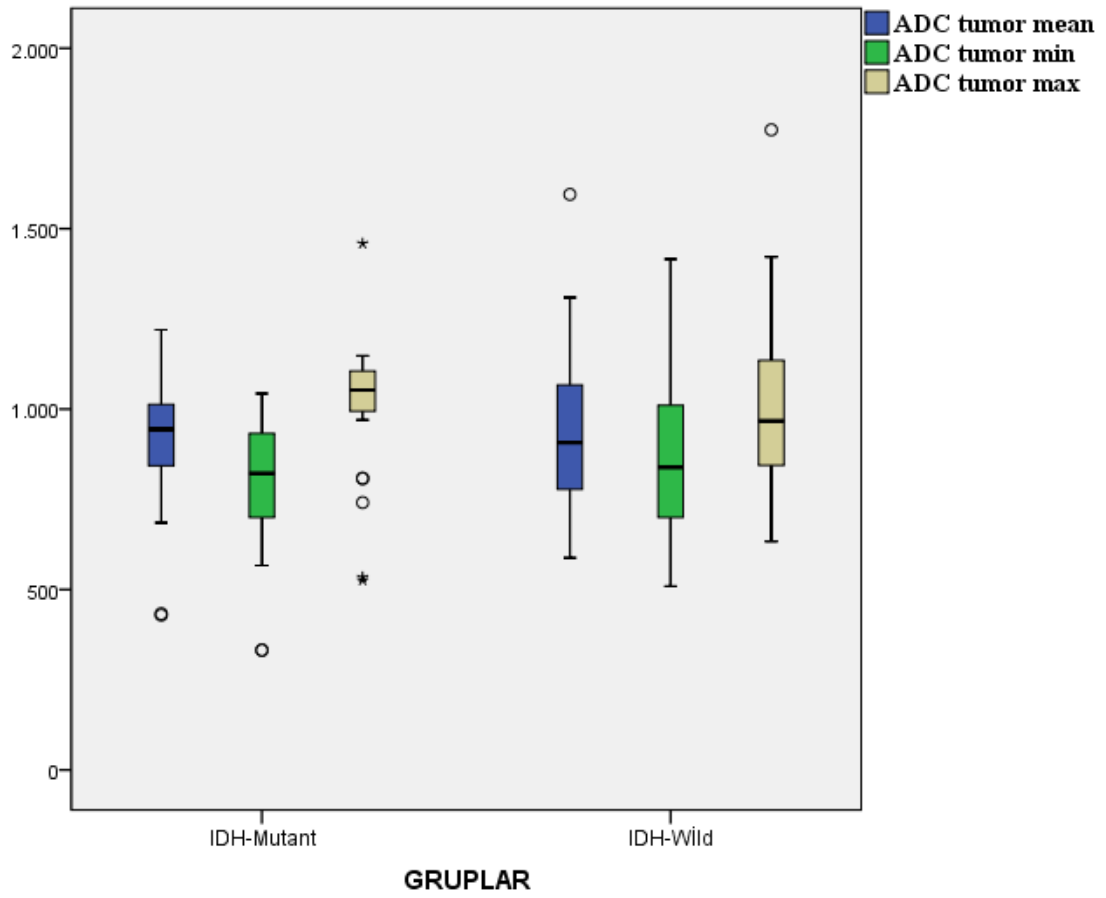
Şekil 4.2. Ödem/Kitle Oranının Gruplara Göre Dağılımı

Şekil 4.2. incelendiğinde Wild grupta medyan değeri mutant gruba göre yüksektir ve değerler daha geniş aralıkta yayılım göstermiştir. Ayrıca wild grupta geniş üst kuyruk ve bir ekstrem aykırı değer (~8,0) dikkati çekmiştir. Mutant grupta dağılım daha dar bir aralıkta izlenmektedir.



Şekil 4.3. Ödem kontur uzaklığı/Kitle Oranının Gruplara göre Dağılımı

Şekil 4.3. incelendiğinde yine wild gruptaki medyan değeri mutant gruptakine göre daha yüksektir. Wild grupta daha geniş üst kuyruk ve bir tanesi ~8,5 olmak üzere iki ekstrem aykırı değer mevcuttur.



Şekil 4.4. Tümörlerin ADC mean/min/max Değerlerinin Gruplara Göre Dağılımı

Şekil 4.4 incelendiğinde ADC mean ve ADC max medyanları IDH-mutant grupta daha yüksektir. ADC min için ise iki grup arasındaki fark belirgin küçük olmakla birlikte Wild grubun medyanı daha yüksektir. Wild grupta genel olarak ADC dağılımlarının üst uçlarında daha geniş saçılım ve aykırı değerler dikkati çekmektedir.

rCBV, ödem/kitle ve ödem kontur uzaklığı/kitle oranlarında dağılımın sağa çarpık olduğu ve kutu grafiklerinde izlendiği üzere yuvarlak ile “*” sembolleri ile temsil edilen aykırı değerlerin bulunduğu gözlenmektedir. Bu bulgular, sonraki analizlerde non-parametrik testlerin tercih edilmesini gerektirmektedir.

Aşağıdaki bölümde kategorik değişkenler gruplara göre tablo ve grafiklerle sayı (yüzde) olarak özetlenmiştir. Analizler yalnızca geçerli gözlemler üzerinden yapılmıştır. SWI sekansı bulunmayan 5 olgu (IDH-mutant:3, IDH-Wild:2)

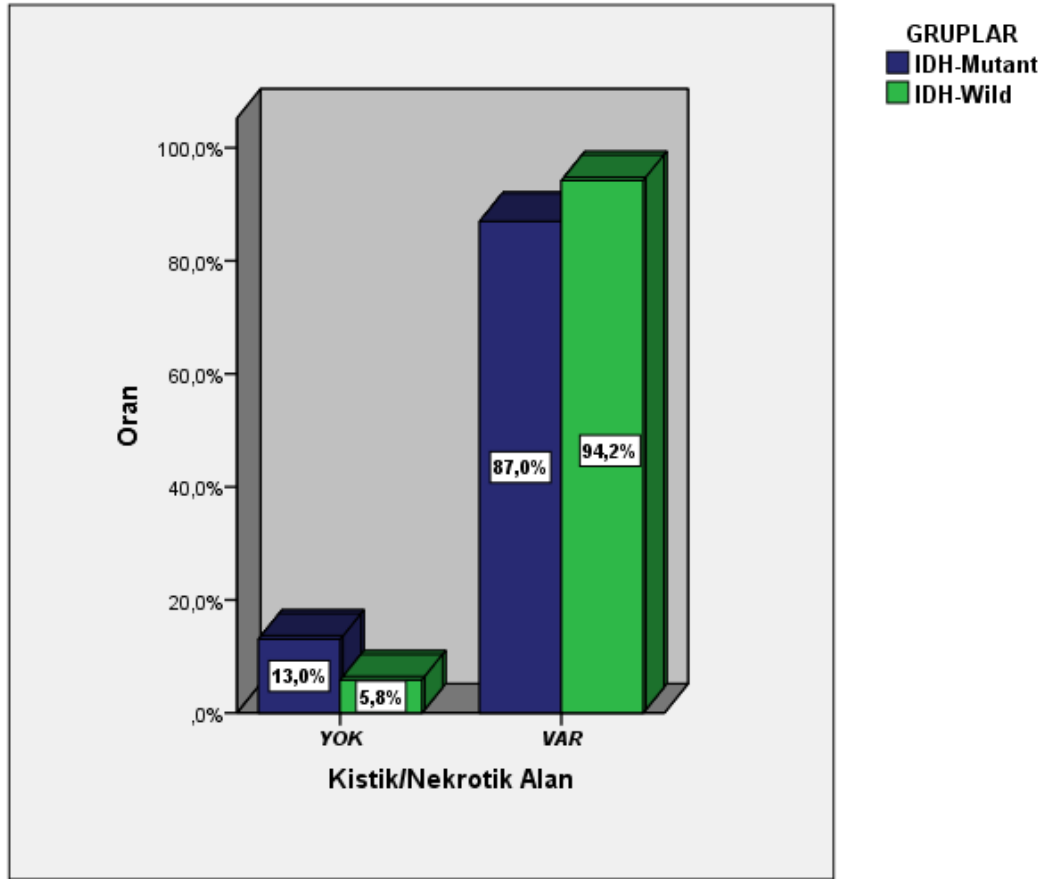
nedeniyle kanama/kalsifikasyon varlığı değişkeni için olgu sayısı 121 olup daha düşüktür. Diğer kategorik değişkenler için tüm olgular mevcut olup olgu sayısı 126'dır. Bu bölümde yalnızca betimsel özet verilmiştir; grup karşılaştırmaları diğer değişkenlerde olduğu gibi kategorik değişkenler için de sonraki bölümlerde yapılacaktır.

Tablo 4.4. Kategorik Değişkenlerin Gruplara Göre Dağılımı

Değişken	IDH-mutant n (%)	IDH-wild n (%)	Toplam n (%)
<i>Kistik/Nekrotik Alan</i>			
VAR	20 (87,0)	97 (94,2)	117 (92,9)
YOK	3 (13,0)	6 (5,8)	9 (7,1)
<i>Kanama/Kalsifikasyon</i>			
VAR	15 (75,0)	91 (90,1)	106 (87,6)
YOK	5 (25,0)	10 (9,9)	15 (12,4)
<i>T2-FLAIR Uyumsuzluğu</i>			
VAR	1 (4,3)	18 (17,5)	19 (15,1)
YOK	22 (95,7)	85 (82,5)	107 (84,9)
<i>Görsel Difüzyon Kısıtlılığı</i>			
VAR	19 (82,6)	70 (68,0)	89 (70,6)
YOK	4 (17,4)	33 (32,0)	37 (29,4)

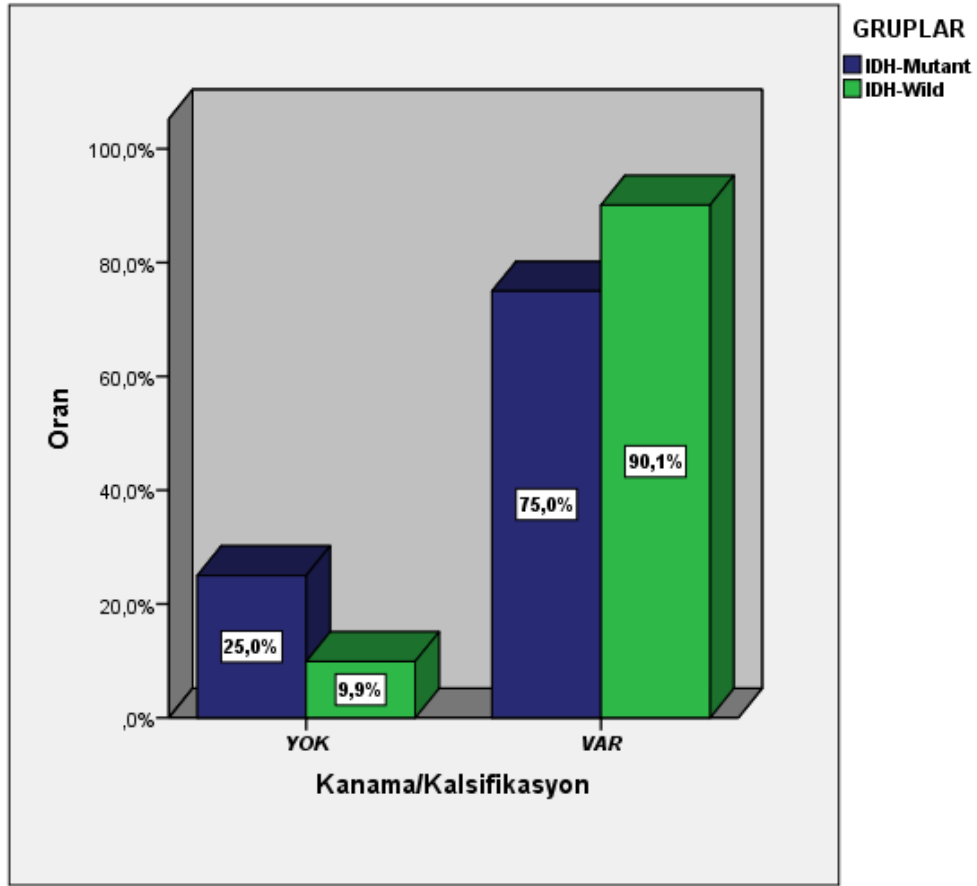
Not: Yüzdelere grup içidir. Kanama kalsifikasyon için SWI eksikliği nedeniyle n farklıdır.

Aşağıdaki bölümde kategorik değişkenlerin çubuk grafikleri açıklamalarıyla birlikte sunulmuştur.



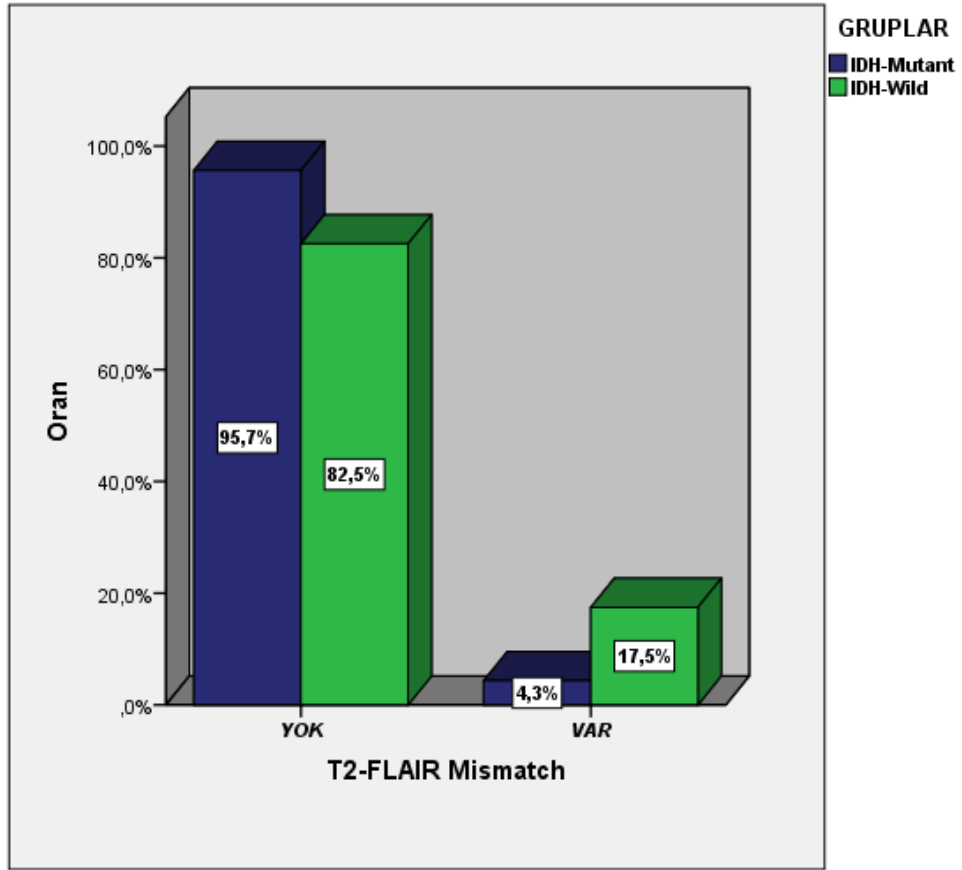
Şekil 4.5. Kistik/Nekrotik Alan varlığının gruplara göre dağılımı

Her iki grup tümörde de kistik/nekrotik alan oldukça sık görülmektedir; IDH-Mutant grupta oran %87, Wild grupta ise %94'tür. Gruplar arasında görsel olarak Wild grup lehine hafifçe daha yüksek oran izlenmektedir.



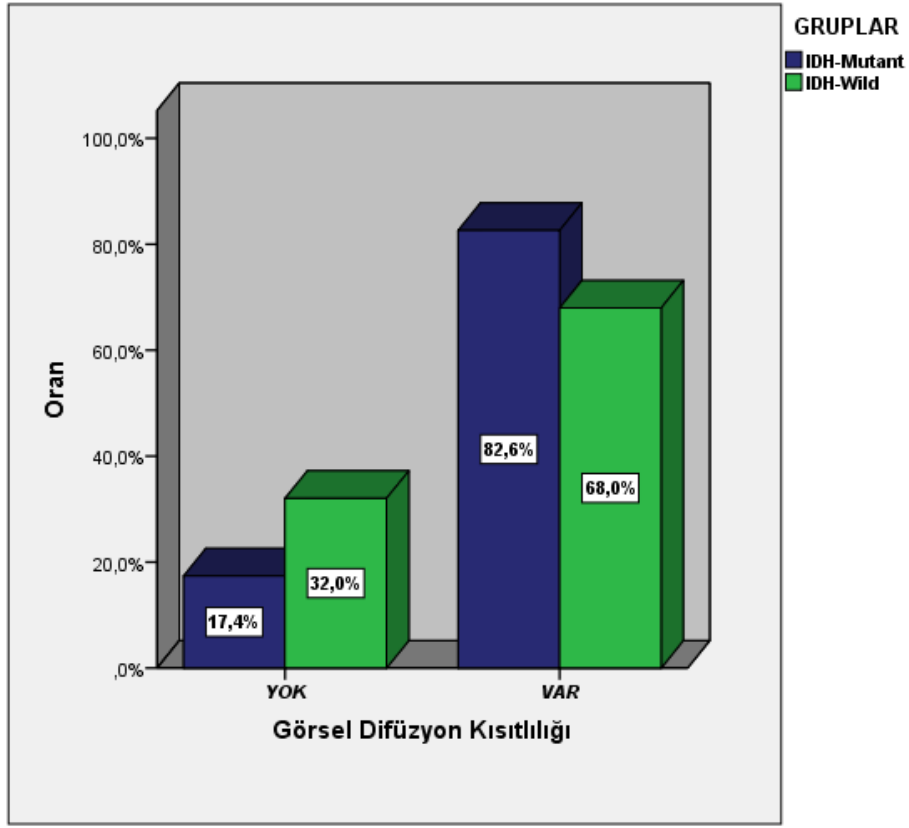
Şekil 4.6. Kanama/Kalsifikasyon varlığının gruplara göre dağılımı

SWI sekansı alınmış olan olgularda yapılan değerlendirme sonucunda IDH-Mutant olguların %75'inde, Wild olguların ise %90'ında kanama/kalsifikasyon mevcuttur. Wild grupta oran mutant gruba göre daha yüksektir.



Şekil 4.7. T2-FLAIR Uyumsuzluğu varlığının gruplara göre dağılımı

T2-FLAIR uyumsuzluğu bulgusu genel olarak nadir görülmüştür. Görsel olarak ise Wild grupta daha sık izlenmiştir.



Şekil 4.8. Görsel Difüzyon Kısıtlılığı varlığının gruplara göre dağılımı

Görsel difüzyon kısıtlılığı tüm tümörler ele alındığında ~%70 oranında mevcut olup sıktır. Mutant grupta görsel difüzyon kısıtlılığı wild gruba göre daha yüksek izlenmiştir.

4.2. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Tanımlayıcı istatistiklerin ardından bu bölümde değişkenlerin gruplar arası farklılıkları istatistiksel testler ile değerlendirilmiş ve elde edilen bulgular sunulmuştur.

4.2.1. Yaş

Gruplar arası yaş dağılımları Mann–Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerde de sunulduğu gibi wild grupta tanı yaşının medyan ve Q1-Q3 değerleri mutant gruba göre daha yüksektir. İstatistiksel

olarak anlamlı fark saptanmıştır ($Z=-2,976$; $p=0,003$). Hodges-Lehmann tahmini, IDH-Wild grubun medyan yaşının IDH-Mutant grubuna kıyasla yaklaşık 10 yıl daha yüksek olduğunu gösterdi (%95 GA: 3-16 yıl). Ancak etki büyüklüğü $r = 0,27$ olup küçük-orta düzeydedir. Etki büyüklüğü $r = |Z|/\sqrt{N}$ formülü ile hesaplanmıştır.

4.2.2. Cinsiyet

Cinsiyet dağılımları gruplar arasında Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki farklılık istatistik açıdan önemsizdir ($\chi^2=0,004$; $p=0,947$) . Cinsiyet ile gruplar arasında ilişki bulunmamıştır.

4.2.3. Ki-67 İndeksi

Patoloji sonuç raporlarında Ki-67 değeri bildirilen toplam 112 olgu (Mutant $n=21$; Wild $n=91$) ile yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($Z=-0,887$; $p=0,379$) .

4.2.4. Sürekli Değişkenler

Gruplar arası Mann-Whitney U testi ile yapılan karşılaştırmalarda rCBV, ödem/kitle oranı ve ödem-kontur uzaklığı/kitle oranı için dağılımlar gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. rCBV değerleri IDH-Wild grupta daha yüksektir ($Z=-4,142$; $p<0,001$; $r = 0,42$). Benzer şekilde ödem/kitle oranı ($Z=-2,732$; $p=0,006$; $r=0,24$) ve ödem-kontur uzaklığı/kitle oranı ($Z=-2,855$; $p=0,004$; $r = 0,25$) da IDH-Wild grup lehine daha yüksektir. rCBV için etki büyüklüğü $r = 0,42$ olarak hesaplanmış olup orta-büyük aralıktadır. Ödem temelli oranlarda ise sırasıyla etki büyüklükleri $r = 0,24$ ve $r = 0,25$ olarak hesaplanmış olup küçük-orta düzeydedir. Buna karşın ADCmin, ADCmean, ADCmax değerleri göz önüne alındığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdir (ADCmean: $Z = -0,025$; $p = 0,980$ | ADCmax: $Z = -0,701$; $p = 0,483$ | ADCmin: $Z = -0,900$; $p = 0,368$).

Tablo 4.5. Sürekli Değişkenlerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Değişken	Z değeri	p değeri	Etki büyüklüğü (r)
<i>rCBV</i>	-4,142	<0,001	0,42
<i>Ödem/Kitle Oranı</i>	-2,732	0,006	0,24
<i>Ödem-Kontur Uzaklığı/Kitle Oranı</i>	-2,855	0,004	0,25
<i>ADC ($\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)</i>			
<i>min</i>	-0,900	0,368	
<i>mean</i>	-0,025	0,980	
<i>max</i>	-0,701	0,483	

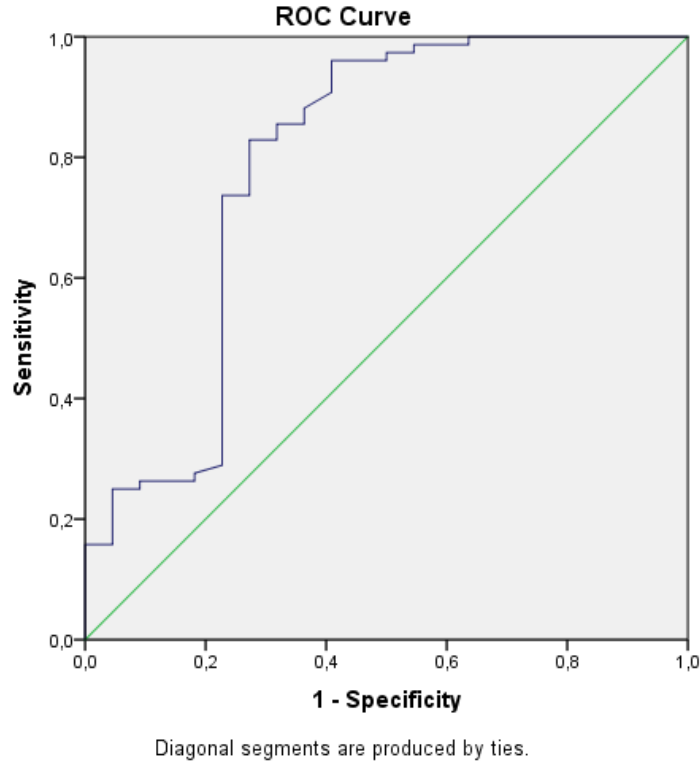
Mann-Whitney U testi ile gruplar arası anlamlı fark gösteren nicel sürekli değişkenlerin IDH-Wild ve IDH-Mutant ayırımındaki tanısal performanslarını değerlendirmek amacıyla ROC analizleri yapılmış olup aşağıda sonuçları tablo ve şekillerle ifade edilmiştir. Pozitif durum olarak IDH-Wild tanımlanmış olup daha yüksek ölçüm değerleri Wild lehine kanıt olarak kabul edilmiştir.

Tablo 4.6. Sürekli, İstatistiksel Anlamlı Değişkenlerin ROC Analizi Sonuçları

Değişken	AUC (%95 GA)	p	Kesim değeri (≥)	Sensitivite/ Spesifite %	LR+/ LR-	PKD/ NKD %	Youden indeksi
rCBV	0,791 (0,659–0,923)	<0,001	5,44	82,9 72,7	3,04 0,24	91,3 55,2	0,556
Ödem/ Kitle Oranı	0,683 (0,575–0,790)	0,006	1,60	61,2 78,3	2,82 0,50	92,7 31,1	0,394
Ödem- Kontur Uzaklığı/ Kitle Oranı	0,691 (0,580–0,801)	0,004	1,62	47,6 86,9	3,65 0,60	94,2	

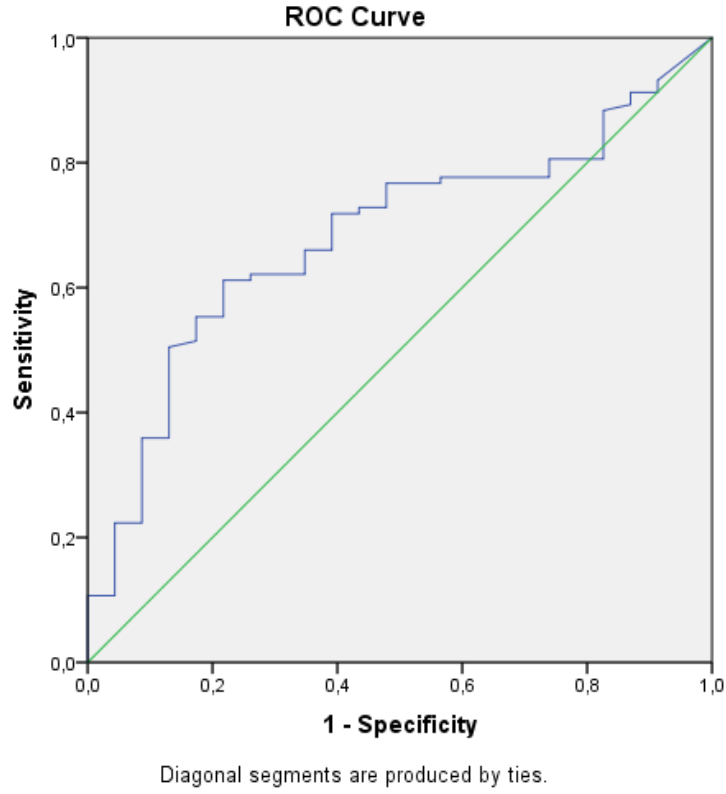
Çalışmaya rCBV ölçümü yapılan IDH-Wild grupta 76, IDH-Mutant grupta 22 olmak üzere toplam 98 olgu dahil edilmiştir. rCBV değişkeninin ayırt edici gücü yüksektir (AUC=0,791; %95 GA: 0,659–0,923; p<0,001). Youden indeksi (sensitivite+spesifisite–1) esas alınarak yapılan değerlendirmede en uygun eşik değer ≥5,44 olup bu kesim değerinde sensitivite %82,9 ve spesifisite %72,7, olabilirlik oranları (LR) ise LR+3,04 ve LR-0,24 olarak hesaplanmıştır. Aynı eşik değerinde pozitif kestirim değeri %91,3 ve negatif kestirim değeri %55,2 olarak bulunmuştur. Bu bulgular rCBV değerlerinin IDH-Wild tümörleri ayırt etmede klinik olarak anlamlı performans sunduğunu göstermektedir. Tüm bunlarla birlikte SPSS çıktısında rCBV değerleri için grup içi bağ (tie) gözlemlerinin bulunduğu ve

istatistiklerde küçük yanlışlık oluşabileceği belirtilmiştir; bu grup içi bağ sonuçların yorumunu anlamlı ölçüde değiştirmemekle beraber yine de rapor edilmiştir.



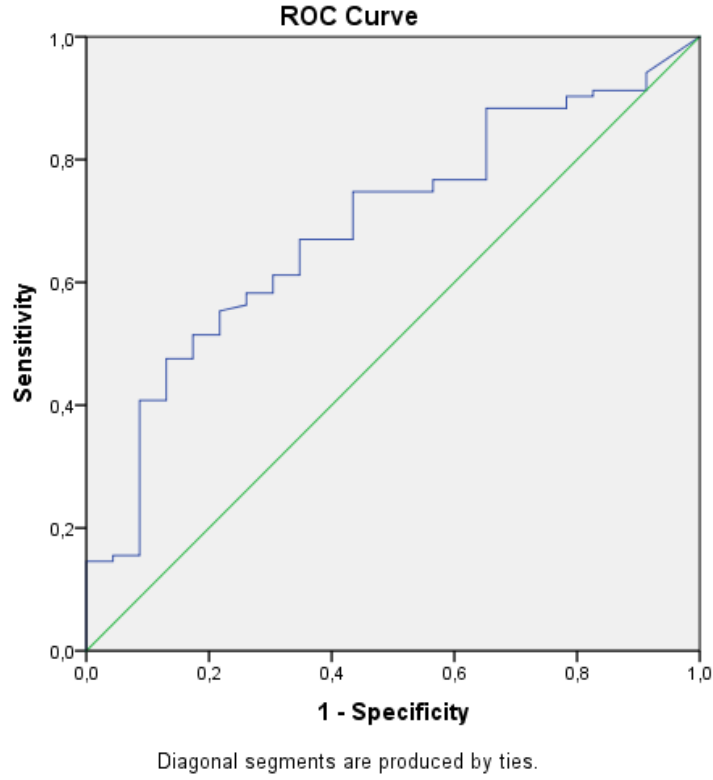
Şekil 4.9. rCBV için ROC eğrisi (pozitif durum IDH-Wild)

Ödem/kitle oranının ayırt ediciliği anlamlı bulunmuş olup gücü orta düzeydedir (AUC=0,683; %95 GA: 0,575–0,790; p=0,006). Youden indeksine göre en uygun eşik değeri $\geq 1,60$ olup bu kesimde sensitivite %61,2 ve spesifisite %78,3, olabilirlik oranları ise LR+ 2,82 ve LR– 0,50 olarak hesaplanmıştır. Yani bu ölçütün pozitifliği ($\geq 1,60$) tümörün “wild” olma olasılığını yaklaşık 2,8 kat artırırken negatifliği ise olasılığı yarıya yakın azaltmaktadır. Ayrıca aynı eşikte pozitif kestirim değeri %92,6 ve negatif kestirim değeri %31,2 bulunmuştur. Yüksek ödem/kitle oranı “Wild” lehine güçlü bir işaret olmakla beraber prevelansın yüksekliği nedeniyle negatif kestirim değerinin düşüklüğü dikkati çekmektedir, yani bu değişkenin tek başına dışlama amacıyla kullanılması uygun değildir. Bu değişken için de SPSS çıktısında grup içi bağ uyarısı mevcuttur.



Şekil 4.10. Ödem/Kitle Oranı için ROC eğrisi (pozitif durum IDH-Wild)

Ödem kontur uzaklığı/kitle oranının da ayırt ediciliği anlamlı bulunmuş olup gücü ise yine orta düzeydedir (AUC=0,691; %95 GA: 0,580–0,801; p=0,004). Youden indeksine göre en uygun eşik değeri $\geq 1,62$ 'dir. Bu eşik değerinde sensitivite %47,6 ve spesifite %86,96, olabilirlik oranları ise LR+3,65 ve LR-0,60'tır. Pozitif test ($\geq 1,62$) tümörün Wild tip olasılığını ~3,7 kat artırmakta iken, negatif test ise olasılığı sınırlı oranda azaltmaktadır. Bu eşik değerde pozitif kestirim değeri %94,2, negatif kestirim değeri ise %27,0'dır. Ödem/kitle oranına benzer şekilde bu değişkenin de tek başına dışlama amacıyla kullanılması uygun değildir. Ayrıca grup içi bağ uyarısı bu değişken için de mevcuttur.



Şekil 4.11. Ödem-Kontur Uzaklığı/Kitle Oranı için ROC eğrisi (pozitif durum IDH-Wild)

4.2.5. Kategorik Değişkenler

Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması yapılırken 2x2 çapraz tablolar oluşturulmuştur. Sonrasında, eğer beklenen hücre frekanslarının %25'inden fazlası 5'in altında ise Fisher's Exact testi, bunun dışındaki durumlarda ise Ki-kare testi kullanılmış olup sonuçlar aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.

Kistik/nekrotik alan varlığı Wild tip tümörlerde daha yüksek oranda gözlenmesine rağmen gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsızdır (Fisher $p=0,125$).

Kanama/Kalsifikasyon varlığı Wild grupta daha yüksek oranda saptanmasına rağmen gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktur (Fisher $p=0,129$).

Olgular T2-FLAIR uyumsuzluğu bulgusu varlığı açısından değerlendirildiğinde de gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (Fisher $p=0,194$).

Görsel olarak difüzyon kısıtlılığının varlığı Mutant grup tümörlerde daha fazla oranda izlenmekle beraber fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Pearson $\chi^2(1)=2,495$; $p=0,114$; Fisher $p=0,179$). Sonuç olarak bu dört kategorik özelliğin hiçbiri, IDH-Wild ve IDH-Mutant grup tümörleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ayıramamış olup tüm p değerleri 0,05' den büyüktür.

4.3. Gözlemciler Arası Uyum

İki bağımsız gözlemci arasındaki uyum kategorik değişkenler için Cohen's Kappa (κ) katsayısı ile değerlendirildi. κ katsayısının yorumlanması için Landis–Koch sınıflaması kullanıldı. Bu sınıflamaya göre κ katsayısı 0,00–0,20 ise uyum zayıf; 0,21–0,40 ise düşük; 0,41–0,60 ise orta; 0,61–0,80 ise yüksek ve 0,81–1,00 ise mükemmele yakın olarak kabul edilmektedir. Nicel ölçümlerde ise sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) (tek ölçüm, iki yönlü rastgele, mutlak uyum) hesaplandı.

4.3.1. Kategorik Değişkenler için Gözlemciler Arası Uyum

Tüm değişkenler için $p<0,001$ olarak saptanmış olup kistik nekrotik alan varlığının değerlendirilmesinde gözlemciler arası uyum mükemmele yakın ($\kappa=0,867$), kanama/kalsifikasyon varlığının değerlendirilmesinde uyum yüksek ($\kappa=0,795$), T2-FLAIR uyumsuzluğu varlığı değerlendirilmesinde uyum orta ($\kappa=0,417$), görsel difüzyon kısıtlılığı varlığının değerlendirilmesinde uyum yüksek ($\kappa=0,655$) olarak bulunmuştur.

Tablo 4.7. Kategorik Değişkenler için Uyum (Cohen's κ)

Değişken	Kappa değeri (κ)	P değeri	Olgu sayısı (n)
<i>Kistik/Nekrotik Alan</i>	0,867	<0,001	126
<i>Kanama/Kalsifikasyon</i>	0,795	<0,001	121

T2-FLAIR Uyumsuzluğu	0,417	<0,001	126
Görsel Difüzyon Kısıtlılığı	0,655	<0,001	126

4.3.2. Nicel Değişkenler için Gözlemciler Arası Uyum

Üç nicel değişkende de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uyum saptanmış olup tüm değişkenler için $p < 0,001$ 'dir. Sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) $< 0,50$ ise uyum zayıf, $0,50-0,75$ ise uyum orta, $0,75-0,90$ ise uyum iyi ve $> 0,90$ ise mükemmel uyum olarak kabul edilmiştir. Buna göre rCBV değişkeni için uyum iyi (ICC=0,779; %95 GA: 0,688–0,846; $p < 0,001$), ödem/kitle oranı için iyi-mükemmele yakın (ICC=0,894; %95 GA: 0,853–0,925; $p < 0,001$), ödem-kontur uzaklığı/kitle oranı için iyi (ICC=0,755; %95 GA: 0,363–0,883; $p < 0,001$) düzeyde elde edilmiştir. Ancak son değişken için güven aralığının nispeten geniş olması dikkati çekmiştir.

Tablo 4.8. Nicel Değişkenler için Uyum (ICC)

Değişken	ICC	%95 GA	p	1. gözlemci Ort±SS	2. gözlemci Ort±SS	Olgu sayısı (n)
rCBV	0,779	0,688– 0,846	<0,001	7,10 ± 2,87	6,96 ± 2,68	98

Ödem/ Kitle Oranı	0,894	0,853– 0,925	<0,001	1,79 ± 0,79	1,80 ± 0,87	126
Ödem- Kontur Uzaklığı/ Kitle Oranı	0,755	0,363– 0,883	<0,001	1,66 ± 0,74	2,03 ± 0,86	126

5.TARTIŞMA

2021 yılında DSÖ'nün santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırmasıyla ilgili yaptığı son güncellemede, her ikisi de erişkin tip difüz gliomalar grubunda ve yüksek dereceli tümörler arasında yer almakla birlikte, Astrositom, IDH-mutant, derece 4 ve Glioblastom, IDH-wild tip, farklı iki tümör tipi olarak yer almıştır (8). Yapılan çalışmalarda beyin tümörlerindeki IDH mutasyon durumunun, hastaların sağkalım süreleri ve tedaviye verdikleri yanıt üzerinde önemli etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (7,89). Tümörlerin IDH mutasyon durumları esas olarak immünohistokimyasal ve genomik analizler yoluyla elde edilmektedir (9). Bu yöntemlerin uygulanabilmesi için tümör dokusundan invaziv yöntemlerle biyopsi alınması gereklidir. Ancak biyopsi işlemi, kendi içinde belirli riskler taşımakla birlikte; yetersiz doku elde edilmesi, uygun bölgeden örnek alınamaması gibi dezavantajlara sahiptir. Üstelik doğru bölgeden yeterli örnek alınsa dahi, tümörler içerisindeki heterojenite de göz önünde bulundurulmalıdır (90). Bu nedenlerle tümörü daha bütüncül ve non-invaziv şekilde değerlendirmeye olanak sağlayan MRG gibi yöntemlerle IDH mutasyon durumunun saptanıp tümörlerin ayrılması oldukça önemlidir. Biz de çalışmamızda, temel olarak konvansiyonel ve ileri MRG yöntemlerini kullanarak bu iki tümörün hangi ölçüde birbirinden ayırt edilebileceğini ve başka ne gibi farklı tanımlayıcı özelliklerinin olabileceğini inceledik.

Çalışmamızda Wild gruptaki hastaların tanı yaşı Mutant gruba göre istatistiksel anlamlı olarak ($p=0.003$) daha yüksek bulunmakla beraber etki büyüklüğü küçük-orta düzeydedir. Literatüre baktığımızda Sahu ve ark. (91) yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde Wild grupta median tanı yaşı istatistiksel anlamlı olarak ($p<0.001$) daha yüksektir. Orasanu ve ark. (92) yaptığı çalışmada ise ortalama tanı yaşı Wild grupta daha yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.232$).Yine bu çalışmada Mutant gruptaki hastaların %34,10'unun Wild gruptaki hastaların ise %13,51' inin tanı yaşı 50'nin altındadır. Ayrıca daha önce de belirtildiği gibi, 55 yaşın üzerindeki hastalarda immünohistokimyasal yöntemlerle IDH mutasyonu saptanmadığında, mutasyon olasılığının son derece düşük kabul edilmesi nedeniyle ek genomik analiz yapılmamaktadır. Bu durum,

ileri yaşıta IDH-Wild tip tümörlerin görülme oranını az da olsa yanlı biçimde arttırabilmektedir. Tüm bunlar genel olarak değerlendirildiğinde, wild tip tümörlerde tanı yaşının mutant gruba kıyasla daha ileri olabileceği unutulmamalıdır; ancak bu farkın tümörlerin ayırt edilmesinde belirleyici bir ölçüt olmadığı da dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızda gruplar arasında cinsiyet dağılımları benzerdir ($p=0.947$). Literatürde Sahu ve ark. (91), Orasanu ve ark. (92), Halefoglu ve ark. (93) yaptıkları çalışmalarda da bizim çalışmamızla uyumlu şekilde cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgular ışığında hastanın cinsiyetinin erkek ya da kadın olmasının IDH mutasyonu durumuyla ilgili herhangi bir öngörü sunmayacağı düşünülebilir.

DSÖ raporu (94) ve diğer bazı çalışmalar (95–97) Ki-67 proliferasyon indeksinin gliomaların dereceleriyle ilişkili olduğunu ve proliferasyon indeksi arttıkça gliomaların da derecelerinin arttığını ortaya koymaktadır. Ancak her ikisi de derece 4 olan IDH-Mutant Astrositom ve Glioblastom, IDH-wild tip arasında Ki-67 proliferasyon indeksi farkını inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır ve mevcut araştırmaların sonuçları çelişkilidir. Örneğin, Dahlort ve ark. [98] yaptıkları çalışmada gruplar arasında anlamlı fark saptamamışlardır ($p = 0,9$); ancak median Ki-67 değeri mutant tümörlerde (%27,5), wild tip tümörlere (%24,4) kıyasla biraz daha yüksek bulunmuştur. Dolen ve ark. [99] ise gruplar arasında anlamlı fark olduğunu bildirmiş ($p = 0,032$) ve wild tip tümörlerde proliferasyon indeksinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Öte yandan, Deacu ve ark. [100] tarafından yapılan çalışmada anlamlı fark bulunmuş ($p = 0,030$), fakat bu kez proliferasyon indeksinin mutant grupta daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Literatürdeki bu farklı bulguları aydınlatmaya yardımcı olmak amacıyla yaptığımız çalışmada da bu konu incelenmiş, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,379$). Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde Ki-67 proliferasyon indeksinin derece 4 glial tümörlerde IDH mutasyon durumunu öngörmeye anlamlı bir katkı sağlamadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda rCBV değerlerinin IDH-wild grupta önemli ölçüde yüksek olduğu ve klinik pratikte ayırt edicilik açısından anlamlı performans sunduğu

gösterilmiştir (AUC=0,791; en uygun eşik $\geq 5,44$; duyarlılık %82,9; özgüllük %72,7). Bu bulgumuz, IDH-Mutant tümörlerde daha düşük, IDH-Wild tümörlerde ise daha yüksek rCBV saptandığını bildiren diğer çalışmalarla uyumludur (91,98). Mutant genotipe sahip tümörlerde düşük rCBV saptanmasının biyolojik temeli olarak azalmış anjiogenez gösterilmiştir (9). Öte yandan, yapılan istatistiksel analizler sonucunda rCBV için kesim değerlerinin çalışmalar arasında standardize edilemeyip farklı farklı kesim değerleri bulunması ve farklı gruptaki tümörlerin rCBV değer aralıklarının örtüşmesi durumu (özellikle oligodendrogliomaların karışık kohortlara dahil edildiği çalışmalarda), tanısal performansların çalışmalar arasında değişkenlikler göstermesine yol açmaktadır; ortalama, medyan, AUC gibi istatistiksel değerler teknik ve yöntemsel farklılıklara bağlı olarak geniş aralıkta bildirilmektedir (99–102). Çalışmamızı bu çalışmalardan ayıran en önemli fark kohortumuzun yalnızca derece 4 erişkin tip difüz gliomalardan (Glioblastom, IDH-wild tip ve Astrositom, IDH-mutant, derece 4) oluşan homojen bir kohort olmasıdır. Bildiğimiz kadarıyla bu şekilde homojen bir kohort çalışması literatürde oldukça azdır. Bizim kohortumuzun görece homojen olması rCBV'nin ayırt edicilik düzeyinin yüksek bulunmasına muhtemelen katkıda bulunmuştur. Genel olarak değerlendirildiğinde, wild tip tümörlerde rCBV değerlerinin mutant tümörlere göre yüksek olması ayırt edicilik açısından yararlı bir değişken olsa da klinik pratikte daha fazla kullanılabilmesi için merkezler arasında ölçüm yöntemleri ve tekniklerinin standardize edilmesi gerekmektedir.

Literatürde beyin tümörlerinin çevresindeki ödem miktarının ayırıcı tanıya katkısının araştırıldığı çalışmalar yer almaktadır. Örneğin Bilgin ve ark. (103) yaptıkları çalışmada, ödem-tümör kompleksi boyutunun tümörün kendisinin boyutuna oranı hesaplanarak ödem-kitle oranı hesaplanmıştır. Metastaz, glioblastom ve lenfoma olmak üzere üç farklı beyin tümörünün ödem-kitle oranı karşılaştırılmış ve aralarındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$). Bizim çalışmamızda da benzer metod kullanılarak Astrositom, IDH-mutant, derece 4 ve Glioblastom, IDH-wild tip tümörlerinin ödem/kitle oranları karşılaştırılmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (AUC=0,683; %95 GA: 0,575–0,790; $p=0,006$). Bunun yanı sıra, kraniuma yakın yerleşimli tümörlerde, kraniumun ödemin genişlemesini sınırlayabileceği; bu nedenle bu bölgelerdeki tümörlerde,

santral yerleşimli tümörlere kıyasla ödem-tümör kompleksinin olduğundan daha küçük ölçülebileceği düşünülmüştür. Bu gerekçeyle, ölçüm yöntemleri bölümünde ayrıntılı olarak belirtildiği üzere ödem-kontur uzaklığı/kitle oranı tarafımızca hesaplanmış ve gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (AUC=0,691; %95 GA: 0,580–0,801; p=0,004). Peritümöral ödem temelli bu oranların ROC analizinde orta düzeyde ayırt edicilik sağlaması (AUC=0,683; AUC=0,691), bu değişkenlerin tek başına belirleyici olmaktan ziyade destekleyici ölçütler olduğunu göstermektedir. Ayrıca, literatürde peritümöral ödemin yüksek-düşük ya da yüzdesel aralıklarla kategorize edilerek gruplar arasında karşılaştırıldığı çalışmalar da mevcut olup bu çalışmaların sonuçları, bizim bulgularımızla uyum göstermektedir (91,104). Ancak çalışmamızın bahsedilen bu araştırmalardan farkı, belirli bir hasta popülasyonu ya da kategorizasyona ihtiyaç duymadan, klinik pratikte kolayca uygulanabilecek bir ölçüm yöntemi ile ayırıcı tanıya katkı sağlayabilmesidir.

ADC değerleriyle ilgili gruplar arası yaptığımız karşılaştırmada, istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. ADCmin, ADCmean, ADCmax için p değerleri sırasıyla p =0,980; p =0,483; p =0,368 bulunmuştur. Çalışmamızda ADC değerleriyle ilgili fark saptanmadığı gibi, görsel difüzyon kısıtlılığı açısından da gruplar arası fark saptanmamıştır (Fisher p=0,179). Lee ve ark. (102) yaptıkları çalışmada ise ADCmean için gruplar arasında anlamlı fark izlenmiş olup IDH-Mutant gruptaki hastaların ADCmean değerleri daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışma tümör gruplarını DSÖ 2016 sınıflamasına göre ele almış olup IDH-Mutant grupta önemli oranda derece 3 tümör olan anaplastik astrositom yer almıştır. Bizim çalışmamızda yalnızca derece 4 tümörler yer almıştır. Yine gruplar arasında ADC için fark saptanan bir başka çalışma da Cindil ve ark. (105) tarafından yapılmıştır. Ancak bu çalışmada da derece 4 tümöre sahip hasta sayısı IDH-Wild grupta 25, IDH-Mutant grupta 10 olmak üzere toplam 35 hasta olup bizim çalışmamıza kıyasla oldukça azdır. Öte yandan Yamashita ve ark. (98) yaptıkları, toplam 66 hasta içeren çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak ADC değerleriyle ilgili gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Yine benzer şekilde Lazovic ve ark. (106) yaptıkları çalışmada da fark saptanmamıştır.

Bu konuda yapılacak daha geniş popülasyonları içeren çalışmalarla, ADC değerinin ayırmadaki yeri daha net ortaya konabilir.

Çalışmamızda görsel olarak kistik ya da nekrotik alan varlığı, her iki grupta da oldukça yüksek oranda izlenmiş olup gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Fisher $p=0,125$). Nekroz varlığının değerlendirildiği Escoda ve ark. (107) yaptıkları çalışmada çalışmamızla uyumlu şekilde wild grupta biraz daha fazla olmak üzere her iki grupta yüksek oranda nekroz izlenmiş olup gruplar arası fark anlamsız bulunmuştur ($p=0,52$). Sahu ve ark. (91) yaptıkları çalışmada kistik ve nekrotik alan varlığı ayrı ayrı değerlendirilmiş olup bu nedenle bizim çalışmamızla birebir karşılaştırma yapılamamıştır. Bununla birlikte, çalışmamızla benzerlik gösterecek şekilde, söz konusu araştırmada her iki grupta da nekroz varlığı oranı oldukça yüksek bulunmuş, bu yükseklik bizimki gibi wild grupta biraz daha belirgin olmuştur. Ayrıca yine bu çalışma istatistiksel anlamlı olacak şekilde IDH-Mutant grupta kist varlığını daha yüksek bulmuştur.

T2-FLAIR uyumsuzluğu bulgusu bir çok çalışmada IDH mutant düşük dereceli gliomaları tanımlamada oldukça spesifik bir biyobelirteç olarak gösterilmiştir (32,108–110). Çalışmamız yüksek dereceli tümörleri içermekte olup literatürde yüksek dereceli tümörlerde IDH mutasyonunu öngörmeye T2-FLAIR uyumsuzluğu bulgusunun değerini araştıran çalışmaların varlığı nedeniyle bu bulgu çalışmamıza bir değişken olarak dahil edilmiştir. Ancak derece 4 tümörler arasında yaptığımız araştırmamızda T2-FLAIR uyumsuzluğu bulgusunun varlığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Fisher $p=0,194$). Foltyn ve ark. (111) da yaptıkları çalışmada derece 4 tümörlerde gruplar arası anlamlı fark saptamamış olup 287 hastanın hiçbirinde T2-FLAIR uyumsuzluğu bulgusu izlememişlerdir. Ancak bu çalışmanın kısıtlı yanı, derece 4 IDH-Mutant hasta sayısının yalnızca 5 olgudur. Daha geniş popülasyonda Lee ve ark. (112) yaptıkları çalışmada, mutant grupta 121 hastadan yalnızca 1 tanesinde (%0,8), wild grupta 2044 hastadan yalnızca 8 tanesinde (%0,4) T2-FLAIR uyumsuzluğu bulgusu izlenmiş olup görülme oranı oldukça azdır ve gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,405$). Ancak yine bu çalışmada parsiyel T2-FLAIR uyumsuzluğu adıyla farklı bir bulgu tanımlanmış olup bu bulgu IDH-mutant grupta daha sıktır ve gruplar arası fark anlamlı saptanmıştır ($p=0,002$). Genel olarak

değerlendirildiğinde derece 4 tümörlerde klasik T2-FLAIR uyumsuzluğu bulgusu hem oldukça nadir görülmekte hem de alt tip ayırımına anlamlı katkı sağlamamaktadır.

MRG incelemelerinde mikrokana ve kalsifikasyonları değerlendirmek amacıyla sıklıkla SWI sekanslar kullanılır (113). Kong ve ark. (114) yaptıkları çalışmada, yüksek dereceli glial tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre intratümöral duyarlılık sinyal derecesinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca yüksek dereceli (Derece 3 ve 4) tümörlerde IDH-Wild gruptaki hastaların hepsinde, IDH-mutant grupta ise 18 olgudan 16 tanesinde, SWI sekansta kanama/kalsifikasyonu temsil eden sinyal kaybı saptamışlardır. Bizim çalışmamızda yalnızca derece 4 tümörler incelenmiş olup, benzer şekilde Wild grupta daha yüksek olmak üzere her iki tümör grubunda oldukça yaygın şekilde kanama/kalsifikasyon izlenmiş olup gruplar arası fark anlamsız bulunmuştur (Fisher $p=0,129$). Cindil ve ark. (115) yaptıkları yalnızca derece 4 tümörleri içeren çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde gruplar arası fark hem kanama (Fisher $p=0,787$) hem de kalsifikasyon (Fisher $p=1,000$) açısından saptanmamıştır. Genel olarak bakıldığında, çalışmamızda incelenen tümörlerin ayırımında kanama/kalsifikasyon varlığının belirleyici bir katkı sunmadığı anlaşılmaktadır.

Lasocki ve ark. (116) yaptıkları derleme, literatürdeki ilgili çalışmaların büyük bölümünde gözlemciler arası karşılaştırmaya yer verilmediğini göstermiştir. Bizim çalışmamız bağımsız iki değerlendiriciyle yapılmış olup uyum analizi ayrıntılı şekilde raporlanmıştır. Klavuzlara uygun ICC modeli ve raporlaması metodolojik şeffaflığı arttırmaktadır. Nicel değişkenlerde ICC değerlerimiz rCBV için iyi (0,779), ödem/kitle için iyi-mükemmele yakın (0,894), ödem-kontur uzaklığı/kitle için iyi (0,755) düzeydedir (tümü $p<0,001$). Bu, özellikle PWI ve ödem temelli oranların standartlaştırılmış ölçümle tekrar edilebilir olduğunu göstermektedir. Çalışmamız DSÖ'nün son güncellemesi temelli alt tipler üzerine odaklanmıştır. Perfüzyon değerlendirmelerinin yanı sıra oransal ödem ölçütleri gibi pratik, tekrarlanabilir metriklerin sistematik kullanımı, çalışmanın güçlü yanlarından.

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif tasarımı önemli kısıtlılıklarından biridir. Olguların 1,5T ve 3T gibi farklı manyetik alan gücüne sahip cihazlarla incelenmiş olması; sinyal-gürültü oranı, kontrast çözünürlüğü ve değişken optimizasyonundaki farklılıklar nedeniyle ölçümlerde teknik değişkenliğe yol açmış ve bu durum çalışmanın kısıtlılıklarından birini oluşturmuştur. Ayrıca mevcut verilerin retrospektif olarak arşiv taraması ile elde edilmesi ve hastaların tanı anındaki rutin protokollerinde MRS sekanslarının bulunmaması, IDH mutasyonu için spesifik bir belirteç olan 2-HG (2-hidroksiglutarat) birikimine yönelik spektroskopik analizin yapılamamasına neden olmuş ve çalışmanın bir diğer kısıtlılığını oluşturmuştur. IDH-Mutant olgu sayısı, IDH-Wild gruba kıyasla daha azdır; ancak literatüre baktığımızda, konuyla ilgili bildiğimiz kadarıyla tüm çalışmalarda benzer oransal farklılıkların bulunduğu izlenmektedir.

6.SONUÇ

DSÖ 2021 sınıflamasında farklı iki tümör olarak tanımlanan Astrositom, IDH-mutant, derece 4 ile Glioblastom, IDH-wild tip'in preoperatif MRG ile non-invaziv olarak ayırt edilebilirliği çalışmamızda incelenmiştir. PWI kullanılarak elde edilen rCBV, iki tümör grubunu ayırmada en güçlü değişken olarak öne çıkmaktadır. IDH-Wild grupta rCBV anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve ROC analizi sonucu $AUC=0,791$ değeriyle klinik açıdan anlamlı bir performans sunmuştur. $\geq 5,44$ kestirim değerinde duyarlılık %82,9, özgüllük %72,7, pozitif olabilirlik oranı (LR+) 3,04, negatif olabilirlik oranı (LR-) 0,24, pozitif kestirim değeri (PKD) %91,3 ve negatif kestirim değeri (NKD) %55,2 olarak saptanmıştır.

Ödem/kitle oranı (eşik $\geq 1,60$; $AUC=0,683$; LR+ 2,82) ile ödem-kontur uzaklığı/kitle oranı (eşik $\geq 1,62$; $AUC=0,691$; LR+ 3,65) da IDH-Wild grupta daha yüksek bulunmuş ve ayırıcı destekleyici rol göstermiştir; ancak bu değişkenler tek başına dışlama için yeterli değildir. ADC (min/mean/max) değerleri ile kistik-nekrotik alan, T2-FLAIR uyumsuzluğu, kanama/kalsifikasyon, görsel difüzyon kısıtlılığı gibi kategorik bulgular ayırt edici bulunmamıştır. Tanı yaşı IDH-wild grupta daha ileri bulunurken, cinsiyet dağılımı her iki grupta da benzerlik göstermiştir.

Ölçümlerin tekrarlanabilirliği klinik pratikte uygulanabilmesi için oldukça önemli olup sonuçlarımız bu açıdan olumlu olarak değerlendirilmiştir. T2-FLAIR uyumsuzluğu dışındaki kategorik değişkenlerde $\kappa=0,655-0,867$, nicel değişkenlerde ise $ICC=0,755-0,894$ değerleri elde edilmiştir. Özellikle rCBV ve ödem temelli oranlarda uyum düzeyi yüksektir.

Klinik pratikte preoperatif incelemede DSC-PWI temelli rCBV ölçümünün öncelikli olarak kullanması uygundur; $\geq 5,44$ eşik değeri, IDH-wild olasılığını artıran pratik bir karar noktası olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca ödem-temelli oranlar da bulguları pekiştirici olarak değerlendirilebilir. ADC ve incelenen kategorik değişkenlerin ise ayırıcı katkısı bulunmamıştır.

Gelecekteki araştırmalarda, teknik standardizasyonun sağlandığı çok merkezli ve prospektif tasarımların tercih edilmesi gerektiği düşünülmüştür. Buna ek olarak,

radıolojik verilerin yapay zeka algoritmalarıyla entegre edilmesinin, mutasyon statüsünün öngörölmesine önemli katkıları sunabilir.



7.ÖZET

Astrositom, IDH-mutant, derece 4 ile Glioblastom, IDH-wild tip'in konvansiyonel ve ileri MRG teknikleriyle ayırt edilebilirliğini ve ölçümlerin tekrarlanabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2014-2024 tarihleri arasında patolojiyle doğrulanmış glial tümör tanısı alan, 18 yaş üstü olgular incelendi ve dışlama kriterleri uygulandıktan sonra toplam 126 hasta üzerinden incelemeler yürütüldü. Bağımsız iki gözlemci, olgulara kör olarak değerlendirme yaptı. Olgulara ait rCBV (DSC-PWI), ADCmin/mean/max (DWI), ödem/kitle ve ödem-kontur uzaklığı/kitle oranları ile kistik-nekrotik alan, T2-FLAIR uyumsuzluğu, kanama/kalsifikasyon, görsel difüzyon kısıtlılığı değişkenleri değerlendirildi. Ayrım için eşik değeri için ROC (Youden kesimi, LR±, PKD/NKD), uyum için Cohen's κ ve ICC hesaplandı.

Bulgulara baktığımızda; rCBV, IDH-wild grupta daha yüksek bulundu (AUC=0,791; kesim $\geq 5,44$; duyarlılık %82,9; özgüllük %72,7; LR+ 3,04; LR- 0,24; PKD %91,3; NKD %55,2). Ödem/kitle (AUC=0,683; kesim $\geq 1,60$; LR+ 2,82) ve ödem-kontur uzaklığı/kitle (AUC=0,691; kesim $\geq 1,62$; LR+ 3,65) orta düzey ayırım sundu. ADC ve incelenen kategorik değişkenler anlamlı ayırım sağlamadı. Tanı yaşı IDH-Wild grupta daha yüksekti; cinsiyet benzerdi. Gözlemciler arası uyum kategorik değişkenler için T2-FLAIR uyumsuzluğu hariç tutulduğunda $\kappa=0,655-0,867$ arasında yüksek-mükemmele yakın bulundu. T2-FLAIR uyumsuzluğu için $\kappa=0,417$ uyum orta bulundu. Nicel değişkenler için de ICC=0,755-0,894 uyum iyi-mükemmele yakın saptandı.

Sonuç olarak rCBV, bu iki derece 4 tümörün preoperatif ayırımında en fazla katkı sunan değişkendir ve $\geq 5,44$ eşiği klinik olarak uygulanabilir bir karar desteği sağlar. Ödem temelli oranlar bulguyu destekler; ADC ve incelenen kategorik değişkenlerin katkısı sınırlıdır. Çok merkezli doğrulama çalışmalarına ihtiyaç vardır.

8.ABSTRACT

Objective: To evaluate the discriminative ability of conventional and advanced MRI techniques in differentiating IDH-mutant astrocytoma, grade 4 from IDH-wild glioblastoma, and to assess the reproducibility of measurements.

Methods: Adults (≥ 18 years) with pathology-proven glial tumors diagnosed between 2014 and 2024 were reviewed. After applying exclusion criteria, 126 patients were included. Two independent readers, blinded to diagnosis, assessed rCBV (DSC-PWI), ADC_{min/mean/max} (DWI), edema/tumor and edema-to-contour distance/tumor ratios, as well as the presence of cystic-necrotic components, T2-FLAIR mismatch, hemorrhage/calcification, and visual diffusion restriction. For discrimination, ROC analysis with Youden-based cut-offs, LR $\pm$, and PPV/NPV was performed; Cohen's κ and ICC quantified inter-observer agreement.

Results: rCBV was higher in the IDH-wild group (AUC=0.791; cut-off ≥ 5.44 ; sensitivity 82.9%; specificity 72.7%; LR $+$ 3.04; LR $-$ 0.24; PPV 91.3%; NPV 55.2%). Edema/tumor (AUC=0.683; cut-off ≥ 1.60 ; LR $+$ 2.82) and edema-to-contour distance/tumor (AUC=0.691; cut-off ≥ 1.62 ; LR $+$ 3.65) provided moderate discrimination. ADC metrics and the evaluated categorical indicators were not significantly discriminative. Age at diagnosis was higher in the IDH-wild group; sex distributions were comparable. Inter-observer agreement for categorical variables—excluding T2-FLAIR mismatch—was $\kappa=0.655-0.867$ (high to near-excellent); for T2-FLAIR mismatch, $\kappa=0.417$ (moderate). For continuous variables, ICC=0.755–0.894, indicating good to near-excellent agreement.

Conclusion: rCBV is the most informative preoperative parameter for distinguishing these two grade-4 tumors, and the ≥ 5.44 threshold offers a clinically applicable decision aid. Edema-based ratios provide supportive evidence; the contribution of ADC and the assessed categorical features is limited. Multicenter validation studies are warranted.

9.KAYNAKLAR

1. Ostrom QT, Francis SS, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2021;21(12). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01152-9>
2. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol*. 2022;24(5 S):V1–95.
3. Weller M, Wen PY, Chang SM, Dirven L, Lim M, Monje M, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Prim*. 2024;10(1).
4. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro Oncol*. 2023 Oct;25(12 Suppl 2):iv1–99.
5. Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathol*. 2022;32(4):1–12.
6. Van Den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, 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.
7. 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.
8. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231–51.
9. Kickingereider P, Sahm F, Radbruch A, Wick W, Heiland S, Von Deimling A, et al. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5(November):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep16238>
10. Price M, Ballard C, Benedetti J, Neff C, Cioffi G, Waite KA, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2017-2021. *Neuro Oncol*. 2024 Oct;26(Supplement_6):vi1–85.
11. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system

tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol.* 2020;22(Supplement_1):IV1–96.

12. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001 Aug;95(2):190–8.
13. Howell AE, Zheng J, Haycock PC, McAleenan A, Relton C, Martin RM, et al. Use of Mendelian Randomization for Identifying Risk Factors for Brain Tumors. *Front Genet.* 2018;9(November):1–13.
14. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington De González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: A systematic review. *Neuro Oncol.* 2012;14(11):1316–24.
15. Group TIS. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2010 Jun 1;39(3):675–94. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/dyq079>
16. Wrensch M, Lee M, Miike R, Newman B, Barger G, Davis R, et al. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol.* 1997 Apr;145(7):581–93.
17. Lin D, Wang M, Chen Y, Gong J, Chen L, Shi X, et al. Trends in Intracranial Glioma Incidence and Mortality in the United States, 1975-2018. *Front Oncol.* 2021;11:748061.
18. Porter A, Lachance D, Johnson D. Socioeconomic status and glioblastoma risk: a population-based analysis. *Cancer Causes Control.* 2014 Nov 25;26.
19. Plascak JJ, Fisher JL. Area-Based Socioeconomic Position and Adult Glioma: A Hierarchical Analysis of Surveillance Epidemiology and End Results Data. *PLoS One* [Internet]. 2013 Apr 9;8(4):e60910. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060910>
20. Mescher AL. Junquiera's basic histology, 16th edition. Mc Graw Hill. 2021;563.
21. Virchow. R. Die krankhaften Geschwülste. Berlin: Verlag von August Hirschwald; 1865.
22. Bailey P, Cushing H. A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis : with a correlated study of prognosis. TA - TT -. Philadelphia, PA SE - 175 pages : illustrations, plates: Lippincott; 1926.
23. KERNOHAN JW, MABON RF. A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949 Feb;24(3):71–5.
24. Zülch KJ. Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System [Internet]. World Health Organization; 1979. (International histological

classification of tumours). Available from:
<https://books.google.com.tr/books?id=x5prAAAAMAAJ>

25. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013 Feb;19(4):764–72.
26. Horbinski C, Ligon KL, Brastianos P, Huse JT, Venere M, Chang S, et al. The medical necessity of advanced molecular testing in the diagnosis and treatment of brain tumor patients. *Neuro Oncol*. 2019;21(12):1498–508.
27. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma . *N Engl J Med*. 2005;352(10):997–1003.
28. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol*. 2020;30(4):844–56.
29. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol*. 2020 Mar;139(3):603–8.
30. Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, Kim HJ, Phillips HS, Kharbanda S, et al. Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Aug;33(7):1349–55.
31. Wefel JS, Noll KR, Rao G, Cahill DP. Neurocognitive function varies by IDH1 genetic mutation status in patients with malignant glioma prior to surgical resection. *Neuro Oncol*. 2016 Dec;18(12):1656–63.
32. Patel SH, Poisson LM, Brat DJ, Zhou Y, Cooper L, Snuderl M, et al. T2-FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2017 Oct;23(20):6078–85.
33. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJB, Jaeckle K, Junck L, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol*. 2011 Jun;12(6):583–93.
34. 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 Jun;129(6):867–73.
35. Brat DJ, Verhaak RGW, Aldape KD, Yung WKA, Salama SR, Cooper LAD, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015 Jun;372(26):2481–98.

36. Barresi V, Eccher A, Simbolo M, Cappellini R, Ricciardi GK, Calabria F, et al. Diffuse gliomas in patients aged 55 years or over: A suggestion for IDH mutation testing. *Neuropathology*. 2020 Feb;40(1):68–74.
37. von Deimling A, Ono T, Shirahata M, Louis DN. Grading of Diffuse Astrocytic Gliomas: A Review of Studies Before and After the Advent of IDH Testing. *Semin Neurol*. 2018 Feb;38(1):19–23.
38. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009 Dec;462(7274):739–44.
39. Turcan S, Rohle D, Goenka A, Walsh LA, Fang F, Yilmaz E, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature*. 2012 Feb;483(7390):479–83.
40. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*. 2000 Nov;343(19):1350–4.
41. Kannan K, Inagaki A, Silber J, Gorovets D, Zhang J, Kasthuber ER, et al. Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget*. 2012 Oct;3(10):1194–203.
42. Brandner S, von Deimling A. Diagnostic, prognostic and predictive relevance of molecular markers in gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015 Oct;41(6):694–720.
43. 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 Feb;360(8):765–73.
44. Gillet E, Alentorn A, Doukouré B, Mundwiller E, van Thuijl HF, Reijneveld JC, et al. TP53 and p53 statuses and their clinical impact in diffuse low grade gliomas. *J Neurooncol*. 2014 May;118(1):131–9.
45. Banan R, Stichel D, Bleck A, Hong B, Lehmann U, Suwala A, et al. Infratentorial IDH-mutant astrocytoma is a distinct subtype. *Acta Neuropathol*. 2020 Oct;140(4):569–81.
46. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018 Mar;555(7697):469–74.
47. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol*. 2019 Nov;21(Suppl 5):v1–100.
48. Macyszyn L, Akbari H, Pisapia JM, Da X, Attiah M, Pigrish V, et al. Imaging patterns predict patient survival and molecular subtype in glioblastoma via machine learning techniques. *Neuro Oncol*.

2016;18(3):417–25.

49. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009 May;10(5):459–66.
50. Hartmann C, Hentschel B, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, et al. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2013 Sep;19(18):5146–57.
51. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Dec;27(34):5743–50.
52. Stead LF, Verhaak RGW. Doomed from the TERT? A Two-Stage Model of Tumorigenesis in IDH-Wild-Type Glioblastoma. *Cancer Cell.* 2019 Apr;35(4):542–4.
53. Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D, Schrimpf D, Ono T, Shirahata M, et al. Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDHwt astrocytoma to glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 2018 Nov;136(5):793–803.
54. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Noushmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 2013 Oct;155(2):462–77.
55. Burger PC, Kleihues P. Cytologic composition of the untreated glioblastoma with implications for evaluation of needle biopsies. *Cancer.* 1989 May;63(10):2014–23.
56. Kim B, Tabori U, Hawkins C. An update on the CNS manifestations of brain tumor polyposis syndromes. *Acta Neuropathol.* 2020 Apr;139(4):703–15.
57. Rodriguez FJ, Scheithauer BW, Jenkins R, Burger PC, Rudzinskiy P, Vlodavsky E, et al. Gliosarcoma arising in oligodendroglial tumors (“oligosarcoma”): a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol.* 2007 Mar;31(3):351–62.
58. Pope WB, Brandal G. Conventional and advanced magnetic resonance imaging in patients with high-grade glioma. *Q J Nucl Med Mol imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med [and] Int Assoc Radiopharmacol (IAR), [and] Sect Soc of.* 2018 Sep;62(3):239–53.
59. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Br J Radiol.* 2011 Dec;84 Spec No(Spec Iss 2):S107–11.

60. Behrens TEJ, Jbabdi S. Diffusion MRI: from Quantitative Measurement to in vivo Neuroanatomy. *MR Diffus Tractography*. 2013 Nov 1;333–51.
61. Ellingson BM, Malkin MG, Rand SD, Connelly JM, Quinsey C, LaViolette PS, et al. Validation of functional diffusion maps (fDMs) as a biomarker for human glioma cellularity. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Mar;31(3):538–48.
62. Karaali K. Manyetik Rezonans Goruntuleme ve MR Anjiyografi Teknikleri. *Türk Radyoloji Semin*. 2021 Sep 13;227–41.
63. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*. 1996 Jun;111(3):209–19.
64. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci*. 2008;34(1):51–61.
65. Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Wang R, Benner T, Sorensen AG, et al. PREOPERATIVE AND INTRAOPERATIVE DIFFUSION TENSOR IMAGING-BASED FIBER TRACKING IN GLIOMA SURGERY. *Neurosurgery* [Internet]. 2007;61(1). Available from: https://journals.lww.com/neurosurgery/fulltext/2007/07001/preoperative_and_intraoperative_diffusion_tensor.9.aspx
66. Mohsen LA, Shi V, Jena R, Gillard JH, Price SJ. Diffusion tensor invasive phenotypes can predict progression-free survival in glioblastomas. *Br J Neurosurg* [Internet]. 2013 Aug 1;27(4):436–41. Available from: <https://doi.org/10.3109/02688697.2013.771136>
67. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7–8):435–55.
68. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2007 Jul;4(3):316–29.
69. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Jan;200(1):24–34.
70. 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.
71. Geer CP, Simonds J, Anvery A, Chen MY, Burdette JH, Zapadka ME, et al. Does MR perfusion imaging impact management decisions for patients with brain tumors? A prospective study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Mar;33(3):556–62.
72. 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 Apr;223(1):11–29.
73. Griffith B, Jain R. Perfusion imaging in neuro-oncology: basic techniques and clinical applications. *Radiol Clin North Am*. 2015 May;53(3):497–511.
 74. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Hirai T, Okuda T, et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Dec;171(6):1479–86.
 75. Law M, Young RJ, Babb JS, Peccerelli N, Chheang S, Gruber ML, et al. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology*. 2008 May;247(2):490–8.
 76. Sourbron SP, Buckley DL. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR Biomed*. 2013 Aug;26(8):1004–27.
 77. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp M V., et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusible tracer: Standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging*. 1999;10(3):223–32.
 78. Guo Y, Lebel RM, Zhu Y, Lingala SG, Shiroishi MS, Law M, et al. High-resolution whole-brain DCE-MRI using constrained reconstruction: Prospective clinical evaluation in brain tumor patients. *Med Phys*. 2016 May;43(5):2013.
 79. Bertholdo D, Watcharakorn A, Castillo M. Brain proton magnetic resonance spectroscopy: introduction and overview. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013 Aug;23(3):359–80.
 80. Gujar SK, Maheshwari S, Björkman-Burtscher I, Sundgren PC. Magnetic resonance spectroscopy. *J neuro-ophthalmology Off J North Am Neuro-Ophthalmology Soc*. 2005 Sep;25(3):217–26.
 81. Caivano R, Lotumolo A, Rabasco P, Zandolino A, D’Antuono F, Villonio A, et al. 3 Tesla magnetic resonance spectroscopy: cerebral gliomas vs. metastatic brain tumors. Our experience and review of the literature. *Int J Neurosci*. 2013 Aug;123(8):537–43.
 82. Majós C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Pérez-Martín J, Acebes JJ, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization. *Eur Radiol*. 2003 Mar;13(3):582–91.
 83. Pope WB, Prins RM, Albert Thomas M, Nagarajan R, Yen KE, Bittinger MA, et al. Non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate and other metabolites in IDH1 mutant glioma patients using magnetic resonance spectroscopy. *J Neurooncol*. 2012 Mar;107(1):197–205.
 84. Choi C, Raisanen JM, Ganji SK, Zhang S, McNeil SS, An Z, et al.

Prospective Longitudinal Analysis of 2-Hydroxyglutarate Magnetic Resonance Spectroscopy Identifies Broad Clinical Utility for the Management of Patients With IDH-Mutant Glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Nov;34(33):4030–9.

85. Karaalioglu B, Aralasmak A. Manyetik Duyarliliga Dayali Goruntuleme Teknikleri. *Türk Radyoloji Semin*. 2020;8(2):230–42.
86. Brat DJ, Aldape K, Bridge JA, Canoll P, Colman H, Hameed MR, et al. Molecular Biomarker Testing for the Diagnosis of Diffuse Gliomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 May;146(5):547–74.
87. Sporikova Z, Slavkovsky R, Tuckova L, Kalita O, Megova Houdova M, Ehrmann J, et al. IDH1/2 Mutations in Patients With Diffuse Gliomas: A Single Centre Retrospective Massively Parallel Sequencing Analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. 2022 Mar;30(3):178–83.
88. DeWitt JC, Jordan JT, Frosch MP, Samore WR, Iafrate AJ, Louis DN, et al. Cost-effectiveness of IDH testing in diffuse gliomas according to the 2016 WHO classification of tumors of the central nervous system recommendations. *Neuro Oncol*. 2017 Nov;19(12):1640–50.
89. Szopa W, Burley TA, Kramer-Marek G, Kaspera W. Diagnostic and Therapeutic Biomarkers in Glioblastoma: Current Status and Future Perspectives. *Biomed Res Int [Internet]*. 2017;2017(1):8013575. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1155/2017/8013575>
90. Liu DD, Gao D, Womack-Gambrel NL, Eastman AE, Ohene-Gambill BF, Weissman IL. Modeling glioma intratumoral heterogeneity with primary human neural stem and progenitor cells. *Stem Cell Reports [Internet]*. 2025;20(9):102597. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213671125002012>
91. Sahu A, Patnam NG, Goda JS, Epari S, Sahay A, Mathew R, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Correlates of Isocitrate Dehydrogenase Mutation in WHO high-Grade Astrocytomas. *J Pers Med [Internet]*. 2023;13(1). Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/13/1/72>
92. Orasanu CI, Aschie M, Deacu M, Bosoteanu M, Vamesu S, Enciu M, et al. Comparative Clinical-Imaging and Histogenetic Analysis Between Astrocytoma IDH-Mutant Grade 4 and Glioblastoma IDH-Wildtype—Is There Really a Worse One? *Diagnostics*. 2025;15(4).
93. Halefoglu AM, Camurcuoglu E, Tanik C, Kizilkaya O, Yilmaz A. Predictive role of magnetic resonance imaging in the distinction of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant grade 4 astrocytomas versus glioblastomas. *Acta radiol [Internet]*. 2023;64(6):2074–86. Available from: <https://doi.org/10.1177/02841851231165282>
94. 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 Jun;131(6):803–20.

95. Nakamura M, Konishi N, Tsunoda S, Hiasa Y, Tsuzuki T, Inui T, et al. Retinoblastoma protein expression and MIB-1 correlate with survival of patients with malignant astrocytoma. *Cancer.* 1997 Jul;80(2):242–9.
96. Skjulsvik AJ, Mørk JN, Torp MO, Torp SH. Ki-67/MIB-1 immunostaining in a cohort of human gliomas. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(12):8905–10.
97. Dahlrot RH, Bangsø JA, Petersen JK, Rosager AM, Sørensen MD, Reifengerger G, et al. Prognostic role of Ki-67 in glioblastomas excluding contribution from non-neoplastic cells. *Sci Rep [Internet].* 2021;11(1):17918. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95958-9>
98. Yamashita K, Hiwatashi A, Togao O, Kikuchi K, Hatae R, Yoshimoto K, et al. MR Imaging-Based Analysis of Glioblastoma Multiforme: Estimation of IDH1 Mutation Status. *Am J Neuroradiol [Internet].* 2016;37(1):58–65. Available from: <https://www.ajnr.org/content/37/1/58>
99. Xing Z, Yang X, She D, Lin Y, Zhang Y, Cao D. Noninvasive assessment of IDH mutational status in World Health Organization grade II and III astrocytomas using DWI and DSC-PWI combined with conventional MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2017;38(6):1134–44.
100. Xing Z, Zhang H, She D, Lin Y, Zhou X, Zeng Z, et al. IDH genotypes differentiation in glioblastomas using DWI and DSC-PWI in the enhancing and peri-enhancing region. *Acta radiol [Internet].* 2019;60(12):1663–72. Available from: <https://doi.org/10.1177/0284185119842288>
101. Leu K, Ott GA, Lai A, Nghiemphu PL, Pope WB, Yong WH, et al. Perfusion and diffusion MRI signatures in histologic and genetic subtypes of WHO grade II–III diffuse gliomas. *J Neurooncol [Internet].* 2017;134(1):177–88. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2506-9>
102. Lee S, Choi SH, Ryoo I, Yoon TJ, Kim TM, Lee SH, et al. Evaluation of the microenvironmental heterogeneity in high-grade gliomas with IDH1/2 gene mutation using histogram analysis of diffusion-weighted imaging and dynamic-susceptibility contrast perfusion imaging. *J Neurooncol [Internet].* 2015;121(1):141–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1614-z>
103. Yaltırık Bilgin E, Ünal Ö. Differentiation of glioblastoma, brain metastases and central nervous system lymphomas using amount of vasogenic edema and diffusion MR imaging of tumor core and peritumoral zone- Searching for a practical approach. *J Surg Med.* 2023;7(7):416–20.
104. Lasocki A, Tsui A, Gaillard F, Tacey M, Drummond K, Stuckey S. Reliability of noncontrast-enhancing tumor as a biomarker of IDH1 mutation status in glioblastoma. *J Clin Neurosci [Internet].* 2017;39:170–5.

Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967586816310724>

105. Cindil E, Sendur HN, Cerit MN, Erdogan N, Celebi F, Dag N, et al. Prediction of IDH Mutation Status in High-grade Gliomas Using DWI and High T1-weight DSC-MRI. *Acad Radiol* [Internet]. 2022;29:S52–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1076633221000647>
106. Lazovic J, Soto H, Piccioni D, Lou JR, Li S, Mirsadraei L, et al. Detection of 2-hydroxyglutaric acid in vivo by proton magnetic resonance spectroscopy in U87 glioma cells overexpressing isocitrate dehydrogenase-1 mutation. *Neuro Oncol*. 2012 Dec;14(12):1465–72.
107. Pons-Escoda A, Naval-Baudin P, Viveros M, Flores-Casaperalta S, Martinez-Zalacaín I, Plans G, et al. DSC-PWI presurgical differentiation of grade 4 astrocytoma and glioblastoma in young adults: rCBV percentile analysis across enhancing and non-enhancing regions. *Neuroradiology*. 2024;66(8):1267–77.
108. Broen MPG, Smits M, Wijnenga MMJ, Dubbink HJ, Anten MHME, Schijns OEMG, 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* [Internet]. 2018;20(10):1393–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy048>
109. Lasocki A, Gaillard F, Gorelik A, Gonzales M. MRI Features Can Predict 1p/19q Status in Intracranial Gliomas. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2018;39(4):687–92. Available from: <https://www.ajnr.org/content/39/4/687>
110. Pinto C, Noronha C, Taipa R, Ramos C. T2-FLAIR mismatch sign: a roadmap of pearls and pitfalls. *Br J Radiol*. 2022 Jan;95(1129):20210825.
111. Foltyn M, Nieto Taborda KN, Neuberger U, Brugnara G, Reinhardt A, Stichel D, et al. T2/FLAIR-mismatch sign for noninvasive detection of IDH-mutant 1p/19q non-codeleted gliomas: validity and pathophysiology. *Neuro-Oncology Adv* [Internet]. 2020;2(1):vdaa004. Available from: <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdaa004>
112. Lee MD, Patel SH, Mohan S, Akbari H, Bakas S, Nasrallah MP, et al. Association of partial T2-FLAIR mismatch sign and isocitrate dehydrogenase mutation in WHO grade 4 gliomas: results from the ReSPOND consortium. *Neuroradiology* [Internet]. 2023;65(9):1343–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00234-023-03196-9>
113. Thompson EM, Keir ST, Venkatraman T, Lascola C, Yeom KW, Nixon AB, et al. The role of angiogenesis in Group 3 medulloblastoma pathogenesis and survival. *Neuro Oncol* [Internet]. 2017;19(9):1217–27. Available from: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox033>
114. Kong LW, Chen J, Zhao H, Yao K, Fang SY, Wang Z, et al. Intratumoral Susceptibility Signals Reflect Biomarker Status in Gliomas. *Sci Rep*

[Internet]. 2019;9(1):17080. Available from:
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-53629-w>

115. Cindil E, Sendur HN, Cerit MN, Erdogan N, Celebi F, Dag N, et al. Prediction of IDH Mutation Status in High-grade Gliomas Using DWI and High T1-weight DSC-MRI. *Acad Radiol* [Internet]. 2022;29(6):S52–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2021.02.002>
116. Lasocki A, Anjari M, Örs Kokurcan S, Thust SC. Conventional MRI features of adult diffuse glioma molecular subtypes: a systematic review. *Neuroradiology* [Internet]. 2021;63(3):353–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02532-7>

