

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

**YENİ İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER VE DEĞİŞEN 2016 WHO
HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI IŞIĞINDA YÜKSEK DERECELİ GLİAL
TÜMÖRLERİN KLİNİK PROGNOZUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Duygu DÖLEN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Altay SENCER

İSTANBUL, 2019

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

**YENİ İMMUNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER VE DEĞİŞEN 2016 WHO
HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI IŞIĞINDA YÜKSEK DERECELİ GLİAL
TÜMÖRLERİN KLİNİK PROGNOZUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Duygu DÖLEN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Altay SENCER

İSTANBUL, 2019

ÖNSÖZ

Tez danışmanım olarak, tez yazım sürecinde desteğini esirgemeyen, deneyim, bilgi ve alakasıyla yol gösteren, karşılaştığım sorunları sevecenliği ile aşmamı sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Altay Sencer'e teşekkürü borç bilirim.

Beyin ve Sinir Cerrahisi uzmanlık eğitimim boyunca, teorik ve pratik bilgimi arttırmam için emek harcayan, bana bir meslek kazandıran değerli hocalarım, rahmetli Prof. Dr. Ömer Faruk Ünal, Prof. Dr. Orhan Barlas, Prof. Dr. Ali Nail İzgi, Prof. Dr. Kemal Tanju Hepgül, Doç. Dr. Yavuz Aras, Doç. Dr. Aydın Aydoseli ve Doç. Dr. Pulat Akın Sabancı'ya teşekkür ederim.

Tezim boyunca, patolojik incelemeler açısından yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Bilge Bilgiç'e; radyolojik incelemeler için desteğini sunan Prof. Dr. Serra Sencer'e ; istatistiksel analizler esnasında yardımcı olan Doç. Dr. Achmet Ali'ye; ihtisasım boyunca özverili çalışmaları ile zoru başaran ve bir aile olduğum tüm asistan arkadaşlarıma; kliniğimizin işleyişinde çok önemli görevler alan tüm hemşire, sağlık personeli ve sekreterlerimize müteşekkirim. Ayrıca, tezimin yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Emircan Ortahisar, Dr. Metehan Öztürk, Öğr. Dr. Mustafa Selim Şahin ve Öğr. Dr. Eren Andıç'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitim hayatım boyunca her daim yanımda olan, hedeflerimle alakalı beni motive eden, dürüstlük ve ahlakın her şeyin başı olduğunu öğreten başta annem Füsün Dölen ve babam Uzm. Dr. Nezih Dölen olmak üzere tüm aileme saygı ve sevgiyle teşekkür ederim.

Duygu Dölen,

İstanbul, 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
RESİMLER LİSTESİ.....	VII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	VIII
ÖZET.....	XI
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Gliomların Tarihçesi.....	2
2.2 Gliomların Epidemiyolojisi.....	3
2.3 Gliomagenesis	6
2.3.1 Gliogenesis	7
2.3.2 Gliomagenesis Patofizyolojisi.....	9
2.4 Gliomların Histopatolojisi	12
2.4.1 Gliomların Histopatolojik Özellikleri.....	12
2.4.2 Gliomların Sınıflandırılması.....	15
2.5 Gliomların Klinik Bulgu ve Semptomları	19
2.6 Gliomların Tanısı	19
2.7 Gliomların Tedavisi.....	21
2.7.1 Gliomların Cerrahi Tedavisi.....	22
2.7.2 Gliomlarda Radyoterapi	25
2.7.3 Gliomlarda Kemoterapi	27
2.7.4 Tümör Tedavi Alanları	31
2.7.5 Nüks Gliomların Tedavisi	32
2.8 Gliomların Prognozu	33
2.8.1 Prognostik Belirteçler	36
2.8.2 Tümör Lokalizasyonu ve Prognoz İlişkisi.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40

3.1 Hasta Seçimi.....	40
3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	40
3.2 Hastaların Değerlendirilmesi.....	40
3.2.1 Hastaların Preoperatif ve Postoperatif Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	40
3.2.2 Yeni İmmunohistokimyasal İncelemelerin Yapılması	41
3.2.3 WHO 2016 Sınıflamasına Göre Yapılan Yeni İncelemeler Neticesinde Ortaya Çıkan Tanıların Eski Tanılar ile Kıyaslanması	42
3.2.4 Hastaların Tedaviye Yanıtlarıyla Yeni Tanıları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....	42
4. BULGULAR	43
4.1 Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	43
4.2 Hastaların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	46
4.3 Hastaların Radyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	48
4.4 Hastaların Tedavilerinin Değerlendirilmesi	56
4.5 Histopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi	60
4.6 Sağ Kalım Analizlerinin Değerlendirilmesi	66
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR	78
KAYNAKLAR.....	79
ETİK KURUL KARARI.....	100
ÖZGEÇMİŞ	103

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1 Ailevi gliomların görülebildiği sendromlar	4
Tablo 2 St Anne Mayo Sınıflaması	16
Tablo 3 RTOG ve EORTC Prognoz Sınıflamaları.....	35
Tablo 4 Hastaların tanılarına göre radyolojik özellikleri	50
Tablo 5 Lokalizasyonlarına göre tümörlerin özellikleri.....	50
Tablo 6 Patolojik tanılara göre nekroz varlığı.....	52
Tablo 7 Tümör lokalizasyonlarına göre nekroz varlığının değerlendirilmesi.....	53
Tablo 8 Kontrast tutulum paternlerine göre nekroz varlığının incelenmesi.....	54
Tablo 9 Nekroz varlığı ve IDH durumu arasındaki ilişki.....	55
Tablo 10 Dura tutulumu ve IDH durumu arasındaki ilişki	55
Tablo 11 Tanılara göre IDH durumunun değerlendirilmesi.....	62
Tablo 12 Tümör lokalizasyonlarına göre IDH durumunun değerlendirilmesi.....	63
Tablo 13 Histopatolojik tanılara göre ortalama Ki 67 yüzdeleri.....	65
Tablo 14 IDH durumuna göre Ki 67 yüzdelerinin değerlendirilmesi	66
Tablo 15 Yaşa göre sağ kalım analizleri	66
Tablo 16 Cinsiyete göre sağ kalım analizleri	67
Tablo 17 Histopatolojik tanılara göre 1 yıllık sağ kalımların değerlendirilmesi	68
Tablo 18 Tümör lokalizasyonuna göre bir yıllık sağ kalımların değerlendirilmesi	68
Tablo 19 Rezeksiyon miktarının bir yıllık sağ kalım üzerine etkisi	69
Tablo 20 IDH durumu ve bir yıllık sağ kalımların değerlendirilmesi.....	70
Tablo 21 Nüks olmayan hastalardaki IDH durumunun bir yıllık sağ kalım ile ilişkisi	71
Tablo 22 Hastaların IDH durumuna göre bir yıllık OS'leri	71
Tablo 23 Hastaların IDH durumlarına göre bir yıllık PFS'leri	72

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Gliomların WHO 2016 Sınıflaması'na göre yeni sınıflandırılması.....	18
Şekil 2 Hastaların 2007 WHO Sınıflamasına göre tanılarının dağılımı.....	44
Şekil 3 Hastaların önceki patolojik tanılarına göre ortalama yaş dağılımı	45
Şekil 4 Hastaların önceki patolojik tanılarına göre cinsiyet dağılımları	46
Şekil 5 Hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı.....	47
Şekil 6 Hastaların rezeksiyon genişliğine göre eski patolojik tanılarının dağılımı.....	57
Şekil 7 Hastaların histopatolojik tanılarına göre rezeksiyon miktarlarının dağılımı	58
Şekil 8 Histopatolojik tanılarına göre radyoterapi ve kemoterapi sayıları.....	59

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1 Anaplastik astrositomda artmış mitoz ve nükleer atipi.....	12
Resim 2 Glioblastom multiformede nekroz çevresinde psödopalizadik hücreler ve mikrovasküler proliferasyon	13
Resim 3 Anaplastik oligodendrogliomda haşlanmış yumurta görünümü	14
Resim 4 Anaplastik oligodendrogliomda nükleer atipi ve kalsifikasyon.....	15
Resim 5 Sol putaminal yerleşimli kitle lezyonu olan hastaya preoperatif dönemde yapılan Fonksiyonel MR.....	24
Resim 6 IDH boyası ile negatif boyanan bir GBM vakası.....	60
Resim 7 IDH boyası ile hem nükleer hem sitoplazmik olarak pozitif boyanan bir yüksek evreli gliom vakası	61
Resim 8 Ki 67 boyamaları. Solda Ki 67 oranı %5; sağda ise Ki 67 oranı %40 olan iki tümör görülmektedir.	64

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

GBM:	Glioblastoma multiforme
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
NF-1:	Nörofibromin 1
TSC1:	Tübero skleroz kompleks 1
TSC2:	Tübero skleroz kompleks 2
MLH1:	MutL homolog 1 geni
MSH2:	MutS protein homolog 2 geni
MSH6:	MutS protein homolog 6 geni
PMS2:	Postmiyotik segregasyon 2 geni
CDKN2A:	Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A
IDH:	İzositrat dehidrogenaz
CREBBP:	CREB bağlama protein
IARC:	Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (International Agency for Research on Cancer)
EGFR:	Epidermal growth faktör reseptörü
MDM2:	Mouse double minute 2 homolog geni
PTEN:	Fosfataz and Tensin homolog geni
SVZ:	Subventriküler zon
SOX9:	SRY ilişkili HMG Box 9 geni
NFIA:	Nükleer faktör I/A
BRN2:	Beyin spesifik homeobox/POU domain protein 2
HES1/5:	Hairy/Enhancer of Split 1 geni
NG2:	Nöron-glial antijen 2
Olig2:	Oligodendrosit transkripsiyon faktör 2
SOX 10:	SRY ilişkili HMG box 10 geni
PDGFR:	Platelet derive büyüme faktör reseptörü
GFAP:	Glial fibriller asidik protein
ALDH1L1:	Sitozolik 10 formil tetrahidrofolat
GLAST1:	Sodyum bağımlı glutamat/aspartat transporter 1
Asef1:	APC tarafından stimüle edilen guanin nükleotid exchange faktör 1

NFE2L1:	Eritroid derive nükleer faktör 2
BRAF:	Serin/treonin protein kinaz Brad
CNTF:	Silier nörotrofik faktör
STAT:	Sinyal transdüser ve transkripsiyon activator proteini
ZNTN20:	Çinko bağımlı transkripsiyon faktörü
JAK1:	Janus kinaz 1 geni
ATP:	Adenozin trifosfat
ACSS2:	Acil-CoA sentetaz kısa zincirli aile üyesi 2
NADPH:	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
HIF-1a:	Hipoksi ile indüklenen faktör 1 alfa
HIF-2a:	Hipoksi ile indüklenen faktör 2 alfa
HK2:	Hekzokinaz 2
PI3K:	Fosfoinositid 3 kinaz
AKT:	Proteinkinaz B
mTOR:	Mammalian target of rapamycin
PKM2:	Piruvat kinaz kas izoenzim M2
2-HG:	2 hidroksiglutarik asit
SHMT2:	Serin hidroksimetil transferaz 2 enzimi
NOS:	Not otherwise specified
PNET:	Primitif nöroektodermal tümör
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
MR:	Manyetik rezonans
BT:	Bilgisayarlı tomografi
T1:	Longitudinal relaksasyon ağırlıklı sekans
T2:	Transvers relaksasyon ağırlıklı sekans
MRS:	MR Spektroskopi
PWI:	Perfüzyon MR
rCBV:	Rölatif serebral kan volümü
RR:	Cevap oranı
PFS:	Progresyonsuz sağkalım süresi
5-ALA:	5-aminolevulinik asit
FLAIR:	Fluid attenuated inversion recovery
Gy:	Grey
EORTC:	European Organization for Research and Treatment of Cancer

RTOG:	Radiation Therapy Oncology Group
SRS:	Stereotaksik radyocerrahi
SFRS:	Tek fraksiyonlu radyocerrahi
FSRT:	Fraksiyone stereotaksik radyoterapi
HSRT:	Hipofraksiyone stereotaksik radyoterapi
NF-κB:	Nükleer faktor κB
PTGS2:	Prostaglandin endoperoksit sentaz 2
BCNU:	Biskloroetiknitroüre
CCNU:	Lomustin
ACNU:	Nimustin
PCV:	Prokarbazin, CCNU, vinkristin kombinasyonu
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
KBB:	Kan beyin bariyeri
TTF:	Tümör tedavi alanları
kHz:	Kilo Hertz
RPA:	Recursive partitioning analysis
KPS:	Karnofsky Performans Skoru
WHO PS:	Dünya Sağlık Örgütü Performans Skalası
MGMT:	O6 metilguanin-DNA-metiltransferaz
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DLL3:	Delta benzer kanonikal NOTCH ligand 3
DVL1:	Dishevelled segment polarity protein 1
GSK3A:	Glikojen sentaz kinaz 2 alfa
ATRX:	Alfa talasemi/mental retardasyon sendromu x-linked
TERT:	Telomeraz revers transkriptaz
MIB-1:	Ki-67 antikör
ADC:	Apparent diffusion coefficient

ÖZET

AMAÇ: Glial tümörlerin patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar sonucunda yeni moleküler belirteçler ortaya konmuş ve bu belirteçler WHO 2016 Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması'na tanı kriterleri olarak eklenmiştir. Çalışmamızda, yüksek evreli gliomlardaki IDH mutasyonu ve Ki 67 yüzdeleri incelenmiş olup yeni sınıflamaya göre tanılardaki değişiklikleri ve bu belirteçlerin sağ kalım üzerine etkisini araştırmayı planladık.

YÖNTEM: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2013- 2018 seneleri arasında yüksek evreli gliom nedeniyle ameliyat edilmiş hastaların parafin blokları üzerine yeni immunhistokimyasal çalışmalar yapıldı. Sonuçların sağ kalım süreleri üzerine etkileri araştırıldı.

BULGULAR: İncelenen toplam 135 hastanın ve 136 tümörün önceki patolojik tanılarının 117'si (%86) GBM, sekizi (%6) evre III-IV gliom, dördü (%3) anaplastik astrositom ve yedisi (%5) anaplastik oligodendrogliomdur. Bir hastanın iki ayrı kitlesinin biri GBM, diğeri anaplastik astrositomdur. Ortalama yaş 55 (7-85)tir. Hastaların 88'i (%65) erkek; 47'si (%35) kadındır. 14 hasta rekürrens nedeniyle ameliyat edilmiş olup bu hastalardan ikisinin tanısının evresinde artış olduğu görülmüştür. Hastaların en sık başvuru şikayeti motor defisittir (%56). Tüm hastalar tümör lokalizasyonuna göre incelendiğinde 53 (%39) frontal lob, 39 (%29) temporal lob, 16 (%12) parietal lob, dört (%3) oksipital lob, beş (%4) insular lob, sekiz (%6) korpus kallozum, altı (%4) talamus, bir (%0.5) serebellar hemisfer, iki (%1) intraventriküler ve bir (%0.5) septum pellucidum yerleşimli tümör olduğu görülmüştür. Tanılara göre lokalizasyonlar incelendiğinde tüm tanıların en sık olarak frontal lob yerleşimli olduğu görülmüştür. MR özellikleri değerlendirildiğinde, GBM'lerde nekroz varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.01$) Hastaların 126'sında (%93) IDH negatif, dokuzunda (%7) ise pozitif olarak sonuçlanmış, bu vesile ile daha evvel evre III-IV gliom tanısı olan altı hastanın yeni tanıları GBM, *wildtype* olarak değişmiştir. Toplam beş hastanın anaplastik gliom tanıları olmasına rağmen IDH *wildtype* tümörleri olduğu görülmüştür. IDH mutasyonunun, rezeksiyon miktarının ve genç yaştan sağ kalım üzerine belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir.

SONUÇ: Yüksek evreli gliomlar, IDH mutasyonunun tanı kriterleri arasına alınmasıyla IDH mutant ve wildtype tümörler olarak ikiye ayrılmış ve bu iki grup arasında sağ kalım analizlerinde belirgin farklılık saptanmıştır. Ayrıca IDH mutasyonunun tümörlerin nöroradyolojik özellikleri üzerine klinik olarak anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Rezeksiyon miktarının hastaların sağ kalımı üzerine belirgin etkisi mevcuttur. Hasta tanılarının moleküler belirteçler kullanılarak detaylandırılması adjuvant tedavilerin daha özgün planlanmasına yarayacak ve sağ kalımları arttıracaktır.



ABSTRACT

INTRODUCTION: During studies over pathophysiology of gliomas, these tumors are found to have several diagnostic markers, which are included in the WHO Classification in 2016. In our study, we aimed to study IDH mutation and Ki 67 index and therefore investigate whether these markers effected the initial diagnosis and survival rates.

METHOD: High grade glioma patients, who were operated in our department between 2013 and 2018, were retrospectively reviewed. New immunohistochemistry staining studies were conducted and survival analyses were done.

RESULTS: Out of 135 patients and 136 tumor, among previous diagnosis, there were 117 (%86) GBMs, eight (%6) grade III-IV gliomas, four (%3) anaplastic astrocytomas and seven (%5) anaplastic oligodendrogliomas. One patient had both GBM and anaplastic astrocytoma as two distinct lesions. Mean age was 55 (7-85). 88 (%65) were male and 47 (%35) were female. 14 patients were reoperated due to recurrence, out of these patients two patients' diagnosis upgraded. Most common complaint was motor deficit (%56). Statistics about tumor location showed that there were 53 (%39) frontal, 39 (%29) temporal, 16 (%12) parietal, four (%3) occipital, five (%4) insular, eight (%6) corpus callosum, six (%4) thalamus, one (%0.5) cerebellar, two (%1) intraventricular and one (%0.5) septum pellucidum tumor. MR features showed that necrosis is statistically related to GBM. ($p < 0.01$) 126 patients (%93.3) were IDH wildtype and 9 (%6.7) were mutant. This information changed the diagnosis of six patients to GBM, *IDH wildtype*, who were previously diagnosed as grade III-IV glioma. Five patients, even though they were initially diagnosed with anaplastic astrocytoma and anaplastic oligodendroglioma, are found to be IDH wildtype. IDH mutation, extent of resection and age are found to be effective on survival.

CONCLUSION: High grade gliomas were classified as IDH mutant and IDH wildtype tumors following new classification. These groups showed difference in survival rates. Also IDH mutation was found to be related to several radiologic features of tumors. Extent of

resection had profound effect on survival. Detailing the diagnosis with molecular features will help clinicians to plan specific adjuvant therapies, which leads survival rates to increase.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gliomlar, Merkezi Sinir Sistemi'nin en sık primer habis tümörleridir. Erişkinlerde yıllık insidans 29/100.00 'dir. Tüm gliomların %75'ini astrositer kökenli tümörler oluşturmakta ve bunlar içinde en sık glioblastoma multiforme (GBM) karşımıza çıkmaktadır. (1)

Nöroepitelyal orijini olan ve glial hücrelerden kaynaklanan bu tümörler Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması'na göre dört evreden oluşmaktadır. Bu sınıflamaya göre evre I ve II gliomlar düşük evreli; evre III ve IV gliomlar ise yüksek evrelidir. Yüksek evreli gliomlar içerisinde, anaplastik astrostiom, anaplastik oligodendrogliom, anaplastik oligoastrostom ve GBM yer almaktadır. (2)

2006 senesinde yürürlüğe girmiş olan WHO Sınıflaması, tümörleri histopatolojik kriterler üzerinden değerlendirmekteydi. Ancak, gliomagenез üzerine yapılan çalışmalarda, farklı gliomların farklı moleküler yolaklar kullanarak oluştuğu gösterilmiştir. Benzer moleküler yolaklar üzerinden evrilen tümörlerin, morfolojik olarak benzer olanlara kıyasla daha yakın davranış paternleri sergiledikleri anlaşılmıştır. Bu nedenle, 2016 senesinde revize edilen sınıflamada morfolojik özelliklerin yanında moleküler özellikler de sınıflama kriterleri arasına alınmıştır. (3)

Tümörler arasındaki moleküler ve histolojik farklılıklar, tümörlerin farklı davranış paternleri, farklı prognoz özellikleri ve hatta farklı yerleşim yerleri göstermelerine neden olmaktadır. (4–6) Gliomların moleküler genetiği üzerine yapılacak olan çalışmalar; sadece patofizyolojik süreçlerin aydınlatılmasında değil, aynı zamanda hastaya özgü tedavilerin geliştirilmesinde de rol oyanacaktır.

Çalışmamızda, retrospektif olarak kendi yüksek evreli gliom hastalarımızdaki mutasyonları ortaya koyarak yeni sınıflamaya göre tanılarını güncellemeyi amaçladık. Yeni tanılar ve belirlenmiş mutasyonlar ışığında epidemiolojik ve radyolojik özellikler, tedavi yanıtları, sağ kalım süreleri, prognoz ve tümör lokalizasyonu arasında bir ilişki kurmaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Gliomların Tarihçesi

Tıp tarihi incelendiğinde, gliomların ilk olarak 19. yüzyıl başlarında yalnızca makroskopik çalışmalar neticesinde tanımlandığı ve “medüller sarkom”, “ensefaloid” ve “fungus medullare” gibi çeşitli isimlerle anıldığı görülmektedir. (7) Bu dönem “makroskopik dönem” olarak tanımlanmaktadır. Metastatik olmayan primer merkezi sinir sistemi tümörlerine ait ilk kayıtlar, 1800’lü yılların başlangıcında Berns ve Abernety tarafından yapılan otopsi raporlarında tutulmuştur. (8)

Gliomların tanımlandığı, moleküler dönemden önceki süreçler iki döneme ayrılmaktadır; klasik dönem (1860-1920) ve histolojik dönem (1920-1940). (9) Klasik dönem, 1863 senesinde Virchow’un hem “gliom” adını ilk defa kullanması hem de tarihsel süreçte makroskopik ve mikroskopik kombine çalışmaları ilk defa uygulamasıyla başlamıştır. 1858 senesinde verdiği bir derste Virchow, beyin hücrelerini birbirine bağlaması nedeniyle Yunanca “yapıştırıcı” anlamına gelen “glia (nörosement)” kelimesini kullanmış, bu hücrelere ait tümöral oluşumlara da “gliom” adını vermiştir. Bu süreçte yapılmış olan çalışmalar neticesinde gliomlar kabaca normal beyin parankiminden net ayırt edilemeyen, daha ziyade fizyolojik dokunun hipertrofik bir hali şeklinde tanımlanmıştır. 1893 senesinde Lenosec tarafından astrositler, 1919 senesinde ise Hortega tarafından oligodendrositler tanımlanmıştır. (10,11) 1895 senesinde Stroebe ilk defa yapılan detaylı mikroskopik çalışmaları sonucunda, gliomların histopatolojik özellikleri üzerine ilk kesin bilgileri literatüre sunmuştur. (12)

1926 senesinde Bailey ve Cushing, GBM’nin ilk histopatolojik tanımlamasını yapmış ve bu tümörü spongioblastoma multiforme olarak isimlendirmiştir. (13) Bu tanımlama, histolojik dönemin başlangıcını oluşturmaktadır. Aynı yıllarda Dandy, iki komatöz hastaya hemisferektomi yapmış ve GBM’nin ne kadar invaziv bir tümör olduğuna yönelik ilk kanıtı tıp literatürüne sunmuştur. (14) 1940 senesine gelindiğinde ise Scherer, de novo gelişen primer ve öncü bir düşük evreli gliomdan transforme olan sekonder GBM ayrımını yapmıştır. (7,15) Primer ve sekonder GBM’lerin klinik seyrinin farklı olduğunun anlaşılmasıyla bu tümörlerin farklı yollar üzerinden oluştuğu düşünülmüş ve moleküler çalışmaların temeli

atılmıştır. Scherer, aynı zamanda neovaskülarizasyon ve psödopalisadik nekroz üzerine de çalışmış ve psödopalisadik nekrozun GBM için patognomonik olduğu sonucuna varmıştır.

20. yüzyılın ikinci yarısı her ne kadar gliom araştırmaları için durgun bir dönem olsa da immunhistokimyasal belirteçler gliom tanısında yer almaya başlamıştır. (16)

2.2 Gliomların Epidemiyolojisi

Merkezi sinir sistemi tümörleri, Kuzey Amerika verilerine göre yeni tanı almış kanser vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır.(17) Gliomlar, merkezi sinir sisteminin destek hücreleri olan glial hücrelerden köken alan çok çeşitli evrede karşımıza çıkabilen nöroepitelyal tümörlerdir ve primer merkezi sinir sistemi tümörlerinin %24'ünü oluşturmaktadırlar. (18) GBM ise en sık görülen primer merkezi sinir sistemi tümörüdür. Tüm gliomların %52'inden fazlasını oluşturmakta ve yıllık olarak 3/100.000 yeni vaka tanı almaktadır. (1) Evre III gliomlar, nadir tümörler olup anaplastik astrositomlar, anaplastik oligodendrogliomlar ve anaplastik oligoastrositomlardan oluşmaktadır. Bu tümörler primer beyin tümörlerinin yalnızca %3.1'ini oluşturmakla beraber habis progresyon göstermeleri nedeniyle kötü prognozlu lezyonlardır. (19)

Primer GBM vakaları en sık altmışlı yaşlarda ; sekonder GBM vakaları ise 40-50'li yaşlarda karşımıza çıkmaktadır. Primer GBM'ler en sık erkeklerde görülmektedirken sekonder GBM'lerde durum tam tersidir. (20) Pediatrik popülasyonda nadir görülmekle beraber tüm çocukluk çağı tümörlerinin %8.8'ini oluşturduğu bilinmektedir. (21) İki yıllık sağ kalım oranları, cerrahi ve yardımcı tedavilerdeki gelişmelerle beraber, %3-5'ten %13-26'ya çıkmıştır. Erkekler ve kadınlar arasında sağ kalım açısından anlamlı bir fark yoktur. Ancak daha genç yaşlarda sağ kalım oranlarının daha iyi olduğu bilinmektedir. (15-45 yaş için %13; 75 yaş ve üzeri için %1) (22)

Gliomlar, büyük bir çoğunlukla sporadik olarak gelişse de %5 vakada kalıtsal sendromlarla beraber ailevi formlar da görülmüştür. (23) Ailevi gliomların görülebildiği başlıca sendromlar nörofibromatozis tip 1, tuberoz skleroz, Li Fraumeni sendromu, Lynch sendromu, Ailevi atipik multipl melanoma sendromu, Ollier hastalığı, Maffucci sendromu ve Rubinstein Taybi sendromu olarak sayılabilir. (24) (Tablo 1)

Hastalık Adı	İnsidans	İlgili Gen	İlgili Gliom
Nörofibromatozis tip 1	1/2500-5000	NF1	Astrositom,optik sinir gliomu
Tuberoz sklerozis	1/6000-12000	TSC2 , TSC1	Dev hücreli astrositom
Li Fraumeni Sendromu	1/5000	P53	GBM
Lynch Sendromu	1/370	DNA mismatch tamir genleri (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	GBM
Ailevi Atipik Multipl Melanoma Sendromu	3690-7390 vaka/yıl	P16/CDKN2A	Gliom
Enkondromatozlar (Ollier hastalığı, Maffucci sendromu)	1/100000 (Ollier) Maffucci daha nadir	IDH1/IDH2	Gliom
Rubinstein-Taybi Sendromu	1/100000-125000	CREBBP	Oligodendrogliom

Tablo 1 Ailevi gliomların görülebildiği sendromlar (18)

(NF1: Nörofibromin 1; TSC1: Tübero z skleroz kompleks 1; TSC2: Tübero z skleroz kompleks 2; MLH1: MutL homolog 1 geni; MSH2: MutS protein homolog 2 geni; MSH6: MutS homolog 6 geni; PMS2: Postmiyotik segregasyon 2 geni; CDKN2A: Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2 alfa; IDH: izositrat dehidrojenaz; CREBBP: CREBB bağlama proteini; DNA: deoksiribonükleik asit)

Gliomlar için birçok olası risk faktörü irdelenmiş olup çoğunlukla kanıtlanmış bir ilişki bulunamamıştır. Gliom oluşumunda etkili olduğu kanıtlanan nadir risk faktörlerinden biri ionize radyasyondur. (25) Neglia ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, ayrı bir tümör nedeniyle kranyal ışınlama yapılmış olan çocuklarda sekonder beyin tümörü gelişme riskinin 7 kat arttığı gösterilmiştir. En yüksek risk grubunun 5 yaşından önce kranyal

radoterapi alan hastalar olduğu ve sekonder beyin tümörü gelişen hastaların prognozlarının oldukça düşük olduğu belirtilmiştir. (26)

Pediyatrik popülasyonda sekonder tumor gelişme riskinin radyasyon dozu ile doğru orantılı olduğuna dair çalışmalar olsa da diagnostik amaçla yapılan görüntülemelerin de tümör gelişim riskini arttırdığı yönünde çalışmalar vardır. (27) Bu hususta çalışmalar devam etmekte olup en detaylı çalışma Avrupa bünyesinde çok sayıda merkezin katıldığı EPI-CT (Epidemiological study to quantify risks for pediatric Computerized Tomography and to optimize dose) çalışmasıdır. Çalışmanın kesin sonuçları henüz yayınlanmamıştır. (28)

Uluslararası Kanser Araştırma Merkezinin (International Agency for Research on Cancer – IARC) 2011 senesinde yaptığı çalışmalar neticesinde nonionize radyasyon yayan cep telefonlarının “muhtemel karsinojenik” etkisi olduğu kabul edilmiştir. (29) Bu çalışma sonrasında yapılan multisentrik INTERPHONE ve CERENAT çalışmalarında ise cep telefonu kullanımı ve glioma gelişmesi arasında doğrudan bir bağlantı bulunamasa da yoğun cep telefonu kullanımının ipsilateral ve temporal lob yerleşimli tümörlerin gelişimi için riski arttırdığı raporlanmıştır. (30)

İmmün sistemin, tümör hücrelerinin baskılanmasında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Allerjik kişilerde immün yanıtların, normal popülasyona oranla daha fazla olması akıllara allerji ve gliom gelişmesi arasında ilişki olup olmadığının araştırılmasını getirmiştir. Bu konuda yapılan bir çok çalışma olmakla beraber 2016 senesinde Wang ve arkadaşları tarafından yapılan metanalizde allerjik kişilerde immün sistem yanıtının yüksekliği ile ters orantılı olacak şekilde gliom gelişme riskinin azaldığı gösterilmiştir. (31)

Diet ve gliom gelişme arasındaki ilişki sınırlı sayıda çalışmaya konu olmuş ve özellikle kırmızı et tüketimi ve potansiyel karsinojenler olan nitrit ve nitrat içeren besinlerin tüketimi ile gliom oluşumu arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmalar, dizaynları açısından güvenilir olmamakla beraber kişinin tükettiği gıdalar ve gliom gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. (32)

Potansiyel karsinojenlere maruziyet ve alkol kullanımı ile gliom oluşma riski arasındaki ilişki değerlendirilmiş ancak anlamlı bir ilişki bulunamıştır. (33,34)

Li ve Shao tarafından yürütülmüş olan iki metaanalizde sigara kullanımı ve gliom gelişimi arasında ilişki bulunamamış olsa da 2016 senesinde Hou ve arkadaşları tarafından yapılan vaka kontrol çalışmasında sigara kullanımının gliom nedeniyle olan ölümleri %11 oranında arttırdığı gösterilmiştir. (35–37)

Üreme ile ilgili faktörler ve ekzojen hormon kullanımının meningiom oluşum riskini arttırdığı bilinse de, gliomlar için böyle bir ilişki kurulamamıştır. Hatch ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, gliom oluşma riskinin geç menarş ve menopoza ile birlikte arttığı; oral kontraseptif gibi ekzojen hormon replasmanı ile ise azaldığı belirtilmiştir. (38,39)

Gelişen teknoloji ile birlikte genom profillemeye teknikleri ilerlemiş ve gliom hastalarının genetik analizlerinin yapılabilmesine yol açmıştır. 2015 senesinde Kinnersley ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma sonucunda, gliom vakalarının %25'inde tanımlanabilir bir genetik mutasyon olduğu anlaşılmıştır. (40) 10p heterojenite kaybı, epidermal growth faktör reseptörü (EGFR) ve fare double minute 2 homolog geni 2 (MDM2) amplifikasyonu ve fosfataz ve tensin homolog geni (PTEN) mutasyonlarının primer GBM'lerde, TP53 mutasyonu, 19q ve 22q heterojenite kayıplarının ise sekonder GBM'lerde daha sık olduğu bilinmektedir. (20)

2.3 Gliomagenesis

Nöral kök hücreler, lateral ventrikül duvarında yerleşim gösteren subventriküler zon (SVZ) ve hipokampusun dentat girusunda bulunan subgranuler zonda bulunur. (41) Nöral kök hücreler, nöronal veya glial yönde ilerleyebilen progenitor hücrelerin oluşumunu sağlar. (42) Hem nöral kök hücreler hem de progenitor hücreler nestin ekspresyonu göstermektedir. Ancak nörogenesis embrio 11 günlükken; gliogenesis ise embrio 12.5 günlükken başlamaktadır. Zamanlamadaki bu farklılık, nöral progenitor hücreler ve glial progenitor hücrelerin farklı orijinlerden oluştuklarını düşündürmüştür, bir çok çalışmayla da durumun böyle olduğu kanıtlanmıştır. (43)

TCGA ve REMBRANDT çalışmaları, gliomagenesis üzerine bir çok farklı yollar tanımlamıştır. (44,45) Fareler üzerinde çalışılan gliom modellerinde, olgun astrotilerden gliom gelişimi yapılamamış ancak nöral kök hücreler, progenitor hücreler ve oligodendrosit prekürsör hücrelerde yaratılan mutasyonların gliom gelişimiyle sonuçlandığı gösterilmiştir. (46)

2.3.1 Gliogenezis

Gliomagenезisin başlayabilmesi için zaruri olan ilk basamak “gliojenik switch”tir. Gliojenik switch; gliogenesisin indüklenmesi için nörogenezin inhibisyonu, glial progenitör hücre havuzunun doldurulmasını ve progenitör hücrelerin belirli bir sayının üzerinde glial hücre üretmesini kapsamaktadır.

Gliojenik switch esnasındaki SRY ilişkili HMG Box 9 geni (SOX9) ve nükleer faktör I/A (NFIA) indüksiyonu gibi moleküler değişiklikler gliogenezin başlamasını sağlamaktadır. Embrio 10 günlükken SOX9 geni progenitör hücrelerde indüklenmekte ve gliogenezin başlamasıyla SOX9 delesyonu gerçekleşmektedir. (47) Glasgow ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, SOX9 ve beyin spesifik homeobox/POU domain protein 2 (BRN2) proteinlerinin NFIA’yı indükte ettiği ve glial diferansiasyona neden olduğu gösterilmiştir. (48) İnsan ve fare gliom hücrelerinde yapılan çalışmalar, NFIA’nın gliomagenезde p21’in direk transkripsiyonel baskılanmasını yaparak görev aldığını göstermiştir. (49)

Glial hücre gelişimindeki önemli yollardan birisi de NOTCH yolağıdır. NOTCH efektörlerinin ve “hairy/enhancer of split 1/5” (HES1/5) transkripsiyon faktörlerinin delesyonu erken nöronal diferansiasyona; NOTCH efektörlerinin artışı ise glia üretiminde artışa neden olmaktadır. (50) Bu bilgi, NOTCH aktivitesinin gliojenik switch için glial progenitör hücre havuzunu doldurmak olduğunu düşündürmüştür. Gliomagenез üzerine yapılan çalışmalarda NOTCH sinyal yolağının inhibisyonunun tümör oluşumunu inhibe ettiği ortaya konmuştur. (51)

Embriyonel hayatın 13. gününde oligodendrosit prekürsör hücreleri, önce migratuar premyelinizan oligodendrositlere daha sonra ise matür oligodendrositlere dönüşmeye başlar. Ancak, nöronal progenitör hücreler ve astrosit prekürsör hücrelerinin aksine tüm oligodendrosit prekürsör hücreleri diferansiasyona uğramaz ve proliferatif, migratuar ve diferansiyatif özelliklerini koruyarak beklemede kalırlar. (52) Bu hücreler, nöron-glial antijen 2 (NG2) ekspresyonu göstermekte ve NG2 hücreleri olarak anılmaktadır. Bu hücrelerin hem myelin üretmek hem de prenatal dönemde astrosit oluşumuna katkıda bulunmak gibi görevleri vardır. (53)

Oligodendrosit oluşumunda yer alan moleküllerden biri oligodendrosit transkripsiyon faktör 2 (Olig2)’dir. Olig2 ekspresyonu prekürsör hücrelerin diferansiasyonu ve motor nöronların üretimi için gereklidir. (54) Oligodendrosit oluşumunda görev alan bir diğer

transkripsiyon faktörü ise SRY ilişkili HMG Box 10 proteini (SOX10)'dir. SOX10, PDGFRreseptör alfa ekspresyonunun sağlanması ve myelin genlerinin ekspresyonunun indüklenmesi gibi önemli görevlere sahiptir. (55) Olig 2 ve SOX 10'nun birlikte, astrosit oluşumunu inhibe ettiği bilinmektedir. (48)

Oligodendrogliom oluşumunda rol alan sinyal yollarından bir tanesi, bir reseptör tirozin kinaz olan platelet derive büyüme faktör reseptörü alfa (PDGFR alfa)'dır. PDGFR alfanın downregulasyonunun oligodendrogliom oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. (56,57)

Oligodendrosit prekürsörlerinin, proliferatif ve migratuar özellikleri, hem oligodendrositlere hem de astrositlere diferansiye olabilmeleri göz önünde bulundurulduğunda, gliomların orijininde oligodendrosit prekürsör hücreleri olduğu iddia edilmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, yüksek evreli gliomların temel aldığı hücrelerin oligodendrosit prekürsörleri olduğu gösterilmiştir. (58,59)

Astrosit diferansiasyonunda en bilinen molekül glial fibriler asidik protein (GFAP) olmakla birlikte, bu molekül astrositlerin çok az bir kısmında eksprese olmakta ve diferansiasyonlarının son evrelerini indüklenmektedir. (60) Daha güvenilir bir astrosit markeri için yapılan çalışmalar sonucunda, sitozolik 10 formiltetrahidrofolat (ALDH1L1) tanınmıştır. (61)

Astrosit prekürsör hücrelerinin diferansiasyon süreci tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber NFIA, SOX9, sodyum bağımlı glutamat/aspartat transporter (GLAST1), APC tarafından stimule edilen guanin nükleotid exchange faktör 1 (Asef1) ve eritroid derive nükleer faktör 2 (NFE2L1) moleküllerinin bu süreçte görev aldığı gösterilmiştir. (62) Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, astrosit prekürsörlerinin proliferasyon kabiliyetlerinde serin/treonin protein kinaz Brad (BRAF) geninin rol aldığı, BRAF genindeki mutasyonların ise pilositik astrositlerle ilişkilendirildiği gösterilmiştir. (63,64) Astrosit diferansiasyonunda önemli bir rolü olan diğer molekül silier nörotrofik faktördür (CNTF). Bu faktör sinyal transduser ve transkripsiyon aktivatör (STAT) sinyal yolağı üzerinden GFAP ekspresyonuna neden olmaktadır. (65,66) Benzer şekilde, bir transkripsiyon faktörü olan ZNTN20 de NFIA ve SOX9 ile etkileşip astrositogeneizde rol almaktadır. Ancak GFAP ekspresyonu üzerine etkisinin olmaması, bu molekülün gelişimin ara basamaklarında rol aldığını göstermektedir. (67)

Astrositer seri hücreler için dikkat çekici bir diğer husus ise, bu serideki hücrelerin heterojenitesidir. Farklı beyin bölgelerinde, farklı moleküler ve fonksiyonel özellikler gösteren astrositlerin olduğu gösterilmiştir. (68)

Astrogeneziste rol alan STAT3 molekülünün, PTEN mutasyonu ile kombinasyonunun gliom oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. (69) Benzer şekilde, STAT 3 molekülünün EGFRvIII ile interaksyonu da tümör oluşumunda gösterilmiştir. (70) Bu bilgiler ışığında janus kinaz 1 (JAK1) veya aktive STAT3 moleküllerini inhibe edecek ajanlar üzerine çalışılmaktadır. Ancak, bu ajanların tedavide henüz yeri yoktur. (71)

2.3.2 Gliomagenesis Patofizyolojisi

Normal hücrelerde, glikoz glikoliz ile önce piruvata yıkılmakta; piruvat ise trisiklik asit siklusuna girerek adenozin trifosfat (ATP) oluşumu sağlanmaktadır. Merkezi sinir sisteminde, astrositler nöronlara kıyasla daha hızlı glikoliz yapmakta ve laktat üretmektedir. Bu farklılık, nöron ve astrositlerin moleküler farklılığına bağlanmaktadır. (72)

1930 senesinde Warburg tarafından tümör hücrelerinin normal hücrelerden 200 kat daha hızlı glikoliz yaptığı gösterilmiştir. Bu durum, Warbug etkisi olarak adlandırılmakta, mitokondrial disfonksiyona bağlanmakta ve habis transformasyonunun temelini oluşturmaktadır. (73) Hızlı çoğalan tümör hücrelerinde daha fazla yağ sentezi ve nükleotid sentezi yapılması bir zorunluluktur. Bu hücrelerin oksidatif strese girip apoptoza yönelmek yerine habis transformasyona uğraması Warburg etkisi ile açıklanmaktadır. (74)

Lipid sentezinde sitrat ve asetil koenzim A mutlaka olması gereken moleküllerdir. Tümör hücrelerindeki artmış glikoliz, elde edilen sitrat ve asetil koenzim A'nın lipid sentezine kaydırılmasına neden olmaktadır. Bauer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada lipid sentezinde görev alan moleküllere yönelik geliştirilen inhibitörlerin gliom oluşumunu durdurduğu gösterilmiştir. (75) Bu hususta üzerinde en çok durulan iki enzim, ATP sitrat liyaz ve asetil-coA karboksilazdır. (76) Acil-CoA sentetaz kısa zincirli aile üyesi 2 (ACSS2), asetatı asetil koenzim A'ya çevirerek lipid sentezinde görev almaktadır. Mashimo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ACSS2 molekülünün GBM hastalarında çokça eksprese edildiği gösterilmiş ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bu molekülün devre dışı bırakıldığı (knock down edildiği) deneklerde tümör gelişiminin suprese olduğu gözlenmiştir. (77)

Nükleotid sentezine ürün sağlamak üzere, glikoliz esnasında ortaya çıkan karbon pentoz fosfat yolağına sokulmalıdır. Tümör hücreleri bunun için glikoz 6 fosfatı, glikolitik yoldan pentoz fosfat yolağına aktarmalıdır. Bu yolak iki aşamada gerçekleşmektedir. Oksidatif aşamada nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oluşumu sağlanmakta, nonoksidatif aşamada ise riboz 5 fosfat oluşturulmaktadır. Nonoksidatif aşamada görev alan transketolaz enziminin artmış aktivitesi, GBM'lerde tümör büyümesi ile ilişkilendirilmiştir. (78)

Bu metabolik yolların tümör hücreleri tarafından yeniden programlanması farklı sinyal ağları vasıtasıyla olmaktadır.

Hipoksi ile indüklenen faktör 1 alfa ve 2 alfa (HIF-1a ve HIF-2a) transkripsiyon faktörleri hipoksik şartlar altında aktive olmaktadır. Bu durum ise gliokolizi ve anjiogenezi indüklemektedir. HIF-1a'nın aktiflenmesi hekzokinaz 2 (HK2) enziminin ekspresyonuna neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek evreli gliomlarda HK2 ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. HK2'nin in vitro deplesyonu, GBM'lerde daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. (79) Paradoksik olarak, HIF-1a mitokondrial sitrata karbo eklenmesini engelleyerek tümör büyümesini suprese etmektedir. Yapılan bir çalışmada, psodopalizadik hücrelerde nükleer HIF-1a ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Bu durum, HIF-1a'nın hücrelerin nekrotik alanlarda çoğalmasını engellemek için artmış olabileceği ile açıklanmıştır. (80)

Hipoksi ve artmış glikoliz neticesinde oluşan laktat, daha önce artık bir ürün olarak kabul edilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar, laktatın bulunduğu ortamda asidik bir mikroçevre oluşturduğu, bu pH değişikliğinin de tümör büyümesi, progresyonu ve metastazını indüklediğini göstermiştir. Ayrıca, laktat bulunduğu bölgede immun cevabı da bozmakta ve tümör oluşumunda görev almaktadır. (81,82)

Çoğu tümörde olduğu gibi, yüksek evreli gliomlarda da fosfoinositif 3 kinaz/protein kinaz B/mammalian target of rapamisin (PI3K/AKT/mTOR) yolağının aktivasyonu görülmüştür. Bu yolağın aktivasyonu ile tümör hücreleri, hücrel redox reaksiyonları, nükleotid metabolizması, lipid sentezi ve protein sentezi süreçlerini etkileyebilmekte ve enerji ihtiyaçlarını bu yolaklardan sağlayabilmektedir. Bu yolaktaki AKT aktivasyonu, PTEN kaybı veya EGFR, PDGFRa ve MET gibi reseptör tirozin kinazların aberan aktivasyonu nedeniyle olmaktadır. AKT aktivasyonu, HK2'nin mitokondriaya yapışmasına neden olmaktadır. Bu durumun tümör hücreleri için üç avantajı vardır. Bunlar, hekzokinaz fonksiyonu, glikoz metabolizmasının oksidatif fosforilasyonla birleştirilmesi ve sitokrom c salınımının

engellenerek apoptozisin önlenmesidir. (83) mTORC1 regülatörünün primer fonksiyonu protein ve lipid sentezini düzenlenmesidir. Birçok tümörde olduğu gibi yüksek evreli gliomlarda da bu molekülün aktivasyonu gösterilmiştir. Bu aktivasyon, NF1 kaybına veya reseptör tirozin kinaz sinyal yolağının bozulmasına bağlanmaktadır. (84)

DNA hipermetilasyonu ve histon modifikasyonu üzerinden tümör metabolizmasına etki eden iki enzim son zamanlarda dikkati çekmiştir. Bunlar IDH1 ve piruvat kinazın kas izoenzimlerinden M2 (PKM2) enzimleridir. (85)

IDH1 ve IDH2 mutasyonları, alfa ketoglutarattan 2 hidroksiglutarik asit (2-HG) oluşumuna neden olmaktadır. 2-HG ise hipermetilasyona sebep vermekte ve sekonder gliomlarda görülmektedir. (86) Watanabe ve arkadaşları tarafından, IDH mutasyonlarının hiç bir zaman TP53 mutasyonu veya 1p/19q kodelesyonundan sonra gözlenmediğini göstermiş ve IDH mutasyonlarının gliomagenезin erken evrelerinde olduğu sonucuna varmıştır. (87) IDH mutasyonu olan gliomlarda, özel bir CpG ada metilatör fenotipi olduğu gösterilmiştir. (88) IDH mutasyonuna yönelik, AGI-5198 ve AG-120 gibi ajanlar geliştirilmiş ve preklinik çalışmalardan yüz güldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır. (89,90) IDH mutasyonu göstermeyen wildtype GBM'lerde ise 3 moleküler yolağın tümör oluşumunda rol aldığı bilinmektedir. Bunlar, reseptör tirozin kinaz mutasyonu, retinoblastom gen mutasyonu ve p53 mutasyonudur.

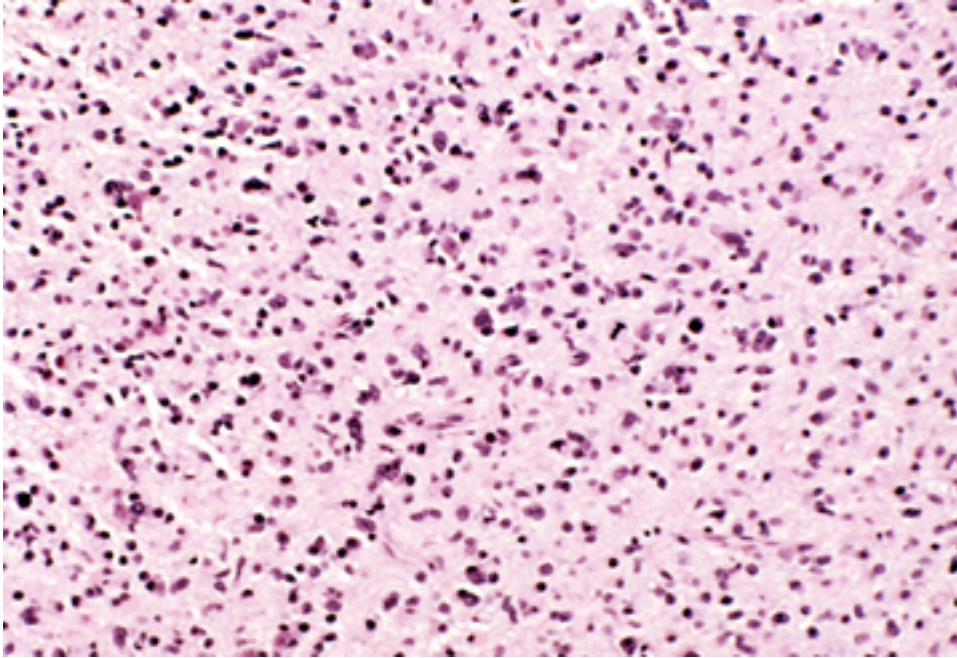
PKM2, glikolitik yolda görev alan ve fosfoenolpiruvatı piruvata yıkan enzimdir. Beyin gelişimi esnasında dominant olarak bulunan varyant PKM2, erişkin beyindeki dominant varyant ise PKM1'dir. Psödopalizadik hücrelerde bulunan mitokondrial serin hidroksimetiltransferaz (SHMT2) enzimi, PKM2 enzimi ile baskılanabilmekte ve bu durum, az vaskülarizasyonu olan gliom odaklarında tümörün yaşam olanağını arttırmaktadır. (91) Israelsen ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada PKM2'nin tümör hücrelerinin proliferasyonu için gerekli olmadığı ancak baskılanmış PKM aktivitesinin tümör büyümesi için gerekli olabileceğini göstermişlerdir. (92) GBM'lerde artmış olan EGFR aktivasyonunun da PKM2 aktivasyonunu indüklediği gösterilmiştir. (93) Diğer moleküllerin aksine, PKM2 aktivatörlerinin terapötik ajanlar olarak kullanılması için çalışmalar devam etmektedir. (94)

2.4 Gliomların Histopatolojisi

Gliomların subgruplarını, astrositom, anaplastik astrositom, GBM, oligodendrogliom, anaplastik oligodendrogliom ve oligoastrositom oluşturmaktadır. Bu bölümde, diffuz gliomların histopatolojik özellikleri ve sınıflandırılmaları anlatılacaktır.

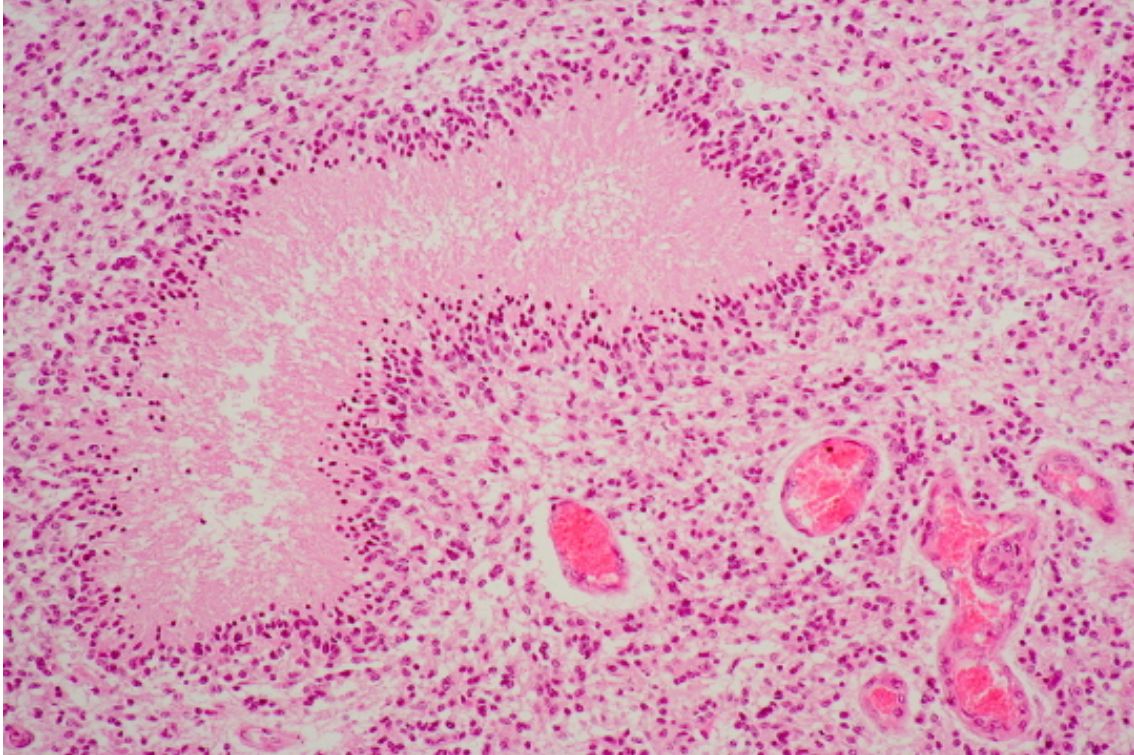
2.4.1 Gliomların Histopatolojik Özellikleri

Morfolojik olarak evre II astrositomlar, orta düzeyde selülarite ve nükleer atipi gösteren ancak, aşağıda bahsedilen yüksek evreli gliom kriterlerini içermeyen lezyonlardır. Nadir olarak mitoz görülebilmektedir. Evre III anaplastik astrositomlarda, morfoloji evre II tümörlerle benzer olsa da mitoz ve hiperselülariteye daha fazla rastlanmaktadır. (Resim 1, 95) Evre II ve III astrositomların ayırımında mitoz sayısı için kesin bir değer bulunmamaktadır. (96)



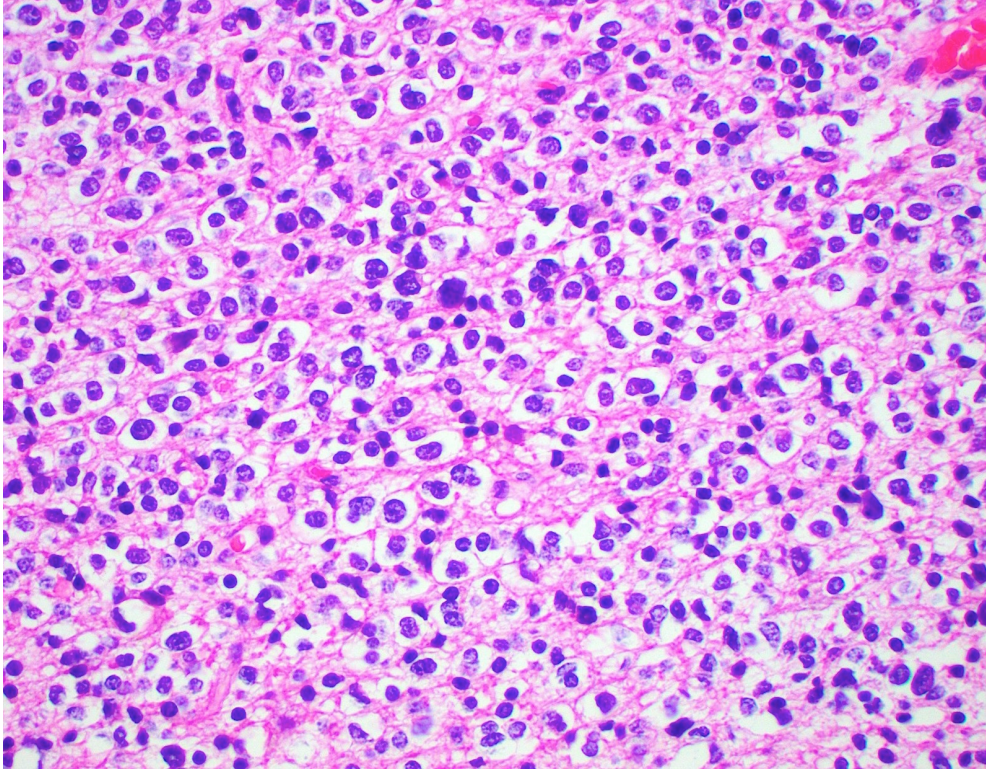
Resim 1 Anaplastik astrositomda artmış mitoz ve nükleer atipi.

GBM’lerde astrositomlara ek olarak mikrovasküler proliferasyon ve nekroz görülmektedir. Vasküler değişiklikler farklı evrelerdeki gliomlar için incelenmiş ve en büyük değişikliğin evre II ve III gliomlar değil de, evre III ve IV gliomlar arasında olduğu görülmüştür. (97) GBM hücrelerinde iki tip nekroz görülmektedir. Biri, hücrenin santral bölgelerinde yetersiz kan akımına bağlı olarak gelişen nekrozdur. Diğeri ise küçük irregüler nekrotik alanlar olarak tarif edilen ve psödopalizidik alanlar tarafından çevrilen nekrozdur.(98) Psödopalizidik nekroz, GBM’ler için patognomonik kabul edilmiştir. GBM hücrelerinin eozinofilik sitoplazması ve belirsiz bir hücre sınırı mevcuttur. (99) (Resim 2, 100)

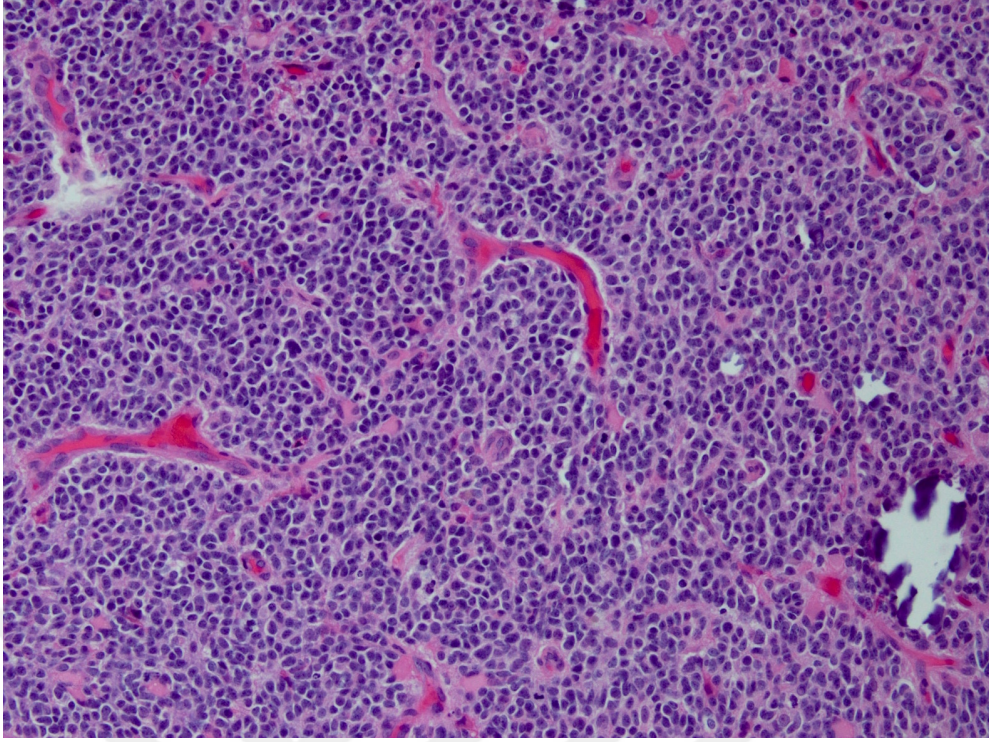


Resim 2 Glioblastom multiformede nekroz çevresinde psödopalizadik hücreler ve mikrovasküler proliferasyon

Oligodendrogliomlar, küçük orta büyüklükteki hücrelerden oluşmakta olup belirgin kromatin içeren uniform nukleuslara sahiptir. Formalin fiksasyonu sonrasında, perinükleer bir halo oluşmakta, patoloji literatüründe bu görünüm “haşlanmış yumurta görünümü” olarak geçmektedir. Çevre kapillerin belirgin olması da “kümes teli” görünümü olarak tanımlanmakta, ayırıcı tanıda önem arz etmektedir. Evre III anaplastik oligodendrogliomlarda, sık mitoz, artmış selülarite, nükleer pleomorfizm, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz görülebilmektedir. (101) (Şekil 3,4 102)



Resim 3 Anaplastik oligodendrogliomda haşlanmış yumurta görünümü



Resim 4 Anaplastik oligodendrogliomda nükleer atipi ve kalsifikasyon

Bazı diffuz gliomlar, hem astrositom hem oligodendrogliom morfolojisine uymakta ve oligoastrositom tanısı almaktadır. Ancak 2016 senesinde yayınlanan yeni WHO Sınıflaması'na göre, gerçek oligoastrositomlar çok nadir tümörler olup daha evvel bu tanıyı almış olan tümörler immunhistokimyasal belirteçler ile boyandığında büyük çoğunluğunun astrositom veya oligodendrogliom tanısı aldığı belirtilmiştir. (103)

2.4.2 Gliomların Sınıflandırılması

Gliomların sınıflandırılması, ilk olarak Bailey ve Cushing tarafından lezyonların morfolojik özelliklerine bakılarak hangi hücre grubuna benzediğine göre yapılmıştır. Sonraki senelerde mikroskopik ve moleküler tekniklerin gelişmesiyle beraber farklı sınıflandırma sistemleri kullanılmıştır. İlk olarak 1949 senesinde nöropatolog Kernohan, Bailey ve Cushing tarafından üç alt grup olarak yapılmış olan sınıflandırmanın yetersiz olduğunu ileri sürerek dört alt gruptan oluşan sınıflamayı yayınlamıştır. (104) 1988 senesine kadar bu sınıflama

kullanılmış, daha sonra ise Daumas-Duport'un önerdiği, St Anne Mayo sınıflaması olarak da isimlendirilen sisteme geçilmiştir. (105) (Tablo 2)

Grade 1	0 kriter
Grade 2	1 kriter (genellikle nükleer atipi)
Grade 3	2 kriter (genellikle nükleer atipi ve mitoz)
Grade 4	3 veya 4 kriter
Kriterler: nükleer atipi, mitoz, endotel proliferasyonu, nekroz	

Tablo 2 St Anne Mayo Sınıflaması

1979 senesinde oturmuş sistematik bir sınıflandırmanın eksikliği üzerine WHO bünyesinde toplantılar yapılmış ve özellikle St Anne Mayo Sınıflaması'nın evrilmesiyle WHO Sınıflaması oluşturulmaya başlanmıştır. Bu sınıflamanın klinisyenler için en anlamlı olan versiyonu 1993 senesinde yayınlanmış olan ikinci edisyondur. (106) WHO Sınıflaması, St Anne Mayo Sınıflaması'ndan farklı olarak romen rakamları kullanmaktadır ve ilk yayınlandığı tarihten bu yana en son 2016 senesinde olmak üzere 4 defa revize edilmiştir.

2008 senesinde IDH mutasyonunun tanımlanmasıyla birlikte gliomların sınıflandırılmasında yeni bir döneme girilmiştir. 2016 senesinde yayınlanan WHO Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması'nda histopatolojik özelliklerin yanında moleküler belirteçler de tanı kriterleri arasına alınmıştır. (107)

WHO Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri 2016 Sınıflaması hala temel olarak histolojik özellikler üzerine kurulmuştur. Ancak moleküler özellikler de histolojik tanımlamalara

entegre edilmiştir. Histolojik tanının yanında italik olarak yazılan moleküler özellikler, her grup için ayrı ayrı tanımlanmış ve sınıflandırmaya dahil edilmiştir. Eğer bir tümör için özellikli bir moleküler test bulunamadıysa veya teknik şartlar nedeniyle belirlenmiş bir test çalışılmıyorsa kullanılmak üzere “ NOS- not otherwise specified” terimi önerilmiştir. Yapılan testler sonucunda mutasyon izlenmediyse “wildtype” terimi kullanılmalı, aksi takdirde saptanan mutasyon mutlaka tanıya eklenmelidir. (3)

Yeni sınıflandırmada astrositer ve oligodendroglial tümörlerin hepsi “diffuz gliomlar” başlığı altında toplanmıştır. Bunun nedeni bu tümörlerin, hem büyüme paternlerinin benzer olması hem de ortak genetik mutasyonları taşıyabilmeleridir. IDH mutasyonu dışında farklı mutasyonlar gösteren diğer gliomlar ise diffuz gliomlardan ayrı olarak tanımlanmıştır. (BRAF mutasyonu olan pilositik astrositomlar ve TSC1/TSC2 mutasyonu gösteren subependimal büyük hücreli astrositomlar gibi) (3)

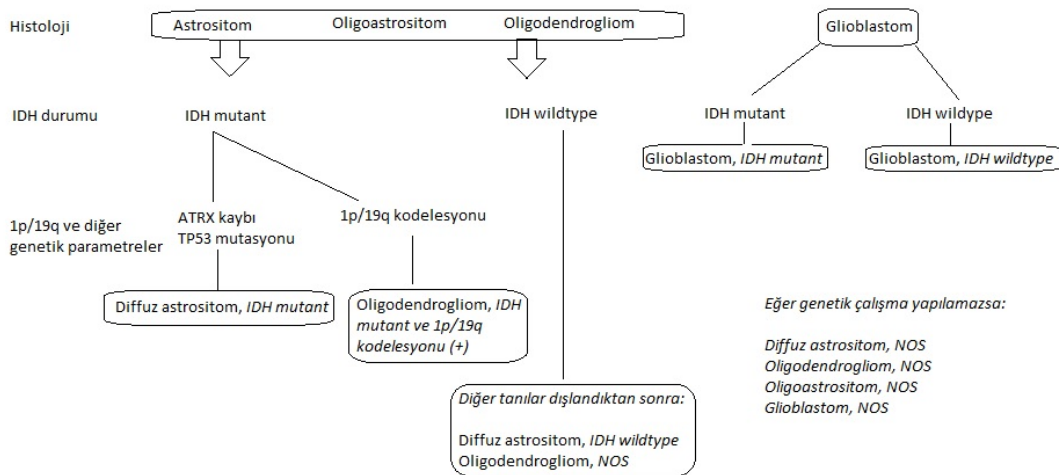
Evre II ve III gliomlar, astrositom, anaplastik astrositom, oligodendrogliom ve anaplastik oligodendrogliom olarak 4 farklı grubu ayrılmıştır. Bu gruplar içinde *IDH wildtype* olan tümörler çok çok nadir görülmekte ve “wildtype” GBM’ler gibi agresif davranış paterni sergilemektedir. (108) Bu sınıflamaya göre protoplazmik astrositom ve fibriller astrositom tanıları kaldırılmış ve sadece gemistositik astrositomlar diffuz astrositomların *IDH mutant* subgrubu olarak kalmıştır. Gemistositik astrositomlar, geniş sitoplazmalı büyük hücrelerden oluşmakta olup habis davranış paterni göstermektedirler. Oligodendrogliomlar için ise IDH mutasyonu varlığı kesin bir kriter haline gelmiştir. Yani oligodendrogliom, *IDH NOS* tanısı koyulabilmekte ancak oligodendrogliom, *IDH wildtype* tanısı koyulamamaktadır. (109) Pediatrik popülasyonda izlenen bazı tümörler, oligodendrogliomlar gibi davranış göstermekte ancak IDH mutasyonu barındırmamaktadır. Bu tümörlerin artık oligodendrogliom, *IDH NOS* olarak tanımlanmasına karar verilmiştir.

Oligoastrositom tanısı almış olan tümörler, yeni moleküler belirteçler ile yeniden çalışılmış ve bunun sonucunda bu tümörlerin ya astrositom ya oligodendrogliom özellikleri taşıdığı anlaşılmıştır. Bu nedenle gerçek oligoastrositomların oldukça nadir görülen tümörler olduğu, bu zamana kadar tanı almış olanların ise tanımlanmasında eksiklik olduğu kanaatine varılmıştır. (110)

Benzer şekilde, “gliomatozis serebri” ayrı bir histopatolojik tanı olmaktan çıkarılmış; üç veya daha fazla lobun tutulumu, sık iki yanlı görünüm ve infratentorial alana uzanım ile

karakterize, birçok diffuz gliom türünde görülebilecek, özel bir yayılım şeklinin tanımı haline getirilmiştir.

GBM’ler de IDH mutasyonu varlığına göre ikiye ayrılmıştır. Ancak, GBM’ler de novo gelişen primer ve öncü bir gliomdan transforme olan sekonder GBM olarak hali hazırda sınıflandırılmaktaydı. IDH mutasyonu varlığı bu iki grup üzerinde araştırıldığında, primer GBM olarak tanımlanan tümörlerin *IDH wildtype* olduğu; sekonder GBM’lerin ise evre II veya III gliomlardan evrildiği düşünüldüğünde beklenildiği üzere *IDH mutant* olduğu görülmüştür. Dolayısıyla, yeni sınıflamada GBM’lerin ayrımı için yeni bir bilgi ortaya çıkmasından ziyade nomenklatürün düzenlenmesi sağlanmıştır. (111) Ek olarak, dev hücreli GBM ve gliosarkom özelliklerini ortak olarak gösteren “epitelioid glioblastom” sınıflamaya eklenmiştir. Bu tümörler sıklıkla çocuklar ve genç erişkinlerde karşımıza çıkmakta olup BRAF V600E mutasyonuna sahiptirler. (112) Sınıflamaya yeni eklenen bir başka tanı ise primitif nöral komponent içeren GBM’dir. Eski sınıflandırmalarda, bu tümörler için “primitif nöroektodermal tümör (PNET) komponenti barındıran glioblastom” tabiri kullanılmıştır. Bu tümörlerde, myc veya mcyn mutasyonu görülebilmekte, bu da beyin omurilik sıvısı (BOS) yayılımına neden olmaktadır. EGFR mutasyonunun görüldüğü küçük hücreli GBM ve granüler hücreli GBM bir yayılım paterni olarak kalmaya devam etmiştir. (Şekil 1)



Şekil 1 Gliomların WHO 2016 Sınıflaması'na göre yeni sınıflandırılması

2.5 Gliomların Klinik Bulgu ve Semptomları

Gliomların, klinik bulgu ve semptomları diğer beyin tümörlerinde olduğu gibi tümörün lokalizasyonuna bağlıdır. Motor ve duysal defisitlerle presente olabildikleri gibi özellikle oligodendrogliomlarda nöbet de başlangıç semptomlarından biridir. (113) Hastalarda artmış intrakranyal basınca bağlı olarak baş ağrısı, bulantı kusma ve görme problemleri gelişebilir. Aynı zamanda bu hastalarda tümörlerin hızlı büyümesine bağlı olarak kognitif yıkım da karşımıza çıkabilmektedir. Bazı büyük hacimli glial tümörlerde kitle etkisine bağlı olarak üriner inkontinans ve dengesizlik de karşımıza çıkabilir. (114) Gliomların klinik belirti ve bulgularının pek özgün olmaması, zaman zaman ön tanının gecikmesine, enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar gibi farklı hastalıklarla ayırıcı tanıya girilmesine neden olmaktadır. (115)

2.6 Gliomların Tanısı

Manyetik rezonans görüntüleme (MR) beyin tümörlerinin tanısında bilgisayarlı tomografiye (BT) kıyasla daha güvenilirdir. BT, MR'a giremeyen hastalarda (klostrofobi, kalp pili veya MR uyumsuz enstrümantasyon varlığı gibi durumlar) tercih edilebilir. (116)

Yüksek evreli gliomlar, tipik olarak BT'de hipodens görünen lezyonlardır. Anaplastik astrositomlar, infiltratif büyüme paternleri nedeniyle BT'de sınırları belirgin olmayan heterojen lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Kontrastlı tomografilerde yama tarzda kontrast tutabilirler. GBM ile ayrımı kolay olmamakla beraber, vazojenik ödem, kitle etkisi, hemoraji ve nekroz GBM lehine bulgulardır. (117) GBM'ler, BT'de heterojen dansitede, çevresel vazojenik ödemi olan ve genellikle korpus kallozumu tutan kitleler olarak karşımıza çıkar. Anaplastik oligodendrogliomlar ise BT'de sınırları belirgin, yüzeyel ve kalsifikasyonu olan kitleler olarak görülmektedir. Anaplastik astrositomlar MR'da longitudinal relaksasyon ağırlıklı sekansta (T1) izo/hipointens, transvers relaksasyon ağırlıklı sekansta (T2) hiperintens lezyonlar olup genellikle kontrast tutulumu izlenmez. Anaplastik oligodendrogliomlar MR'da benzer şekilde görülmekle beraber lezyonlarda kalsifikasyon olması oligodendrogliomlar lehine bir bulgudur. GBM'ler ise çoğunlukla nekrotik bir merkeze sahip olan çevresel kontrast tutan lezyonlardır. T1 ve T2 sekanslarda anaplastik astrositomlarla benzer görünüme

sahiptirler. (118) Difüzyon ağırlıklı sekanslar, tümörün nekroz, kist veya normal beyin parankiminden ayrımında değerli bilgiler verebilmektedir. (119)

Konvansiyonel MR sekansları glial tümörlerin tanınmasında yararlı olsa da, gliomların evrenmesi için yetersiz kalmaktadır. (120) Dean ve arkadaşları tarafından konvansiyonel MR'dan gliom evrelemesine dair elde edilebilecek iki önemli prediktörün kitle etkisi ve nekroz varlığı olduğu belirtilmiştir. Konvansiyonel MR'da kontrast tutulumu, peritümöral ödem, multipl tümörleri varlığı gibi bir çok hususta bilgi edinebilmemize rağmen kontrast tutulumu göstermeyen, çevresel ödem etkisi oluşturmamış yüksek evreli lezyonların düşük evreli gliomlar ile karışabildiği bilinmektedir. (121) Böyle durumlarda, perfüzyon MR ve MR Spektroskopi (MRS) gibi görüntüleme teknolojileri tümör evrelemesine yardımcı olabilmektedir.

MRS, beyin parakiminde dağılmış olan metabolitlerin oranını değerlendirerek lezyon natürü hakkında bilgi almamızı sağlar. (122) MRS'de artmış kolin/kreatinin oranı, azalmış n-asetil aspartat yüksek evreli gliom lehine; artmış laktat ise nekroz lehine olan bulgulardır. Shimizu ve arkadaşları, artmış kolin seviyesinin gliomlardaki Ki 67 seviyeleriyle korele olduğunu göstermiştir. (123)

Tümör evrelemesinde kıymetli bilgiler sağlayan bir diğer görüntüleme tekniği ise Perfüzyon MR'dır (PWI). PWI'da rölatif serebral kan volümü (rCBV) ölçülebilmekte ve intratümöral vaskülarizasyon hakkında bilgi edinilebilmektedir. (124)

Fonksiyonel MR ve MR Traktografi gibi teknikler de tanıdan ziyade preoperatif planlama aşamasında hekime yardımcı olan görüntülemelerdir.

Kesin tanı, histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Tümöre cerrahi erişimin zor olduğu ya da tam veya tama yakın rezeksiyonunun mümkün olmadığı durumlarda biopsi seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır. (125)

Morfolojik tanının yanında immunohistokimyasal çalışmalarla da tanı desteklenmektedir. Gliom hücrelerinde GFAP boyalarının pozitif olması beklenmektedir. (126) 2016 senesinden itibaren de, son WHO Sınıflaması'nın ışığında yeni belirteçler gliomların subgrup analizinin yapılmasında kullanılmaktadır.

2.7 Gliomların Tedavisi

Gliomların semptomatik tedavisinde yer alan dekzametazon, tümöre bağlı ödem ve ödem nedeniyle ortaya çıkan semptomların gerilemesinde etkilidir. Hastalara tipik olarak 16 mg/gün düzeyinde yükleme dozunu takiben bir kaç doza bölünmüş şekilde intravenöz veya oral dekzametazon verilmektedir.

Gliomu olan hastaların bir kısmı nöbetle presente olmaktadır. De Robles ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada temporal, insular ve frontal yerleşimli kitlesi olan, düşük evreli gliomu, özellikle de oligodendrogliomu, olan hastalarda nöbet geçirme olasılığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. (127) Yang ve arkadaşlarının 2016 senesinde yaptığı bir başla çalışmada ise IDH mutasyonu gösteren gliomu olan hastalarda nöbet sıklığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğu bulunmuştur. (128) Nöbet ile prezente olan hastalarda antiepileptik tedaviye mutlaka başlanmalıdır. Ancak profilaktik antiepileptik tedavinin yararlılığı üzerine kesin kanıt yoktur. (129) Farklı tercihler olsa da günümüzde toksik etkilerinin azlığı nedeniyle en çok tercih edilen ajan levetirasetamdır. (130)

Nöroradyolojik tetkiklerden sonra gliom şüphesi olan hastalarda, morbiditeye yol açmayacak maksimum cerrahi rezeksiyon mutlaka düşünülmeli, tam veya tama yakın rezeksiyonunun mümkün olmadığı hastalarda adjuvan tedaviler öncesinde histopatolojik tanının koyulabilmesi için biopsi göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahi ile histopatolojik tanı konulduktan sonra radyoterapi, kemoterapi gibi adjuvan tedaviler mutlaka uygulanmalıdır. (131) Yapılan çalışmalarda, tüm bu tedavilerin kombine kullanımının hastaların sağ kalımına 202 hafta eklediği gösterilmiştir. (132)

Gliomların tedavisinde kullanılan bilinmesi gereken bazı parametreler vardır. Bunlar cevap oranı (response rate - RR) , progresyonsuz sağ kalım süresi (progression free survival – PFS) ve sağ kalımdır (survival). RR, belirli bir süre sonunda yapılan MR sonuçları, klinik durum ve kortikosteroid kullanım durumu ile değerlendirilen objektif bir değerdir. PFS, tedavinin başladığı andan progresyonun görüldüğü veya progresyon görülmeden hastanın öldüğü ana kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Ancak bazı ekipler, hastanın diğer prognostik faktörleri ilede ilişkili olması nedeniyle PFS'i hastanın takibinde kullanmamaktadır. Sağ kalım ise tedavinin başladığı andan ölüme kadar geçen süredir. (133)

2.7.1 Gliomların Cerrahi Tedavisi

Gliomların cerrahi tedavisi, sadece kitle etkisinin ortadan kaldırılmasını değil aynı zamanda histopatolojik tanının koyulmasını ve sağkalım süresinin uzatılmasını da amaçlamaktadır. Bu nedenle, tüm hastalarda öncelikle maksimum rezeksiyon olasılığı düşünülmeli, bu seçeneğin mümkün olmadığı hastalarda ise totale yakın rezeksiyon veya stereotaksik biopsi gibi seçenekler irdelenmelidir.

Yüksek evreli gliomlarda cerrahi amaç, hastanın nörolojik işlevlerine zarar vermeden mümkün olan en geniş rezeksiyonun yapılmasıdır. Yapılan çalışmalar, total veya totale yakın cerrahi rezeksiyonun PFS ve sağ kalım süresini iyileştirici yönde etkisi olduğunu ortaya koymuştur. (134,135)

Vuorinen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, stereotaksik biopsi ve total rezeksiyonun sağkalım üzerine etkileri kıyaslanmıştır. Sonuç olarak, biopsi grubunda ortalama sağ kalım süresi 85 gün, rezeksiyon grubunda ortalama sağ kalım süresi ise 171 gün olarak saptanmış, rezeksiyon genişliğinin sağ kalım üzerine anlamlı etkisi olduğu kanıtlanmıştır. (p:0.035) (136)

Gliomların, ak madde yolaklarını kullanarak beyin parankimi boyunca yayıldıkları, primer tümör sahasının çok uzağında ve hatta karşı hemisferde tümöral hücrelerle karşılaşılabilineceği uzun zamandır bilinmektedir. (137,138) Bu bağlamda Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 1229 GBM hastasında kontrast tutulumu gösteren alana ek olarak “fluid attenuated inversion recovery” (FLAIR) sekansda hiperintens değişikliklerin görüldüğü alanlar da rezeksiyon sahasına eklenmiş ve hastaların sonuçları incelendiğinde supratotal rezeksiyon yapılan hastaların sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu bulunmuştur. (139)

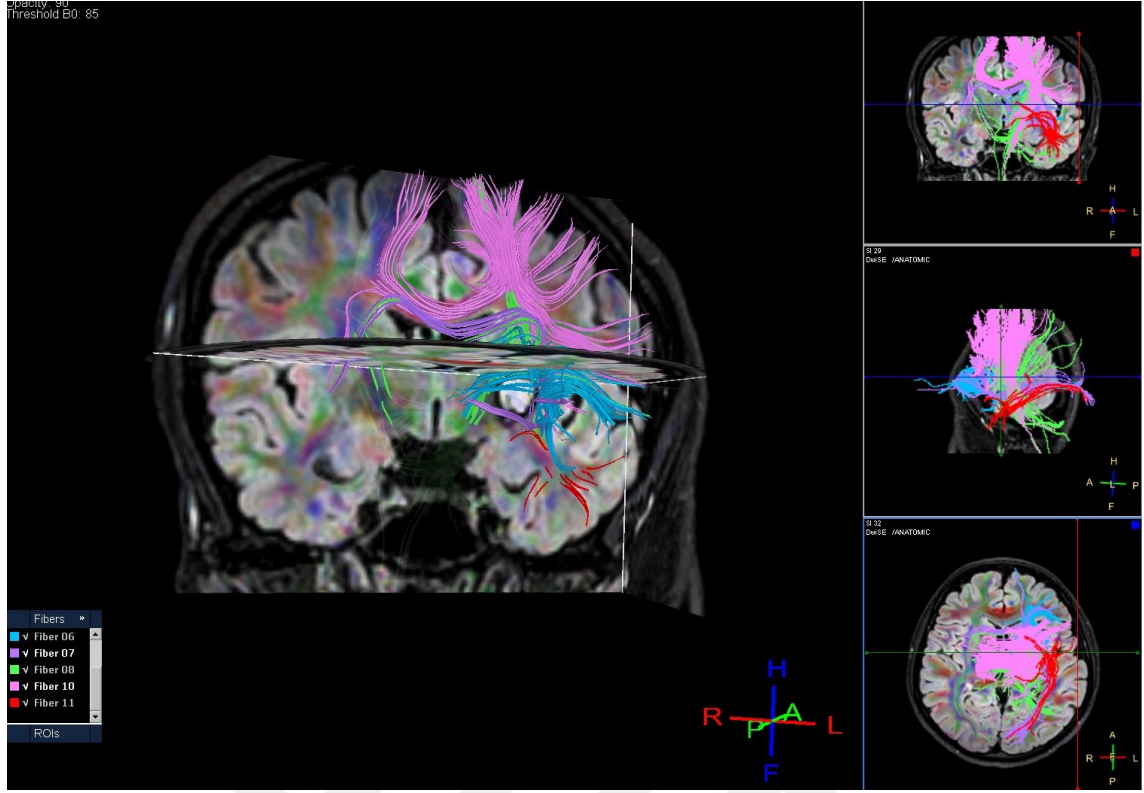
Pessina ve arkadaşları tarafından 2017 senesinde yapılan bir başka benzer çalışmada ise, supratotal rezeksiyon için sınır değeri FLAIR sekans değişikliklerinin en az %45’inin rezeksiyonu olarak belirlenmiş ve 2 yıllık sağ kalım süreleri kıyaslandığında totale yakın rezeksiyon yapılan gruptaki %12’lik sağ kalım oranının supratotal rezeksiyon yapılan grupta %54’e çıktığı görülmüştür. (140)

Tümör rezeksiyon miktarının arttırılabilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. “Supratotal” rezeksiyonu hedefleyen bu yöntemler arasında intraoperatif BT, ultrason, MR kullanımı bulunmaktadır. Ayrıca, 5-aminolevulinik asit (5-ALA)’ya veya sodyum floresana

uygun filtreli ameliyat mikroskopları ile tümör dokusunun takibi de rezeksiyon oranını arttırmaktadır. (141)

İntraoperatif MR, cerrahi esnasında BOS kaybı ve tümör rezeksiyonu neticesinde oluşan hacim ve yer değişikliklerinin belirlenmesini sağlayarak, “real time” navigasyon yapılmasına yardımcı olur. Ayrıca kalan tümör miktarı hakkında güvenilir bilgi verir. İntraoperatif MR kullanımının rezeksiyon genişliği ve dolaylı olarak sağ kalım süreleri üzerine pozitif etkisi olduğu bildirilmiştir. (142,143) 2011 senesinde Senft tarafından yapılan bir çalışmada, intraoperatif MR kullanımının rezeksiyon alanını %68’ten %98’e çıkarabildiği belirtilmiştir. (144)

Fonksiyonel nöronavigasyon görüntüleme, ameliyat öncesi dönemde hastalara özgü cerrahi girişimlerin planlanabilmesine olanak tanımakta ve özellikle “eloquent” bölge yerleşimli tümörlerin rezeksiyonunda hastada gelişebilecek nörolojik sekel riskini azaltmaktadır. Berntsen ve arkadaşları tarafından hem fonksiyonel MR’ın hem de difüzyon tensor traktografinin (DTI) rezeksiyon genişliği üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir. (145) (Resim 5)



Resim 5 Sol putaminal yerleşimli kitle lezyonu olan hastaya preoperatif dönemde yapılan Fonksiyonel MR

Floresan veya 5-ALA rehberliğince cerrahi, tümörlerin ameliyat sırasında, mikroskop altında tanınmasına olanak sağlaması nedeniyle rezeksiyon genişliğinin arttırılmasında etkilidir. Bu amaçla birden fazla floresan madde kullanılsa da rezeksiyon genişliği üzerine en etkili sonuçların 5-ALA ile elde edildiği gösterilmiştir. (146)

Yüksek evreli gliomların heterojenitesi, cerrahi ve medikal tedavilerden fayda görebilmeleri ve bu konuda yapılmış olan çalışmalarda kullanılan modalitelerin farklılığı nedeniyle geniş rezeksiyonu destekleyen çok sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

2.7.2 Gliomlarda Radyoterapi

Yüksek evreli gliomlarda radyoterapi, cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak da palyatif tedavi olarak da üzerinde çok çalışılmış ve etkinliği gösterilmiş bir yöntemdir. Radyasyon, hem parankimal hem vasküler hasara yol açarak, tümör hücreleriyle birlikte normal hücrelerin de ölümüne neden olmaktadır. (147) 1970’li yıllarda yapılmış olan iki büyük çalışmada radyoterapi uygulanan hastalarda sağ kalım sürelerinin kontrol gruplarına kıyasla daha uzun olduğu gösterilmiştir. (148) GBM hastalarında da en iyi sonuçlar, radyoterapinin cerrahinin hemen arkasından yapıldığı gruplarda elde edilmiştir. (149) Uygulanacak olan radyoterapi alanının genişliği üzerine yapılmış bir araştırmada, sadece tüm beyin radyoterapi yapılan ve tüm beyin radyoterapi yapıldıktan sonra lokalize ışın uygulanan iki grup karşılaştırılmıştır. Ancak iki grubun sağ kalım süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılamamıştır. (150)

1991 senesinde Bleehen ve arkadaşları tarafından yürütülen bir araştırmada, bir hasta grubuna 30 fraksiyonda 60 Grey (Gy); diğer hasta grubuna ise 20 fraksiyonda 45 Gy radyoterapi uygulanmış ve 30 fraksiyonda radyoterapi uygulanan hastaların sağ kalım sürelerinin anlamlı şekilde 3 ay uzadığı gösterilmiştir. (151) Chang ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, yapılan 60 Gy’lik radyoterapiyi takiben yapılan 10 Gy’lük “boost” radyoterapinin hastaların sağ kalımı üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. (152) Tüm bu bilgiler ışığında, yüksek evreli gliomların radyoterapisi günde 60 Gy verilmek üzere 30 gün olarak standardize edilmiş ve hedefin nöroradyolojik tetkiklerde seçilen tümör dokusu ve 2-5 cm çevresi olacak şekilde planlanmasına karar verilmiştir. (153)

Son yıllarda, teknolojik gelişmelerin de yardımıyla, radyoterapi konformal radyoterapi ve “image-guided” radyoterapi olarak ikiye ayrılmaktadır. Konformal radyoterapide, tedavi öncesinde seçilmiş olan nöroradyolojik tetkik üzerinden hedef belirlenmektedir. “Image-guided” radyoterapide ise hedef belirleme tedavi esnasında “real time” olarak yapılabilmektedir. Bu sayede, tedavi edilecek alanın daha net sınırlarla seçilebilmesi amaçlanmıştır. (154)

Komorbiditeleri nedeniyle agresif tedavi yapılamayan veya son dönem hastalarda palyatif radyoterapinin yeri vardır. Düşük Karnofsky skoru olan, komorbiditeleri bulunan ve ileri yaşlı hastalarda hipofraksiyone radyoterapi uygulamanın hastanın sağ kalımı üzerine negatif bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. (155) Bu grup hastalarda önerilen doz, ekolden ekole

farklılık göstermekte ve sıklıkla 30 Gy'in 6-10 fraksiyonda veya 45 Gy'in 20 fraksiyonda verilmesi şeklinde olmaktadır.

Normal beyin dokusunun radyoterapiye toleransı sınırlıdır. Bu nedenle daha iyi tümör kontrolü sağlamak için radyasyonunun dozunun ve yoğunluğunun arttırılması hastaya mortalite ve morbidite katabilir. Bu konuda yapılan çalışmalar sonucunda tümör hücrelerinin radyasyon direnci, özellikle hipoksik şartlarda yaşamaya adapte hücreler olmalarına bağlanmıştır. (156) Huncharek tarafından yapılan bir metaanalizde, hipoksik hücre duyarlaştırıcısı olan misonidazol kullanımının sağ kalımı %5 oranında arttırdığı gösterilmiştir. (157) Hiperbarik oksijen, partikül radyoterapisi ve bromodeoksi uridin de tümörlerin radyasyon duyarlılığını arttırmak için kullanılmış ancak çalışmalar sonucunda anlamlı veri elde edilememiştir. (158,159)

Radyasyon toksisitesinin azaltılması için kullanılan bir diğer yöntem ise hiperfraksiyone radyoterapidir. Verilmesi planlanan toplam radyasyon dozu daha çok fraksiyona bölünerek hem günlük tedavi süresi kısaltılabilmekte hem de tek seferde daha yüksek dozlara çıkılabilmektedir. Ancak bu hususta yapılan çalışmaların sonucunda, hiperfraksiyone radyoterapinin negatif bir etkisi olmamakla beraber hastaların sağ kalımı üzerine iyileştirici bir etkisinin de olmadığı gösterilmiştir. (160)

Akselere radyoterapi, tümör repopulasyonunun önüne geçmek amacıyla günde iki veya üç fraksiyon şeklinde yapılan tedavi süresini kısaltıcı bir yöntemdir. (161) Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC- European Organization for Research and Treatment of Cancer) ve Radyasyon Terapisi Onkoloji Grubu (RTOG- Radiation Therapy Oncology Group) tarafından yürütülen çalışmalarda akselere radyoterapinin diğer radyoterapi modalitelerine göre üstünlüğü gösterilememiştir. (162,163)

Brakiterapi ve hipertermi de yüksek evreli gliomlarda denenmiş olan radyoterapi modaliteleridir. Ancak, yapılan çalışmalardan anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. (164)

Gliomlar için kullanılan bir diğer radyoterapi modalitesi stereotaksik radyocerrahidir (SRS). SRS, tek fraksiyonlu radyocerrahi (SFRS), fraksiyone stereotaktik radyoterapi (FSRT) veya hipofraksiyone stereotaksik radyoterapi (HSRT) olarak verilebilir. (165) SFRS, daha ziyade “noneloquent” bölgelerde yerleşmiş küçük tümörler için kullanılırken FSRT, daha az yan etkisi ve sonuç olarak daha az radyonekroz olması nedeniyle daha büyük tümörlerde kullanılabilir. HSRT ise tedavi süresinin ve yan etkilerin azlığı, hasta konforunun daha iyi olması göz önünde bulunduğunda daha az toksisite riski ile büyük tümörlerin tedavisini

mümkün kılmaktadır. (166) Konvansiyonel radyoterapiye göre daha az yan etkisi olan SRS için radyonekroz oranı doz bağımlı olarak %0-31 arasında değişmektedir. (167) Taunk ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SRS ile kombine edilmiş olan bevacizumab (MVZ) tedavisinin hastaların PFS'ne anlamlı düzeyde etki ettiği gösterilmiştir. (168) Benzer şekilde, Einstein ve arkadaşları da temozolomid ile kombine edilmiş olan SRS'nin sadece SRS tedavisine kıyasla sağkalım sürelerini daha olumlu etki ettiğini göstermiştir. (169) Bu çalışmalar ışığında, kemoterapötik ajanların radyoterapiye karşı duyarlılığı artırıcı davranışlar sergilediği düşünülmektedir.

Radyasyon, endoplazmik retikulum stresini indüklemektedir. Endoplazmik stres ise hücreleri apoptozisten korumakta ve hücre siklusunda görev alan proteinleri regule ederek nükleer faktör κB (NF- κB) sinyal yolağı üzerinden radyorezistans oluşturmaktadır. (170) Bu yolda radyorezistans oluşmasında etkili olan molekül prostaglandin endoperoksit sentaz 2 (PTGS2) molekülüdür. PTGS2 molekülünün çeşitli kanserlerde upregüle olduğu 1994 senesinde ortaya konmuştur. (171) Bu bilgiden yola çıkarak Yang ve arkadaşları selektif PTGS2 inhibitörlerinin medulloblastom vakalarında radyoterapiye yanıtı arttırdığını göstermiştir. (172)

2.7.3 Gliomlarda Kemoterapi

Kemoterapi, gliomların tedavisinde cerrahi ve radyoterapi ile birlikte kullanılan etkinliği kanıtlanmış bir tedavi modalitesidir. Gliomlara yönelik uygulanan birden fazla kemoterapötik ajan bulunmaktadır.

Gliomlara yönelik kullanılan ilk kemoterapötik ajan biskloroetilnitrozüre (BCNU)'dur. Ancak bu ilacın sistematik toksisitesinin fazla oluşu kullanımını kısıtlamıştır. (173) 1990'lı yıllarda kamustin emdirilmiş implantlar kullanıma girmiş ancak ilacın uzun dönem sonuçlarında %44'e varan komplikasyon oranları bildirilmesi ve sağ kalım süresini anlamlı derecede uzatmaması nedeniyle popülerliğini yitirmiştir. (174) 2005 senesinde Stupp ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, temozolomidin hastaların sağ kalım süreleri üzerine anlamlı etkisi gösterilmiş ve gliomların kemoterapisi bugünkü halini almıştır. (175)

Temozolomid, küçük moleküler ağırlıklı, lipofilik karakter gösteren bu nedenle de kan beyin bariyerini (KBB) aşabilen alkilleyici bir ajandır. Oral kullanımı sonrasında bioyararlanımı %100'e kadar çıkabilmektedir. İyi tolere edilebilen bir kemoterapötik olsa da bulantı kusma başta olmak üzere, kemik iliği supresyonu, lenfopeni ve karaciğer toksisitesine

neden olabilmektedir. Hamilelerde kullanımı kontrendikedir. Devamlı kullanımda başta pneumocystis carinii olmak üzere fırsatçı enfeksiyonların oluşumuna neden olabilir. Standart olarak dört hafta boyunca, haftada beş gün, günde 150-200 mg/m² olarak verilmektedir. (176) 2005 senesinde, EORTC-NCIC tarafından başlatılmış olan çalışma sonucunda adjuvan radyoterapiye ek olarak verilen temozolomidin, GBM hastalarının ortalama sağ kalım süresini 14.6 aya uzattığı, 2 yıllık sağ kalım süresini neredeyse 2 katına çıkarttığı ortaya çıkartılmıştır. Aynı çalışmanın devamında 2009 senesinde yayınlanan güncel verilerde ise temozolomidin hastaların 5 yıllık sağ kalımını %10'a çıkardığı yayınlanmıştır. (177)

Anaplastik astrositomlar için de gene EORTC grubunun yaptığı CATNON çalışmasının ara sonuçları 2017 senesinde yayınlanmış ve radyoterapi sonrası başlanan temozolomid tedavisinin sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir. (178)

Nitrozüreler, KBB'ni rahatlıkla geçebilen ajanlardır. Bu grupta lomustin (CCNU), karmustin (BCNU), nimustin (ACNU) ve fotemustin sayılabilir.

Lomustin 1990'lı yıllarda oligodendrogliyal tümörlere yönelik uygulanan kombine prokarbazin, CCNU, vinkristin (PCV) rejimeninin de bir parçasıdır. (179) Yapılan çalışmalarda, lomustinin temozolomid kadar efektif bir ajan olduğu ortaya konmuştur. Eğer monoterapi uygulanacaksa 110-130 mg/m² ; temozolomid ile beraber uygulanacaksa ise maksimum 110 mg/m² dozunda uygulanması önerilmektedir. Lomustin 6-8 haftalık döngüler halinde uygulanmaktadır. Yan etkileri arasında bulantı, kusma, kemik iliği supresyonu sayılabilir.

Karmustin, yeni tanı almış ve/veya rekürren GBM'lerde uygulanan bir ajandır. Ancak çalışmalar sonucunda yeni tanı almış GBM hastalarında sağ kalım üzerindeki etkiliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (180)

Anaplastik oligodendrogliyal tümörü olan hastaların kombine PCV tedavisine %60-70 oranında yanıtı olduğu 1990'lı yıllardan itibaren bilinmektedir. (181) Bu kombine ilaç uygulamalarının etkinliğini araştıran retrospektif çalışmalar, oligodendrogliyal tümörlerin, özellikle 1. kromozomun kısa kolu ve 19. kromozomun uzun kolunda delesyon gösterenlerinin, kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği göstermiştir. (182) van den Bent ve arkadaşları tarafından sürdürülen çalışmaların uzun dönem sonuçları 2012 senesinde yayınlanmış ve anaplastik oligodendrogliomlara radyoterapiye ek olarak PCV kemoterapisi uygulanmasının hem PFS'ni hem de sağ kalım süresini istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzattığı gösterilmiştir. (183)

Osswald ve arkadaşları tarafından 2015 senesinde yapılan bir araştırmada, 1p/19q kodelesyonunun neden kemosenitiviteye neden olduğu araştırılmıştır. Araştırmacılara göre, 1p/19q kodelesyonunun mikrotübül oluşumu üzerindeki etkisi astrositomlar ve oligodendrogliomların farklı kemosenitiviteye sahip olmalarını açıklamaktadır. Kodelesyon göstermeyen astrositomlarda oluşan uzun mikrotubuller, tümör hücreleri arasında fonksiyonel bir sinsisyum oluşturmakta ve kemorezistans gelişmesine neden olmaktadır. 1p/19q kodelesyonu gösteren oligodendrogliomlarda ise uzun mikrotubuller oluşamadığından astrositomlardaki bu ağ gelişmemekte ve bu tümörler daha kemosenitif tümörler olmaktadır. (184)

Yüksek evreli gliomların tedavisinde önemli bir yer sahibi olan temozolomid ve PCV rejimeni Ruff ve arkadaşları tarafından kıyaslanmıştır. Sonuç olarak, PCV'nin evre II ve III oligodendrogliomlarda ve astrositom, *IDH mutant* tümörlerde daha yüksek etkinliğinin olduğu; IDH mutasyonu olmayan astrositomlarda temozolomid ve PCV'nin etkinliğinin eş değer olduğu ancak PCV'nin GBM tedavisinde yetersiz kaldığı bulunmuştur. CATNON çalışması'nda hastaların IDH mutasyonu varlığının sağ kalım ile ilişkisi henüz sonuçlandırılmamış olduğundan GBM, *IDH wildtype* tümörlerde temozolomidin daha üstün olduğu öngörülmüş ancak kesinleştirilmemiştir. (185)

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunun tümör anjiogenezinde önemli bir yeri olması, antiVEGF ajanları yüksek evreli gliomların tedavisine aday kılmıştır. (186) Bevacizumab, VEGF'e yönelik geliştirilen rekombinant insan monoklonal antikorudur. Çalışma mekanizması henüz tam olarak ortaya konamasa da, vasküler yapıların normalizasyonunu sağladığı ve bazı vakalarda kemoterapötik ajanların dağıtımını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Aynı zamanda, KBB'nin geçirgenliğini azaltmakta ve peritümöral ödemin azalmasına katkıda bulunmaktadır. KBB geçirgenliğindeki bu azalma, nöroradyolojik tetkiklerde tümörün kontrast tutulumunu da azaltmakta ve "psödoyanıt etkisi" denilen, tümöre gerçek bir etki olmamasına rağmen radyolojik bulguların iyileşmesi durumunun görülmesine neden olmaktadır. (187) Amerikan Ulusal Kanseri Enstitüsü tarafından yürütülen bir çalışmada, bevacizumab kullanımının hastaların steroid ihtiyacını azalttığı ancak sağ kalım sürelerine anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. (188) Yeni tanı almış hastalarda kullanımı ve etkilerini araştırmak üzere yapılan AVAglio çalışmasında, hastaların sağ kalım süreleri üzerine anlamlı etkisinin olmadığı ancak hayat kalitelerinin artması ve steroid kullanım ihtiyacının azalması üzerine pozitif etkilerinin olduğu bir kez daha gösterilmiştir. (189) Phillips ve arkadaşları tarafından AVAglio çalışmasına katılan hastalar

yeniden değerlendirilmiş ve *IDH wildtype* pronöral tip tümörü olan hastalarda sağ kalım süresinin anlamlı olarak uzamış olduğu görülmüştür. (190)

Tümör genetiğinin incelenmesi ile birlikte, kemoterapötik ajanlar içerisinde hedef molekül tedavileri ön plana çıkmaya başlamıştır. Gliomlar için üzerinde çalışılmış olan hedef moleküller tirozin kinaz reseptörü ve p53'tür.

Büyüme faktörleri, ilgili tirozin kinaz reseptörlerine bağlanmaktadır. Reseptör tirozin kinaz reseptör ailesi, VEGF reseptörü, EGFR reseptörü, PDGFR reseptörü gibi bir çok molekülü içermektedir. Bu moleküllerle alakalı değişiklikler, ilgili yollarda apoptozun azalmasına ve tümör oluşumuna neden olmaktadır. (191)

EGFR, GBM'lerin neredeyse yarısında eksprese olmakta ve EGFRvIII gen mutasyonu kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. (192) Ancak, EGFR inhibitörlerinin GBM hastaları üzerindeki etkinliği tartışmalıdır. Erlotinib, gefitinib ve lapatinip moleküllerini içeren birinci jenerasyon EGFR inhibitörleri, farklı tümörler üzerinde etkili olsalar da GBM hastalarında sağ kalımı arttırmamıştır. Bu durum, bu inhibitörlerin uygun spesifik ekstrasellüler mutasyonu hedeflememelerine bağlanmıştır.(193) İkinci jenerasyon ajanlardan afatinib yeterli KBB aşımını sağlayamasa da dacomitinibin PI3K/mTOR dual inhibitörü ile kombine kullanımı üzerine çalışmalar devam etmektedir.

EGFR molekülü dışında, PDGFR, PI3K, Akt ve mTOR yollarına yönelik hedef moleküller de çalışılmış ancak klinik sonuçları yetersiz bulunmuştur. Yapılan çalışmalar, ele alınan ajanların tek başına değil ancak kombine kullanımlarından fayda görülebileceğini göstermiştir. Bu bağlamda umut verici olan ajanlar, erlotinib ve dasatinib kombinasyonu ve erlotinib ve temozolomid kombinasyonudur. (194,195)

Üzerinde çalışılan bir diğer hedef molekül, aslında bir tümör supresör gen olan p53'tür. Hücre siklusunda G1/S kontrol noktasında görev alan bu genin inaktivasyonu tümör gelişimine neden olmaktadır. MDM2 ve MDM4 isimli p53 inhibitörleri ileri düzey tümörler üzerinde denenmiş ve ön çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. (111)

İmmunoterapi temel olarak, konağın immün cevabının iyileştirilmesi ve tümörlerin yarattığı immunsupresif alanın değiştirilmesini amaçlamaktadır. Bu hususta yapılan çalışmalarda, peptit bazlı aşılar, viral bazlı aşılar, hücre bazlı aşılar, antikör tedavileri ve immunomodülatör tedaviler geliştirilmiştir. (196) Kısaca bahsetmek gerekirse, peptit bazlı aşılar EGFRvIII, ısı şok proteinleri ve survivini hedef alan aktif immunterapi ajanlarıdır. Viral bazlı aşılar, modifiye poliovirus, onkolitik adenovirus Delta ve antiherpetik ajanlarla

beraber herpes virusu kullanılmaktadır. Hüce bazlı aşılar da kullanılan antijen sunucu özelliği olan dendritik hücreler, edinsel immun cevap oluşumunu sağlamaktadır. Bu hücrelerin ex vivo ortamda tümör antijenlerini işleme yeteneği mevcuttur. Ex vivo ortamda tümör hücreleriyle tanıştırılan dendritik hücreler daha sonra in vitro ortama alınarak hastanın immun sistemine geri verilmektedir. Bu sayede, hastanın kendi immun sistemi tümör hücrelerini yok etmeye başlamaktadır. (197) Büyüme faktörleri ve apoptotik genlere yönelik antikorlar pasif immunoterapiyi sağlamaktadır. İmmunmodulator tedaviler ise, sitokinlerin istenilen antitümör etkiyi yaratmak üzere manipule edilmesi ile oluşturulur. Tüm bu çalışmalar, henüz araştırma safhasındadır.

İntrakranyal tümörlere yönelik kemoterapötikler kullanılmasıdaki en büyük zorluklardan biri KBBdir. (198) Bu zorluğu aşmak adına, çeşitli nanopartiküller, kök hücreler ve viral vektörlerin kullanılması düşünülmüş ve bu husustaki çalışmalar başlatılmıştır. Ayrıca “convection enhanced delivery” ismi verilen bir pompanın operasyon kavitesine yerleştirilip kontrollü kemoterapötik salınımı yapmasını konu alan çalışmalar yapılmaktadır. (199)

2.7.4 Tümör Tedavi Alanları

Geleneksel tedavi modalitelerinin hasta sağ kalımı üzerine etkilerinin sınırlı olması, alternatif tedavi yollarının arayışına girilmesine neden olmuştur. 2000 senesinde Palti ve arkadaşları, farklı elektriksel alanlar ve bu alanların hücre bölünmesi üzerine etkilerini araştırmaya başlamış ve tümör tedavi alanlarını (tumor treating fields –TTF) tanımlamıştır. (200) TTF’ler bölünmekte olan tümör hücrelerinin kendi oluşturdukları elektriksel alanlar ile etkileşmektedir. Yüksek frekanslar ısıya neden olurken (radyofrekans ablasyonda olduğu gibi) düşük frekanslar daha ziyade kardiyak pacemakerlarda kullanılmaktadır. TTF’ler tümör hücrelerinin polaritesini 200 kilo Hertz (kHz)’lik bir frekansa ayarlamakta, bu sayede normal hücreler üzerinde etki göstermezken hızlı bölünen hücrelerin apoptoza girmesini indüklemektedir. (201)

2011 senesinde, Stupp ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada TTF kemoterapötiklerle kıyaslanmıştır. Her iki yöntem arasında sağ kalım süreleri açısından anlamlı sonuç olmasa da hastaların hayat kalitelerinin ve kognitif fonksiyonlarının TTF’de daha iyi olduğu gösterilmiştir. (202) Bu çalışmanın ardından, temozolomidin ile kıyaslamasının yapıldığı bir başka çalışmada, temozolomid ile kombine edilen TTF

tedavisinin sadece temozolomid tedavisine kıyasla sağ kalım ve PFS'ni anlamlı düzeyde arttırdığı gösterilmiştir. (203)

Bu modalitenin yan etkileri temozolomid ile benzer olmakla beraber, iritan ve allerjik cilt semptomları daha fazla görülmektedir. Bu semptomların tedavisinin kolay olduğu ve tedavinin sonlandırılmasına gerek olmadığı belirtilmiştir. (204)

2.7.5 Nüks Gliomların Tedavisi

Yüksek evreli gliom hastalarının neredeyse tamamında ilk tedaviden ortalama 32-36 hafta sonra nüks görülmektedir. Rekürrens sıklıkla, orijinal lokasyonun 2-3 cm çevresinde oluşmaktadır. (205) Nüks gliomların tedavisi için standardize edilmiş bir algoritma yoktur. Hastanın genel durumu uygunsa yeniden rezeksiyon için değerlendirilmelidir. İlk rezeksiyonun genişliğinden bağımsız olarak, ikinci cerrahide maksimum rezeksiyonun sağlanmasının sağ kalım süresi üzerine anlamlı etkisi bulunmaktadır. (206)

Stupp protokolünün (temozolomid tedavisi) henüz uygulanmadığı zamanlarda Young ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, nüks glioma nedeniyle operasyon planlanan hastalarda sağ kalım oranlarında artışı belirleyen en önemli faktörün Karnofsky skoru olduğu belirtilmiştir. Karnofsky skoru 60'ın üzerinde olan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 5.5 ayken; 60'ın altında olan hastalarda 2.25 aydır. (207)

Stupp protokolünün uygulanmaya başlamasıyla hastaların sağ kalımlarının uzadığı bilinmektedir. Helseth'in 2010 senesinde yayınladığı çalışmasında, temozolomid tedavisi altında nüks tümörü gelişen hastalarda yeniden ameliyat seçeneği araştırılmıştır. Tekrar ameliyat edilen hastaların ortalama sağ kalım süresi 18.4 ay olarak saptanmışken, ikinci operasyonun yapılmadığı hastalarda ortalama süre 8.6 aydır. (208) Pinski ve Lumenta'nın çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir, ancak bu çalışmalar retrospektiftir. (209)

Tekrar ameliyat seçeneği hususunda çeşitli prognostik kriterler bize yardımcı olmaktadır. Woodworth tarafından 2011 senesinde yayınlanan bir çalışmada, ikinci patoloji sonucu radyonekroz olarak raporlanan hastaların daha iyi bir prognoza sahip oldukları belirtilmiştir. (210) Radyonekroz haricinde, sağ kalım üzerine olumlu prognostik veri sağlayan diğer kriterler hastanın yaşının 50'den az olması, Karnofsky skorunun 70'in üzerinde olması, ameliyatlar arası sürenin uzun olması, daha küçük tümör hacmi ve daha büyük rezeksiyon alanıdır. (211) Bu bilgiler ışığında Park ve arkadaşları "Ulusal Sağlık

Enstitüsü Nüks GBM Skalası”nı yayınlamıştır.Bu skala günlük pratiğe yaygın olarak yansımada hasta değerlendirilmesi esnasında yol göstericidir. (212)

Tekrar ameliyat edilen hastalarda ameliyata bağlı komplikasyonların, ilk operasyondan farklı olup olmadığı Chang ve ekibi tarafından incelenmiştir. 2009 senesinde yayınlanan yazılarında, birinci ve ikinci operasyonlar arasında komplikasyon oranları ve hastane kalışı açısından anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir. (213)

Tümöre lokalize radyoterapi modaliteleri de değerlendirilmektedir. Perry tarafından yapılan bir çalışmada, nüks tümörüne yönelik sadece Gamma Knife radyocerrahi uygulanan bir grupta, hem Gamma Knife radyocerrahi hem de temozolomid kullanan bir grup karşılaştırılmış ve dual tedavi grubunda ortalama sağ kalım süresinin 15.5 ay olduğu gösterilmiştir. (214)

Bevacizumab, karmustin ve TTF nüks tümörü olan hastalarda kullanılması onaylanmış olan tedavilerdir. Bevacizumab’ın özellikle nüks tümörlü hastalarda kullanımı endikedir. Nüks tümörü olan hastalar üzerine yapılan bir çalışmada, bevacizumab tedavisinin özellikle 55 yaş üstü hastalarda sağ kalımı ve PFS’yi uzattığı gösterilmiştir. (215) Yeniden temozolomid tedavisi verilecek olan hastalarda temozolomide karşı direnç gelişebileceği unutulmamalıdır. (216)

2.8 Gliomların Prognozu

Yüksek evreleri gliomların prognozu, tümörün lokalizasyonu, histopatolojik tanı ve evre, genetik profil, proliferasyon indeksi, cerrahi rezeksiyonun genişliği, hastanın yaşı ve Karnofsky skoruna bağlıdır. (217)

Karnofsky skoru, hastaların fonksiyonel durumlarını irdeleyen ve prognozla ilişkilendirilebilen bir puanlama sistemidir. 80-100 puan aralığında hastalar kendi günlük aktivitelerini sürdürebilirken, 50-70 puan aralığında kişinin farklı seviyelerde yardıma ihtiyaç duyduğu anlamına gelmektedir. 40 puan ve aşağısı ise hastane yatışı gerektiren durumlara işaret etmektedir. (218)

Her ne kadar cerrahi tedavi, radyoterapi ve kemoterapi ile birleştirildiğinde tümör rekürrensi azaltılsa da kür yüzdesi hala çok düşüktür. (219) Hastaların ortalama sağ kalım süresi 14 ay olarak raporlanmıştır. (220) Adjuvan tedavilerin, sağ kalımı arttığı üzerine bir çok çalışma mevcuttur. (221)

“Recursive partitioning analysis (RPA)” yeni tanı almış beyin tümörü olan hastalarda prognozu tahmin etmede en sık başvurulanan skaladır. Hastanın yaşı, Karnofsky performans skoru, tümörün durumu ve yayılımının puanlanarak hastanın prognozunun tayinini sağlayan basit bir sistemdir. (222)

EORTC ve RTOG çalışmaları sonucunda, gliom hastalarında prognozu belirleyen en önemli iki faktörün yaş ve Karnofsky Performans Skalası olduğu kararlaştırılmıştır. (223) (Tablo 3)



Sınıf	Prognostik Faktör	Median sağ kalım süresi (ay)
RTOG		
III	Yaş <50, KPS: 90-100	17.9
IV	Yaş <50, KPS <90 Yaş>50 ve rezeksiyon sonrası nörolojik defisit yok	11.1
V	Yaş >50, KPS 70-100 ve rezeksiyon sonrası nörolojik defisit var / sadece biopsi yapılmış ve radyoterapi görmüş Yaş >50, KPS 70, nörolojik defisit yok	8.9
VI	Yaş >50, KPS 70-100, biopsi yapılmış ve radyoterapi görmüş Yaş >50, KPS <70, nörolojik defisit var	4.6
EORTC		
III	Yaş <50, WHO PS 0	17
IV	Yaş <50, WHO PS 1-2 Yaş >50, Gross total rezeksiyonu, minimal test puanı >27	15
V	Yaş >50, sadece biopsi, minimal test puanı <27	10

Tablo 3 RTOG ve EORTC Prognoz Sınıflamaları

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, KPS: Karnofsky Performans Skalası, EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, WHO-PS: Dünya Sağlık Örgütü Performans Skalası (224)

2.8.1 Prognostik Belirteçler

Prognostik belirteçler, bir kanserin doğal seyrinin tahmin edilebilirliğini sağlamakta ve hastaya yönelik planlanacak olan tedavinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. (225)

O6 metilguanin-DNA-metiltransferaz (MGMT) geni, kromozom 10q26 yerleşimli olan ve alkilleyici ajanların etkinliğini sınırlayabilen bir enzimdir. Ana görevi DNA tamiri olduğundan, gen aktif olduğunda kemoterapötiklerin etkilerini azaltmaktadır. Bu genin metilasyonu, geni anaktif hale getirmekte ve tümörün kemoterapötik ajanlara cevabını arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda, MGMT gen metilasyonu yüksek evreli gliomlarda %35-45 arasında izlenirken düşük evreli gliomlarda %80 oranında saptanmıştır. (226) Bu nedenle MGMT metilasyonu, gliomlar için pozitif bir prognostik belirteçtir.

IDH enzimi 2. kromozomda yerleşimi olan IDH1 geni tarafından kodlanmaktadır. Gliomlarda izlenen IDH mutasyonları sıklıkla 132. ve 172. kodonlar üzerinde görülmektedir. (227) Yapılan çalışmalar, IDH mutasyonunun evre II ve evre III gliomlarda, evre IV GBM'lere kıyasla daha fazla olduğunu göstermiştir. 2016 senesinde, WHO Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflamasında IDH mutasyonu varlığı gliomların tanı kriterleri arasına alınmıştır. IDH mutasyonu, evre II veya III gliomlar ve sekonder GBM'lerde görülmekle beraber, prognozu daha kötü olan primer de novo GBM'lerde izlenmemektedir. Bu bağlamda IDH mutasyonu gliomlar için pozitif bir prognostik belirteçtir. (228)

1p/19q kodelesyonu, daha ziyade oligodendrogial seriden gelişen gliomlarda görülmekte ve daha iyi kemoterapi cevabı ile ilişkili bir mutasyondur. (229) 1p/19q kodelesyonu gösteren tümörlerin nöroradyolojik tetkikler de daha belirsiz sınırlara ve sinyal heterojenitesine sahip olduğu gösterilmiştir. (230) 1p36 ve 19q13 kromozomlarında tumor oluşumu üzerine etkili olan bir çok genin yerleşmiş olduğu bilinmektedir. Bu genler arasında, NOTCH yolağı ile alakalı genler (HES2-5, MINDBOMB2, DLL3) WNT faktörleri (WNT4,DVL1,GSK3A) onkojen, protoonkojen ve tumor supresör genler, apoptozis ile ilişkili faktörler ve mTOR gibi kanser ilişkili faktörler sayılabilir. (231)

Alfa talasemi/mental retardasyon sendromu x-linked (ATRX) geni daha ziyade evre II ve III astrositomlarda ve sekonder GBM'lerde mutasyona uğrayan bir genidir. Oligodendrogial tümörler ve primer GBM'lerde ise neredeyse hiç görülmez. (232) Bu bağlamda, iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Telomeraz revers transkriptaz (TERT) geni promoter mutasyonları ise primer GBM'lerde en sık görülen mutasyonlardandır. Oligodendrogial kökenli gliomlarda da sık görülmekle beraber astrositer kökenli gliomlarda

sadece %10 oranında görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, IDH mutant tümörlerde TERT mutasyonunun olması iyi prognoz lehine bir gösterge olarak kabul edilmiştir. (233)

TP53 geni, 17. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş olan, hücre siklusunun regülasyonunda görev alan bir tümör supresör gendir. Evre II ve III astrositomlarda sıklıkla görülen TP53 mutasyonları, oligodendrogliyal tümörlerde neredeyse hiç görülmez. Yapılan çalışmalar TP53 mutasyonu ve prognoz arasında kesin bir ilişki bulamamıştır. (233)

Ki 67 (MIB-1) proliferasyon oranı için kullanılan bir belirteçtir. Neredeyse tüm tümörlerde bakılabilmekle beraber gliomların prognozu üzerine etkileri de araştırılmıştır. Tümör evresi arttıkça Ki 67 yüzdesinin de arttığı bilinmektedir. Ralte ve arkadaşlarının bir çalışmasında, Ki 67 yüzdesinin tümörün evresi, nüks oluşana kadar geçen zaman ve habis progresyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (234) Nakamura ve arkadaşları, anaplastik astrositomlarda Ki 67 yüzdesinin prognoz üzerine etkileri araştırmış ve nüks tümörlerde Ki 67 yüzdesinin daha yüksek olduğu bulmuştur. (235) Montine ve arkadaşları ise yaptıkları çalışma sonucunda, Ki 67 yüzdesinin %7.5'tan büyük olmasının yüksek evre ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu iddia etmiştir. (236) Jaros ve ekibi ise bu oranı %5 olarak vermiştir. (237) Literatürde, aksini iddia eden yayınlar da mevcuttur. (238,239)

İmmunhistokimyasal çalışmalar haricinde, floresan in situ hibridizasyon tekniği ile EGFR amplifikasyonu, PTEN delesyonu, CDKN2A delesyonu araştırılabilir. (240)

Yüksek evreli gliomlar bu moleküler belirteçler ışığında başlıca 3 gruba ayrılmaktadır. Birinci grup, IDH mutasyonu ve 1p19q kodelesyonu gösteren anaplastik oligodendrogliom ve anaplastik oligoastrositomları içeren grup olup en iyi prognoza sahiptir. İkinci grup, IDH mutasyonu ile beraber TP53 mutasyonu da gösteren temel olarak anaplastik astrositomların oluşturduğu gruptur ve birinci gruba göre prognozu daha kötüdür. Son grubu ise IDH mutasyonu olmayan GBM'ler oluşturur ve tüm gruplar içinde en kötü prognoza sahiptir. (241)

2.8.2 Tümör Lokalizasyonu ve Prognoz İlişkisi

Anaplastik astrositom ve GBM'lerin en sık olarak frontal ve temporal loblarda (%38-%21) anaplastik oligodendrogliom ve anaplastik oligoastrositomların ise %63 oranla temporal lob yerleşimli olduğu bilinmektedir. (242) Bu bilgiler ışığında tümör lokalizasyonunun prognoz üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır.

Ellingson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 12 aydan daha uzun sağ kalım süresine sahip olan hastalarda lezyonların genellikle sağ hemisfer yerleşimli olduğu gösterilmiştir. (243) Gene aynı ekibin yaptığı bir çalışmada, pozitif prognostik belirteç olarak kabul edilen MGMT metilasyonunun sol hemisfer yerleşimli tümörlerde daha sık görüldüğü kanıtlanmıştır. (244)

Bilello'nun 2016 senesinde yayınlanmış olan bir çalışmasında, tümörlerin yerleşim yerlerinin prognoz üzerine etkileri incelenmiş; eloquent bölge yerleşimli tümörlerin daha erken semptom vermeleri nedeniyle daha erken tedavi şansı yakalayabileceği bu nedenle prognozların rölatif olarak daha iyi olduğu ileri sürülmüştür. (245)

Mickevicius'un bir çalışmasında, ak madde yolakları üzerinden çevre parankime yayıldığı bilinen gliomların yerleşim yerlerine göre iştirak ettikleri ak madde yolağı ve prognoz arasındaki ilişki irdelenmiştir. Sonuç olarak, sağ anterior talamik lifler, sağ inferior frontooksipital fasikül, bilateral kortikospinal traktuslar ve korpus kallozum iştiraki olan tümörlerde sağ kalım süresinin kısaldığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada, hasta yaşı ve tümör lokalizasyonu arasında da ilişki olduğu gösterilmiş olup, sol posterior parietal lob yerleşimli tümörü olan hastaların genç; sağ frontal lob yerleşimli tümörü olan hastaların ise ileri yaşı olduğunu yayınlamıştır. (246)

Tümörlerin moleküler profillerinin, tümör lokalizasyonu üzerine etkili olduğu düşünülmüştür. Bu hususta Carrillo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, IDH mutasyonunun daha ziyade frontal lob lokalizasyonu ve daha az oranda halka şeklinde kontrast tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (6) Benzer şekilde Sonoda ve arkadaşları tarafından IDH mutant tümörlerin sadece serebral korteks yerleşimli olduğu ve temporal lob tutulumunun *IDH wildtype* tümörlere kıyasla daha nadir olduğu gösterilmiştir. (247) IDH mutant tümörlerin özellikle frontal lob yerleşimli olması, progenitör hücrelerinin prosensefalon kökenli olmasına, IDH mutasyonu olmayan tümörlerin farklı lokalizasyonları ise nonspesifik progenitör hücrelerden köken almalarına bağlanmıştır. (248)

Sonoda tarafından yürütülen bir çalışmada temporal lob yerleşimli IDH mutant, 1p/19q kodelesyonu olan tümörlerin (anaplastik oligodendrogliom ve anaplastik oligoastroitomlar) sağ kalım sürelerinin frontal yerleşimlilere kıyasla daha kısa olduğu anlaşılmıştır. Reyes-Botero'nun çalışması da Sonoda'yı destekler niteliktedir. (230,247) Aynı çalışmada, IDH mutant olan ancak 1p/19q kodelesyonu olmayan tümörlerin (anaplastik astroitomlar) sıklıkla

temporal yerleşimli oldukları gösterilmiş, ancak frontal ve temporal yerleşimli tümörler arasında sağ kalım süresi açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, frontal ve temporal lob yerleşimli GBM hastaları kıyaslanmıştır. Frontal lob yerleşimli tümörü olan hastalarda ortalama sağ kalım süresinin 14 ay, PFS'nin ise 9 ay olduğu görülmüştür. Temporal lob yerleşimli lezyonu olan hastalar da ise ortalama sağ kalım süresi 10 ay, PFS ise 17 aydır. İki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (249)

Tümör lokalizasyonunun prognoz üzerine etkisi araştırılırken dikkat çeken bir diğer konu, tümörün ventriküllere yakın olup olmadığıdır. Ventriküler sisteme 1 santimetreden daha yakın olan tümörlerin daha hızlı progresyon gösterdiği ve daha kısa sağ kalım süreleri ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur. (250)

Farklı biyolojik ve klinik davranışlar sergileyen GBM subtiplerinin (klasik, mezenkimal, nöral, pronöral, glioma-CpG ada metilatör fenotipi) moleküler yollarla vasıtasıyla belirli lokalizasyonları tercih edip etmediği üzerine çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda özellikle, nöral kök hücrelerin ve astrositer prekürsör hücrelerinin yerleşim yeri olan SVZ ve tümör subtipi arasındaki ilişki anlaşılmaya çalışılmıştır. (251,252) Steed ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, GBM'lerin subtipleri belirlenmiş ve bu subtiplerin SVZ'a uzaklığı arasındaki ilişki anlamlandırılmaya çalışılmıştır. Çalışma neticesinde pronöral ve nöral subtip GBM'lerin SVZ ve çevresinde yerleştiği; mezenkimal ve klasik subtiplerin ise SVZ'den uzakta, özellikle kortekste yerleştiği bulunmuştur. (253)

Zlatescu ve arkadaşlarının anaplastik oligodendrogliomlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, temporal lob, insula ve diensefalon yerleşimli tümörlerde 1p/19q kodelesyonunun daha az görüldüğü, dolayısıyla daha kötü prognoz sergiledikleri; frontal, oksipital ve parietal bölge yerleşimli lezyoların kontrast tutma yüzdesinin daha fazla olduğu bulunmuştur. (254)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Helsinki Bildirgesi'ne uyumlu olarak planlanan araştırma için, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındı. Öncelikle, 2013-2018 seneleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen biopsi örneklerinden yüksek evreli gliom tanısı alan hastalar belirlendi. Bu hastalar arasından dosya kayıtlarına (epikriz, nöroradyolojik tetkikler, ek tedavi ve takip kayıtları) ulaşılabilenler çalışmaya alındı.

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 2013-2018 seneleri arasında yüksek evreli gliom nedeniyle opere edilmiş hastalar
- Arşiv taramasında yatış dosyalarına ulaşılabilen hastalar
- Preoperatif ve postoperatif nöroradyolojik tetkiklerine ulaşılabilen hastalar
- Klinik takiplerine ulaşılabilen hastalar
- Patoloji Anabilim Dalı arşivlerinde saklanan parafin blokları immunhistokimyasal inceleme için uygun olan hastalar

3.2 Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların, klinik ve radyolojik bulguları, rezeksiyon miktarı ile hastaların sağ kalım süreleri, tümörlerin immunhistokimyasal özellikleri ile beraber değerlendirilmiştir.

3.2.1 Hastaların Preoperatif ve Postoperatif Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastalar, cinsiyet, yaş ve başvuru şikayetlerine göre değerlendirildi. Hastaların postoperatif dönemdeki klinik bulguları, preoperatif muayene bulguları ile kıyaslandı.

Hastaların postoperatif erken dönemde yapılmış olan nöroradyolojik tetkikleri retrospektif olarak değerlendirildi ve rezeksiyon miktarları (total, totale yakın, biopsi) belirlendi. Hastaların takiplerinde önce altı ayda bir, daha sonra ise senede bir çekilen MR'lar incelendi. Hastalarda nüks saptanıp saptanmadığı, saptandı ise PFS'nin ne kadar olduğu hesaplandı.

Preoperatif değerlendirme aşamasında hastaların MR görüntülemeleri incelenmiş olup tümör lokalizasyonu, kontrast tutulumu olup olmadığı, varsa kontrast tutulumunun şekli (diffüz, yamalı, çevresel), giral tutulum olup olmadığı, dural ve korpus kallosum infiltrasyonu olup olmadığı, gliomatozis varlığı ve farklı MR sekanslarındaki intensiteleri değerlendirilmiştir. Gliomatozis varlığı 3 veya daha fazla lob tutulumu için kullanılmıştır.

Tümör lokalizasyonu, kontrast tutulumu, giral tutulum, ek odak varlığı, gliomatozis varlığı, dura tutulumu, korpus kallozum tutulumu ve nekroz mevcudiyeti tüm hastalar için değerlendirilebilen parametreler olduğundan sağ kalım analizlerinde kullanıldı. T1, T2, difüzyon ve ADC sekanslarına ise, her hastada ulaşılamadığından sadece elimizdeki bilgiler sunulmuş, sağ kalım analizlerine dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların postoperatif dönemde aldıkları yardımcı tedaviler incelendi. Hastaların fakültemiz Onkoloji biriminde tedavi görmeyenleri için, poliklinik muayene kayıtları incelendi ve hala bilgi edinilemeyen hastalara telefon ile ulaşılarak gerekli bilgiler sağlandı.

Sağlık Bakanlığı "Ölüm Bildirim Sistemi"nden faydalanılarak ölen hastaların ölüm tarihlerine ulaşıldı. Bu bilgiler ışığında hastaların sağ kalım süreleri hesaplandı.

3.2.2 Yeni İmmunohistokimyasal İncelemelerin Yapılması

Histopatolojik olarak yeniden değerlendirilecek olan vakalar belirlendikten sonra İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden ilgili parafin bloklar çıkartıldı. Parafin bloklar, mikrotom ile 5 µm kalınlığında enine ve boyuna kesildi. Deparafinize ve hidrate edilen kesitler IDH2 ve Ki 67 antikoru ile boyandı. IDH antikoru ile boyanma pozitif ve negatif olarak raporlandı. Ki 67 antikoru ile boyanma ise yüzde olarak belirtildi. Ki 67 yüzdeleri %5'ten az, %5-15 arası ve %15'ten fazla olacak şekilde üç gruba ayrıldı.

3.2.3 WHO 2016 Sınıflamasına Göre Yapılan Yeni İncelemeler Neticesinde Ortaya Çıkan Tanıların Eski Tanılar ile Kıyaslanması

Çalışmamızda, WHO 2016 sınıflamasına göre tanımlanmış olan yeni entegre tanımlar, hastaların eski tanımları ile kıyaslandı ve aralarındaki farklılıklar incelendi.

Daha evvel yüksek evreli gliom teşhisi almış olan hastalar, IDH mutasyonu içerip içermemelerine göre yeniden sınıflandırıldı. Tüm örneklerin, Ki 67 yüzdeleri belirlenerek nüks ve tedavi yanıtları ile aralarında bir ilişki kurulmaya çalışıldı.

3.2.4 Hastaların Tedaviye Yanıtlarıyla Yeni Tanıları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların, bir kısmında adjuvan tedaviye iyi yanıt olduğu görülmüştür. Yeni incelemeler ışığında, hastaların tanımlarının da değişmesi, adjuvan tedavi cevabındaki farklılıkları açıklayabilir. Bu bağlamda, yeni tanımlara göre sınıflama yapıldıktan sonra, hastaların sağ kalım süreleri ile tanımlar arasında ilişki kurulmaya çalışıldı.

Niceliksel veriler olgu sayısı ve yüzdesi olarak ifade edilmiş olup niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanılmıştır. Niceliksel verilerin dağılımı belirlenmiş, ardından normal dağılım gösteren veriler $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Verilerin karşılaştırılmasında Student-t testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen veriler ise median (üst-alt) olarak ifade edilmiş olup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hastaların bir senelik yaşam süreleri Kaplan-Meier testi ile karşılaştırılmıştır.

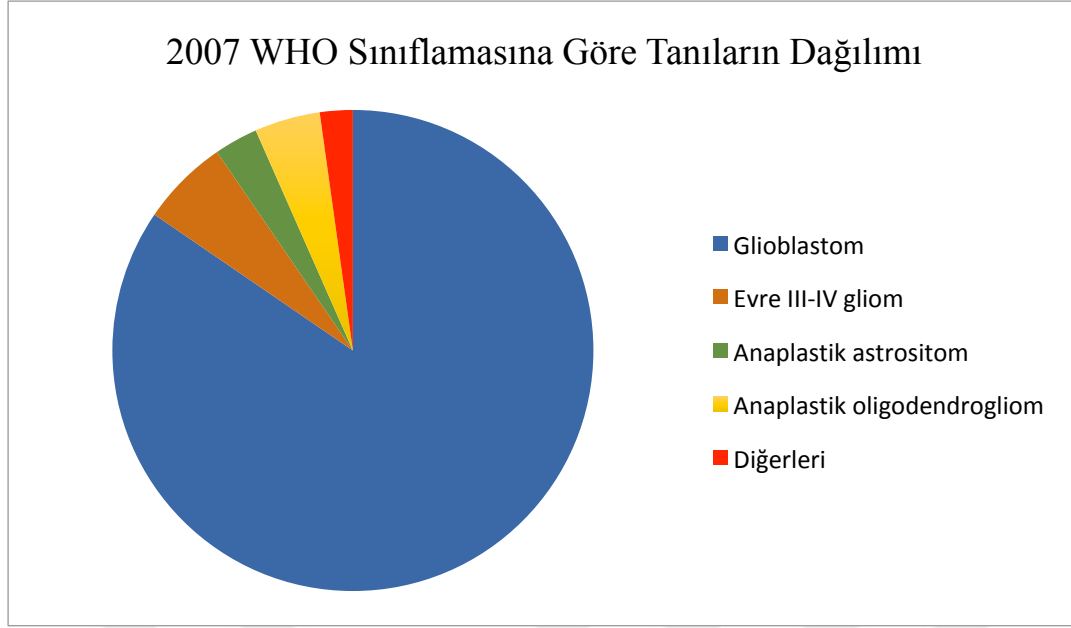
4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

2013-2018 seneleri arasında çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan toplam 135 hasta incelenmiştir.

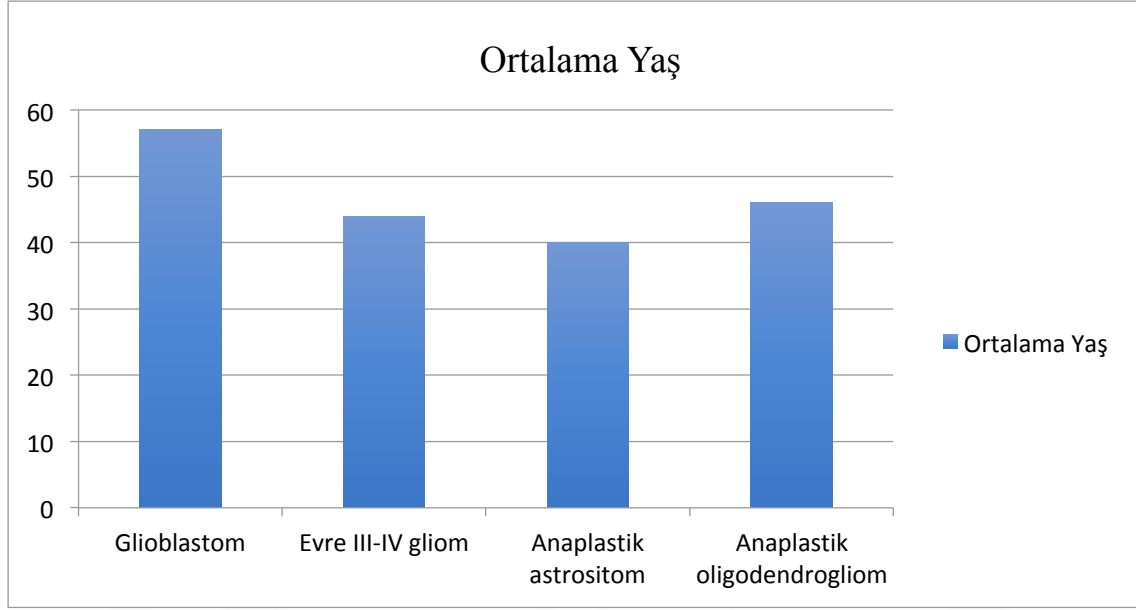
Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 7-85 arasında değişmekte olup hastaların yaş ortalamaları 55 olarak hesaplanmıştır. Hastaların 88'i (%65) erkek; 47'si (%35) kadındır.

Hastaların çalışmamız öncesi histopatolojik tanıları incelendiğinde; 115 hastada GBM (%85), dört hastada evre III astrositom (%3), altı hastada evre III oligodendrogliom (%4) saptanmış olduğu görüldü. Bir hastanın farklı lokalizasyondaki iki lezyonuna yönelik aynı seansta yapılan cerrahi sonucunda, sağ parietal yerleşimli kitlesinin evre III astrositom, sağ temporal yerleşimli kitlesinin ise GBM olduğu belirlendi. Bu hastanın lezyonları iki ayrı tümör olarak ele alındı. Sekiz hastanın (%6) histopatolojik inceleme sonuçları evre III-IV glial tümör olarak bulundu. Önceki histopatolojik incelemelerde diffuz glial tümör olarak belirlenmiş iki hasta nüks nedeni ile tekrar ameliyat edildi. Bir hastada GBM, diğerinde ise evre III oligodendrogliom saptandı. Yine ilk ameliyat sonrası histopatolojik inceleme sonucu gliosis olarak saptanan ve nüks nedeniyle tekrar ameliyat edilen bir diğer hastada ise, alınan örnek bu sefer nekroz olarak raporlandı ve hastanın patolojik tanısı GBM olarak değerlendirildi. Tüm bunların neticesinde 136 tümörün 117'si (%86) GBM, sekizi (%6) evre III-IV gliom, dördü (%3) anaplastik astrositom ve yedisi (%5) anaplastik oligodendrogliom olarak kabul edildi. (Şekil 2)



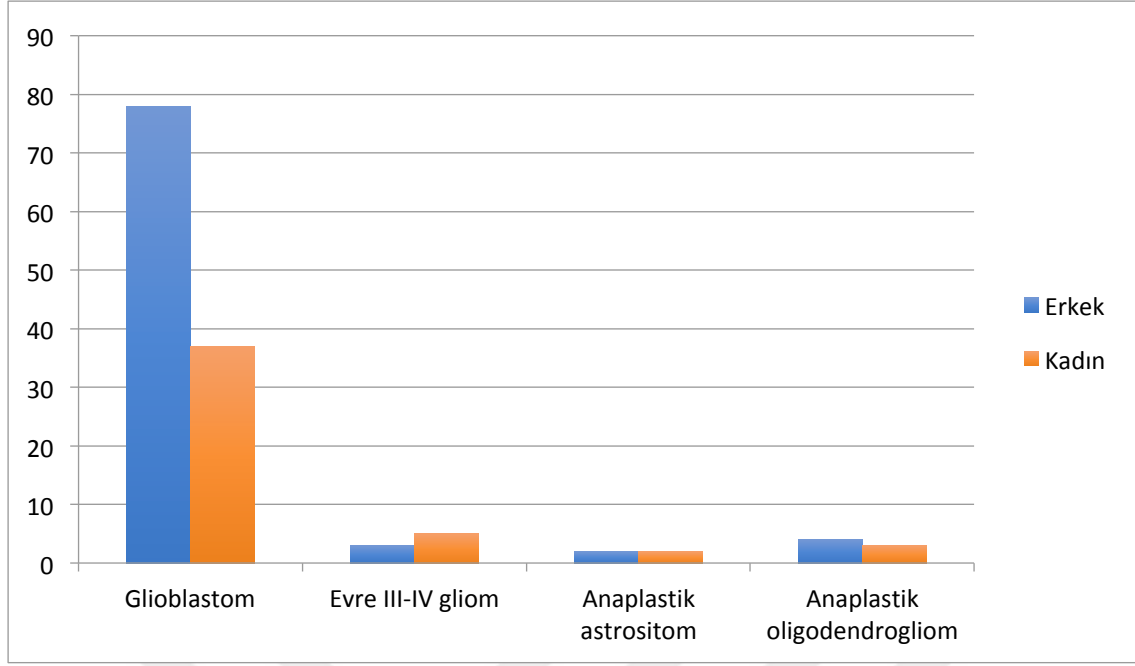
Şekil 2 Hastaların 2007 WHO Sınıflamasına göre tanıların dağılımı

Önceki histopatolojik tanılara göre hastaların yaşı değerlendirildiğinde, ortalama yaş GBM’lerde 57 (7-85), evre III-IV glial tümörlerde 44 (12-65), anaplastik astrositomda 40 (19-64), anaplastik oligodendrogliomda ise 46 (22-68)dır. (Şekil 3)



Şekil 3 Hastaların önceki patolojik tanılarına göre ortalama yaş dağılımı

Hastaların cinsiyet dağılımları değerlendirildiğinde GBM tanılı hastaların 78'i (%68) erkek, 37'si (%32) kadın; evre III-IV gliom tanılı hastaların üçü (%37.5) erkek, beşi (%62.5) kadın; anaplastik astrositom tanılı hastaların ikisi (%50) erkek, ikisi (%50) kadın; anaplastik oligodendrogliom tanılı hastaların dördü (%57) erkek, üçü (%43) kadındır. (Şekil 4)

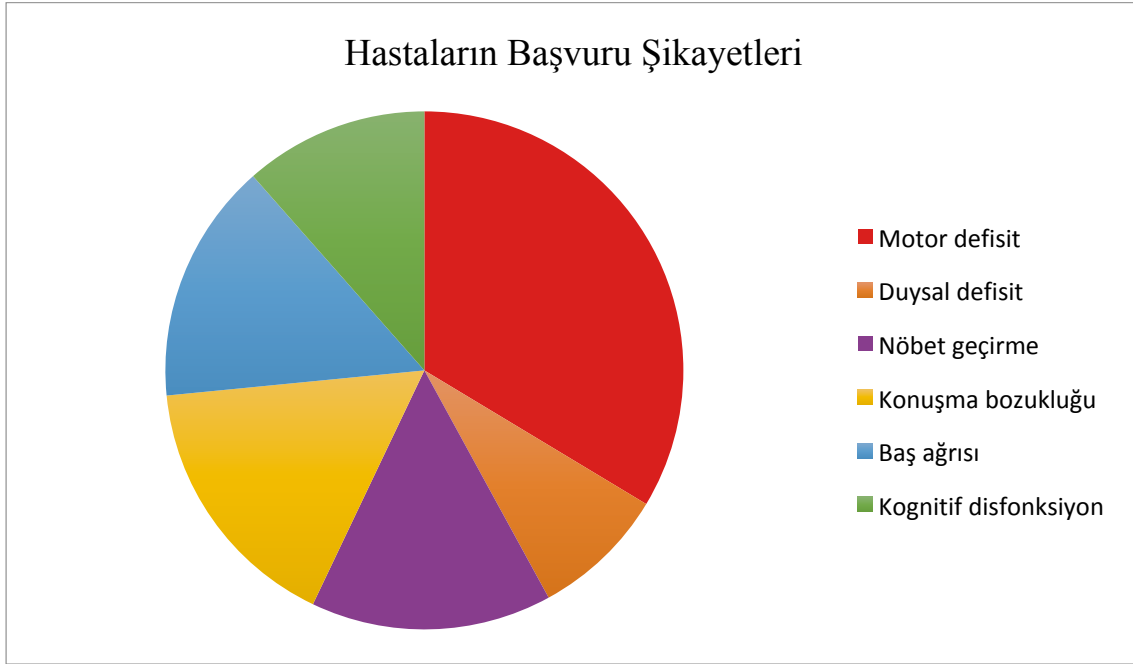


Şekil 4 Hastaların önceki patolojik tanılarına göre cinsiyet dağılımları

Hastaların 14'ü çalışma kapsamı boyunca rekürrens nedeniyle yeniden opere edilmiş. Bu hastalardan ikinci patolojisi, ilk patolojisi ile uyumlu olanların dokuz tanesi GBM, bir tanesi evre III oligodendrogliom, bir tanesi ise evre III-IV gliom tanısına sahiptir. Bir hastanın ilk tanısı evre II astrositom iken ikinci tanısı GBM olarak raporlanmış, bir başka hastada ise evre II oligodendrogliomun evre III oligodendroglioma transforme olduğu görülmüştür. Daha evvel bahsedilmiş olan bir hastanın ise ilk raporu gliosis ile uyumlu gelmiş, nüks kitlesinin histopatolojik tanısı ise nekroz olarak raporlanmıştır.

4.2 Hastaların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Hastaların başvuru şikayetleri motor defisit, duysal defisit, nöbet geçirme, konuşma bozukluğu, baş ağrısı ve kognitif disfonksiyon olmak üzere altı gruba ayrıldı. Hastaların 76'sında (%56) çeşitli düzeylerde motor defisit görülürken 19'unda (%14) duysal defisit, 34'ünde (%25) nöbet geçirme, 37'sinde (%27) konuşma bozukluğu, 34'ünde (%25) baş ağrısı ve 26'sında (%19) kognitif bozukluk izlenmiştir. (Şekil 5)



Şekil 5 Hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı

95 hastanın (%70) preoperatif nörolojik muayenesinde daha evvel bahsedilmiş olan sayı ve oranlarda defisit mevcut olup 40 hastanın (%30) nörolojik muayenesi normaldir. Hastaların erken postoperatif nörolojik muayeleri preoperatif muayeneleri ile kıyaslandığında 89 (%66) hastanın nörolojik muayenesinin stabil kaldığı izlenmiştir.

23 hastanın motor defisiti, bir hastanın duysal defisiti, iki hastanın konuşma bozukluğu ve altı hastanın kognitif statusu olmak üzere toplam 32 hastanın (%24) nörolojik muayenelerinin postoperatif dönemde tedricen iyileştiği izlendi.

Postoperatif dönemde 12 hastanın (%9) nörolojik muayenesinde kötüleşme saptandı. Bu hastaların beşinde yeni gelişen, dördünde ise mevcut defisit artışı şeklinde toplam dokuz hastada motor muayenede kötüleşme izlendi. Kognitif kötüleşme izlenen iki hastanın birinde ameliyat öncesi de kognitif kayıp mevcutken, ikinci hastada bu kayıp ameliyat sonrası dönemde ortaya çıktı. Bir hastada ameliyat sonrası yeni gelişen disfazi saptandı.

Üç hasta (%2), yatışları sırasında kaybedildi. İki hastada (%67) postoperatif erken dönemde intraserebral hematoma gelişmiş olup, cerrahi müdahaleye rağmen hastalar kurtarılamadı. Bazal Karnofsky performans skoru düşük olan diğer hasta ise, ameliyat kavitesinde abse gelişmesi sonrası antibiyoterapiye rağmen kaybedildi.

4.3 Hastaların Radyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tüm hastalar tümör lokalizasyonuna göre incelendiğinde 53 (%39) frontal lob, 39 (%29) temporal lob, 16 (%12) parietal lob, dört (%3) oksipital lob, beş (%4) insular lob, sekiz (%6) korpus kallozum, altı (%4) talamus, bir (%0.5) serebellar hemisfer, iki (%1) intraventriküler ve bir (%0.5) septum pellucidum yerleşimli tümör olduğu görülmüştür.

Hastaların tüm radyolojik özellikleri Tablo 4 ve 5'te özetlenmiştir.

NO	TUMOR LOKALİZASYON U	KONTRAST TUTULUMU	GİRAL TUTULUM	EK ODAKLAR	T1W	T2W	DAG	ADC	GLİOMATOZİS	DURA TUTULUMU	KORPUS KALLOZUM TUTULUMU	NEKROZ	EK ÖZELLİKLER	1. PATOLOJİ	
1	Temporal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	İzo	Hiper	0	1	0	1		Grade IV GBM	
2	Intraventriküler	Diffuz	0	0	Hipo	İzo	Hipo	Hipo	0	0	0	0	Kalsifikasyon	Grade IV GBM	
3	Frontal	Diffuz	1	0	Hipo	Hiper	İzo	Hiper	0	1	1	1		Grade IV GBM	
4	Frontal	Çevresel	0	0	Hipo	İzo	0	0	0	1	0	1	Kanama	Grade IV GBM	
5	Parietal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	0	0	0	0	0	1	Kist	Grade IV GBM	
6	Frontal	Diffuz	0	0	Hipo	Hiper	Hiper	İzo	0	1	0	0	Kist	Grade IV GBM	
7	Frontal	Çevresel	1	0	Hipo	Hiper	0	0	0	0	0	1		Grade IV GBM	
8	İnsular	Çevresel	1	1	Hipo	İzo	İzo	Mix	1	0	0	1		Grade IV GBM	
9	Frontal	Çevresel	0	0	Hipo	Mix	Mix	Mix	0	1	1	1		Grade IV GBM	
10	Temporal	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	Hipo	Hiper	0	0	0	1	Kist	Grade IV GBM	
11	Temporal	Çevresel	0	0	Hipo	İzo	İzo	Hipo	0	0	0	0		Grade IV GBM	
12	Frontal	Yamasal	0	0	Hipo	Hiper	Hiper	İzo	0	1	0	0		Grade III-IV gliom	
13	Parietal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	Hipo	Hiper	1	0	0	0	Kist	Grade IV GBM	
14	Temporal	Diffuz	0	0	Hipo	Hiper	0	0	0	0	0	1		Grade IV GBM	
15	Biventriküler	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	0	0	0	0	1	1		Grade IV GBM	
16	Frontal	Diffuz	1	1	Hipo	İzo	Hiper	Hipo	0	0	0	1		Grade IV GBM	
17	Korpus kallosum	Yamasal	0	0	Hipo	İzo	İzo	0	1	0	1	0		Grade IV GBM	
18	Frontal	Çevresel	0	1	Hipo	İzo	Mix	Hipo	0	1	1	1		Grade IV GBM	
19	Frontal	Mikst	1	1	Hipo	İzo	Hiper	Hipo	1	0	1	1	Kanama	Grade IV GBM	
20	Temporal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	0	0	1	0	0	1		Grade IV GBM	
21	Septum pellucidu	Yamasal	0	0	Hipo	İzo	İzo	Hipo	0	1	1	0	Seeding	Grade III-IV gliom	
22	Frontal	Çevresel	1	0	Hipo	Hiper	Hipo	Hiper	0	0	0	0		Grade IV GBM	
23	Frontal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	Hiper	Hiper	0	0	1	1		Grade IV GBM	
24	Talamik	Yamasal	0	0	İzo	Hiper	Hiper	Hipo	0	0	0	1		Grade IV GBM	
25	Frontal	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	Hipo	Hiper	0	1	0	0		Grade IV GBM	
26	Temporal	Çevresel	0	1	Hipo	İzo	Hiper	İzo	1	0	0	1		Grade IV GBM	
27	Temporal	Çevresel	1	1	Hipo	İzo	Hiper	Hipo	1	0	0	1		Grade IV GBM	
28	Temporal	Yok	0	0	Hipo	Hiper	Hiper	Hipo	0	0	1	1		Grade IV GBM	
29	Temporal	Çevresel	0	0	Hipo	İzo	0	0	0	1	0	1		Grade IV GBM	
30	Frontal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	Hipo	İzo	0	0	0	0		Grade IV GBM	
31	Frontal	Çevresel	0	1	Hipo	İzo	Hiper	Hipo	0	1	1	1		Grade IV GBM	
32	Frontal	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	0	0	0	0	1	1		Grade IV GBM	
33	Frontal	Çevresel	0	1	Hipo	İzo	İzo	Hipo	0	1	1	1	Kist	Grade IV GBM	
34	Frontal	Diffuz	0	1	İzo	İzo	0	0	0	0	1	1		Anaplastik oligodendrogliom	
35	Frontal	Yok	0	0	Hipo	Hiper	Hiper	İzo	0	0	0	0		Anaplastik astroitom	
36	Temporal	Çevresel	0	0	İzo	Mix	0	0	0	0	0	1	Kanama	Grade IV GBM	
37	Temporal	Çevresel	0	0	0	Hiper	0	0	0	0	0	1		Grade IV GBM	
38	Temporal	Çevresel	0	1	0	Hiper	0	0	0	0	0	1		Grade IV GBM	
39	Sol frontal kitle	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	Hipo	Hiper	0	1	1	1	Kist	Grade IV GBM	
40	Parietal	Çevresel	0	0	Hipo	0	Hiper	Hipo	0	0	0	1		Grade IV GBM	
41	Parietal	Çevresel	1	0	Hipo	İzo	0	0	0	0	1	1	Kistik,ependim	Grade IV GBM	
42	Parietal	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	Hiper	Mix	0	0	1	1	Uzak odak	Grade IV GBM	
43	Korpus kallosum	Diffuz	0	0	Hipo	İzo	0	0	0	1	1	0		Grade III-IV gliom	
44	Korpus kallosum	Diffuz	0	0	Mix	İzo	Hiper	Hipo	0	1	1	1		Grade IV GBM	
45	Parietal	Çevresel	0	0	Hipo	İzo	Hipo	Hiper	0	0	0	1		Grade IV GBM	
46	Talamik	Diffuz	0	0	Hipo	Hiper	Hiper	Hipo	0	0	0	1	Beyin sapı tut	Grade IV GBM	
47	Parietal	Çevresel	0	1	Hipo	İzo	Hiper	Hiper	0	0	0	1		Grade IV GBM	
48	Korpus kallosum	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	İzo	İzo	0	0	1	1	Kist	Grade IV GBM	
49	Sağ serebellar h	Yamasal	0	0	Hipo	Hiper	0	0	0	0	0	1		Anaplastik oligodendrogliom	
50	Frontal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	0	0	0	0	1	1		Grade IV GBM	
51	Frontal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	Hipo	Hiper	0	1	1	0	Kist	Grade IV GBM	
52	Talamik	Yamasal	0	0	Hipo	İzo	Hiper	Hipo	0	0	0	1	Beyin sapı tut	Grade IV GBM	
53	Temporal	Çevresel	0	1	Hipo	İzo	Hiper	Hipo	0	1	0	1		Grade IV GBM	
54	Frontal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	0	0	0	0	1	1		Grade IV GBM	
55	Temporal	Çevresel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		Grade IV GBM	
56	Parietal	Çevresel	0	0	0	Hiper	0	0	0	1	1	1		Grade IV GBM	
57	Temporal	Çevresel	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1		Grade IV GBM	
58	Temporal	Çevresel	0	0	Hipo	İzo	Hiper	Hipo	0	0	0	1		Grade IV GBM	
59	Parietal	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	Hiper	Hipo	0	1	1	1		Grade IV GBM	
60	Parietal	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	Hiper	İzo	0	0	1	1		Grade IV GBM	
61	Temporal	Çevresel	0	0	Hipo	İzo	0	0	0	0	0	1		Grade IV GBM	
62	Frontal	Çevresel	0,0	0,0	Hipo	Hiper	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	0,0	0,0	0,0	1,0		Grade IV GBM	
63	Temporal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	Hipo	Hiper	1	0	0	1		Grade IV GBM	
64	İnsular	Çevresel	0	0	Hipo	İzo	Mix	Mix	0	0	0	1		Grade IV GBM	
65	Oksipital	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	0	0	0	0	0	1		Grade IV GBM	
66	İnsula	Yok	0	0	Hipo	İzo	Hiper	İzo	0	0	1	0		Grade III-IV gliom	
67	Sağ frontal	Çevresel	1	1	Hipo	Hiper	Hiper	Hipo	0	1	0	0		Grade IV GBM	
68	Oksipital	Diffuz	0	1	İzo	Hiper	Hipo	Hiper	0	0	0	0		Anaplastik oligodendrogliom	
69	Korpus kallosum	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	Hipo	Hiper	1	1	1	1		Anaplastik oligodendrogliom	
70	Temporal	Çevresel	0	1	Hipo	İzo	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	0	1	0	1		Grade IV GBM (sağ temporal) Anaplastik astroitom (sağ parietal)	
71	Temporal	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	Hiper	Hipo	0	1	0	1	Kanama	Grade IV GBM	
72	Temporal	Diffuz	0	1	İzo	İzo	0	0	0	1	0	1		Grade IV GBM	
73	Oksipital	Çevresel	0	0	Hipo	İzo	Hipo	Hiper	0	1	0	1		Grade IV GBM	
74	Frontal	Diffuz	0	1	Hipo	Hiper	Hiper	Hipo	0	1	0	0		Grade IV GBM	
75	İnsula	Yamasal	0	0	Hipo	Hiper	Hiper	Hiper	0	0	0	0		Anaplastik astroitom	
76	Frontal	Yamasal	0	0	Hipo	Hiper	Hipo	Hiper	0	0	0	0		Grade III-IV gliom	
77	Temporal	Çevresel	0	0	Hiper	Hiper	0	0	0	1	0	1		Grade III-IV gliom	
78	Frontal	Çevresel	0	0	Mix	İzo	Hiper (mikst)	Hipo (mikst)	0	0	1	1	Kanama	Grade IV GBM	
79	Temporal	Çevresel	1	0	Hipo	İzo	Hipo	Hipo	0	0	0	1	Ependimal inv	Grade IV GBM	
80	Frontal	Çevresel	0	0	0	İzo	Hipo	Hiper	0	1	1	1		Grade IV GBM	
81	Temporal	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	Hiper	Hipo	0	0	0	1	Kanama	Grade IV GBM	
82	Parietal	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	Hiper	Hipo	0	1	0	1		Grade IV GBM	
83	Parietal	Çevresel	0	1	Hipo	İzo	0	0	0	1	1	1		Grade IV GBM	
84	Parietal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	Mix	Mix	0	0	0	1		Grade IV GBM	
85	Parietal	Mikst	1	1	Hipo	İzo	Mix	Mix	1	1	1	1		Grade IV GBM	
86	Temporal	Çevresel	0	1	Hipo	İzo	Mix	Mix	0	0	0	1		Grade IV GBM	
87	Talamik	Çevresel	0	1	Mix	Mix	Periferik hipo santral hiper	Periferik hiper santral hipo	0	0	0	1	Kanama	Grade IV GBM	
88	Frontal	Yamasal	0	1	Hipo	Hiper	Hiper	Hiper	0	0	1	0		Grade IV GBM	
89	Frontal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	0	0	0	0	0	1		Grade IV GBM	
90	Korpus kallosum	Çevresel	0	0	Hipo	İzo	Periferik hipo santral hiper	Periferik hiper santral hipo	1	1	1	1		Grade IV GBM	
91	İnsula	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	Hiper	Hipo	0	0	0	0		Grade III-IV gliom	
92	Frontal	Diffuz	0	0	İzo	İzo	0	0	0	1	1	0	Kistik	Anaplastik oligodendrogliom	
93	Frontal	Çevresel	0	1	Hipo	Mix	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	0	1	0	1	Kanama	Grade IV GBM	
94	Frontal	Çevresel	0	1	Hipo	İzo	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	1	0	0	1		Grade IV GBM	
95	Temporal	Çevresel	0	0	Hipo	İzo	Hiper	Hipo	0	0	1	1		Grade IV GBM	
96	Korpus kallosum	Çevresel	0	1	Hipo	İzo	Hiper	Hipo	0	1	1	1	Kanama	Grade IV GBM	

97	Temporal	Diffuz	0	0	Hipo	Hiper	Hipo	Izo	0	1	0	1	Kist	Grade IV GBM
98	Frontal	Çevresel	1	1	Hipo	Mix	Hipo	0	0	0	0	1		Grade IV GBM
99	Temporal	Çevresel	0	0	Hipo	Izo	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	0	0	0	1	Ependimal inv	Grade IV GBM
100	Oksipital	Çevresel	0	0	Izo	Izo	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	0	0	0	1		Grade IV GBM
101	Frontal	Çevresel	1	0	Hipo	Hiper	Hiper	Hiper	0	1	1	1		Grade IV GBM
102	Temporal	Yamasal	0	1	Hipo	Hiper	Hiper	Izo	0	0	0	0		Grade IV GBM
103	Frontal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	1	0	1	1		Grade IV GBM
104	Temporal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	Hipo	Hiper	0	0	0	1		Grade IV GBM
105	Temporal	Çevresel	1	1	Izo	Hiper	Izo	Hiper	0	0	0	0		Grade IV GBM
106	Temporal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	Izo	Hiper	0	1	0	1	Ependimal inv	Grade IV GBM
107	Frontal	Çevresel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		Grade IV GBM
108	Temporal	Çevresel	0	0	Izo	Izo	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	0	0	0	1	Kist, ependim	Grade IV GBM
109	Frontal	Çevresel	0	0	0	Hiper	0	0	1	0	0	1	Kanama	Grade IV GBM
110	Frontal	Diffuz	0	1	Hipo	Izo	Hiper	Hipo	0	0	0	0		Anaplastik oligodendrogliom
111	Parietal	Çevresel	0	0	Hipo	Mix	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	0	0	0	1		Grade IV GBM
112	Frontal	Çevresel	0	0	Izo	Izo	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	0	1	1	1		Grade IV GBM
113	Temporal	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	1	0	1	1	Kanama	Grade IV GBM
114	Frontal	Çevresel	0	1	Hipo	Izo	Hiper	Hipo	0	1	1	1		Grade IV GBM
115	Temporal	Diffuz	0	1	Hipo	Hiper	Hiper	Hiper	0	0	0	0		Grade IV GBM
116	Frontal	Yamasal	0	0	Hipo	Hiper	Hiper	Hipo	0	1	1	1	Kanama	Anaplastik oligodendrogliom
117	Frontal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	Izo	Izo	0	0	0	1		Grade IV GBM
118	Temporal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	0	0	0	1		Grade IV GBM
119	Frontal	Yamasal	0	0	Hipo	Hiper	Hiper	Hiper	0	0	1	0		Anaplastik astrositom
120	Frontal	Çevresel	1	0	Hipo	Izo	Hiper	Hipo	0	0	0	1	Kanama	Grade IV GBM
121	Parietal	Çevresel	0	0	Hipo	Izo	Hiper	Hipo	0	0	0	1		Grade IV GBM
122	Frontal	Çevresel	0	1	Hipo	Izo	Hiper	Hipo	0	0	0	1	Kanama	Grade IV GBM
123	Frontal	Çevresel	0	1	0	Hiper	0	0	1	0	0	1		Grade IV GBM
124	Temporal	Çevresel	0	0	Mikst	Izo	Mix	Mix	0	1	0	1	Kalsifikasyon	Grade IV GBM
125	Temporal	Çevresel	0	0	Izo	Izo	0	0	0	0	1	1		Grade IV GBM
126	Temporal	Çevresel	1	0	Hipo	Hiper	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	0	0	0	1	Kist	Grade IV GBM
127	Korpus kallozum	Çevresel	0	1	Mix	Mix	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	0	0	1	1	Kanama	Grade IV GBM
128	Frontal	Çevresel	0	1	Hipo	Hiper	Mix	Hiper	1	0	1	0		Grade IV GBM
129	Talamik	Çevresel	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1		Grade IV GBM
130	Frontal	Çevresel	0	1	0	Hiper	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	0	0	0	1	Kist, kanama	Grade IV GBM
131	Talamik	Yamasal	0	0	Hipo	Izo	Izo	Hiper	0	0	1	0		Grade IV GBM
132	Frontal	Çevresel	1	1	Hiper	Mix	Hiper	Hipo	0	0	0	1	Kanama	Grade IV GBM
133	Temporal	Çevresel	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1		Grade IV GBM
134	Frontal	Çevresel	0	0	Hipo	Hiper	Periferik hiper santral hipo	Periferik hipo santral hiper	0	1	1	1	Kanama	Grade IV GBM
135	Frontal	Çevresel	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1		Grade III-IV gliom

Tablo 4 Hastaların tanılarına göre radyolojik özellikleri

	Nekroz	Korpus kallozum tutulumu	Dura tutulumu	Gliomatozis	Tümör içine kanama	Kist	Giral tutulum	Ek odak
Frontal	36	26	22	6	11	6	11	23
Temporal	35	4	10	6	3	4	5	16
Parietal	15	7	5	2	-	3	2	7
Oksipital	3	-	1	-	-	-	-	2
İnsula	2	1	-	1	-	-	1	1
Korpus Kallozum	6	8	5	2	2	1	-	2
Talamus	5	1	-	-	1	-	-	2

Tablo 5 Lokalizasyonlarına göre tümörlerin özellikleri

Patolojik tanıların lokalizasyonları irdelendiğinde ise; GBM'lerin 43'ü (%37) frontal, 39'u (%33) temporal, 16'sı (%14) parietal, üçü (%2.5) oksipital, ikisi (%2) insular, altısı (%5) korpus kallozum, altısı (%5) talamus ve ikisi (%2) intraventriküler yerleşimlidir. Evre III-IV gliomların üçü (%37.5) frontal, biri (%12.5) temporal, ikisi (%25) insular, biri (%12.5) korpus kallozum, biri (%12.5) septum pellucidum; anaplastik astrositomların ikisi (%50) frontal, biri (%25) temporal, biri (%25) insula; anaplastik oligodendrogliomların ise dördü (%57) frontal, biri (%14) oksipital, biri (%14) korpus kallozum, biri (%14) ise serebellar hemisfer yerleşimlidir.

Kontrast tutma özellikleri patolojik tanılara göre incelendiğinde, GBM hastalarında 97 (%83) çevresel, altı (%5) yamasal, 11 (%9) diffuz; evre III-IV gliom hastalarında üç (%37.5) çevresel, üç (%37.5) yamasal, bir (%12.5) diffuz; anaplastik astrositom hastalarında bir (%25) çevresel, iki (%50) yamasal ve anaplastik oligodendrogliom hastalarında bir (%14) çevresel, iki (%29) yamasal, dört (%57) diffuz kontrast tutulumu izlenmiştir. Bir evre III-IV gliom ve bir anaplastik astrositom hastasında kontrast tutulumu izlenmemiştir.

Radyolojik nekroz mevcudiyeti ile patolojik tanılar kıyaslanmış ve 100 (%85) GBM, iki (%25) evre III-IV gliom ve dört (%57) anaplastik oligodendrogliom hastasında nekroz izlenmiştir. İstatistiksel çalışmalar sonucunda, GBM'lerde nekroz varlığı anlamlı olarak sonuçlanmıştır. ($p < 0.01$) (Tablo 6)

			Nekroz		Total
			,Yok	Var	
Tanılar	GBM	Count	17	100	117
		% within nekroz	58,6%	94,3%	86,7%
	Evre III-IV gliom	Count	6	2	8
		% within nekroz	20,7%	1,9%	5,9%
	Anaplastik astrositom	Count	4	0	3
		% within nekroz	10,3%	0,0%	2,2%
	Anaplastik oligodendrogliom	Count	3	4	7
		% within nekroz	10,3%	3,8%	5,2%
	Total	Count	29	106	135
		% within nekroz	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 6 Patolojik tanılara gore nekroz varlığı

Nekroz varlığı ve tümör lokalizasyonları değerlendirildiğinde, frontal ve temporal yerleşimli tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde nekroz olduğu görülmüştür. (p: 0.044) (Tablo 7)

Kontrast tutma özellikleri ve nekroz varlığı arasındaki ilişki irdelendiğinde ise, nekroz varlığında çevresel kontrast tutulumunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. (p < 0.01) (Tablo 8)

			Nekroz		Total
			Yok	Var	
Tümör lokalizasyonu	Frontal	Count	15	38	53
		% within nekroz	51,7%	35,8%	39,3%
	Temporal	Count	4	35	39
		% within nekroz	13,8%	33,0%	28,9%
	Parietal	Count	1	15	16
		% within nekroz	3,4%	14,2%	11,9%
	Oksipital	Count	1	3	4
		% within nekroz	3,4%	2,8%	3,0%
	İnsula	Count	3	2	5
		% within nekroz	10,3%	1,9%	3,7%
	Diğer	Count	5	13	18
		% within nekroz	17,2%	12,3%	13,3%
	Total	Count	29	106	135
		% within nekroz	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 7 Tümör lokalizasyonlarına göre nekroz varlığının değerlendirilmesi

			Nekroz		Total
			Yok	Var	
Kontrast tutulum paternleri	,00	Count	1	0	1
		% within nekroz	3,4%	0,0%	0,7%
	Çevresel	Count	10	91	101
		% within nekroz	34,5%	85,8%	74,8%
	Diffuz	Count	9	8	17
		% within nekroz	31,0%	7,5%	12,6%
	Yamasal	Count	8	4	12
		% within nekroz	27,6%	3,8%	8,9%
	Mix	Count	0	2	2
		% within nekroz	0,0%	1,9%	1,5%
	Tutulum yok	Count	1	1	2
		% within nekroz	3,4%	0,9%	1,5%
	Total	Count	29	106	135
		% within nekroz	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 8 Kontrast tutulum paternlerine göre nekroz varlığının incelenmesi

MR özellikleri ve IDH durumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, giral tutulum, ek odak varlığı, gliomatozis ve korpus kallozum tutulumu ile IDH pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki kurulamamıştır. Giral tutulum IDH mutant tümörlerde %11, IDH negatif tümörlerde %14; ek odak IDH mutant tümörlerde %44, IDH wildtype tümörlerde %40; gliomatozis IDH mutant tümörlerde %14, IDH negatif tümörlerde %13; korpus kallozum tutulumu ise IDH mutant tümörlerde %56, IDH negatif tümörlerde %35 oranında saptanmıştır. Ancak, dura tutulumu ve nekroz varlığının IDH ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da klinik olarak anlamlı saptanmıştır. IDH negatif hastalarda, nekroz varlığı ve dura tutulumu ihtimalinin belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür. (nekroz varlığı, p:0.083; dura tutulumu, p:0.155) (Tablo 9 ve 10)

			IDH		Total
			Negatif	Pozitif	
Nekroz varlığı	Yok	Count	25	4	29
		% within IDH	19,8%	44,4%	21,5%
	Var	Count	101	5	106
		% within IDH	80,2%	55,6%	78,5%
Total	Count		126	9	135
	% within IDH		100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 9 Nekroz varlığı ve IDH durumu arasındaki ilişki

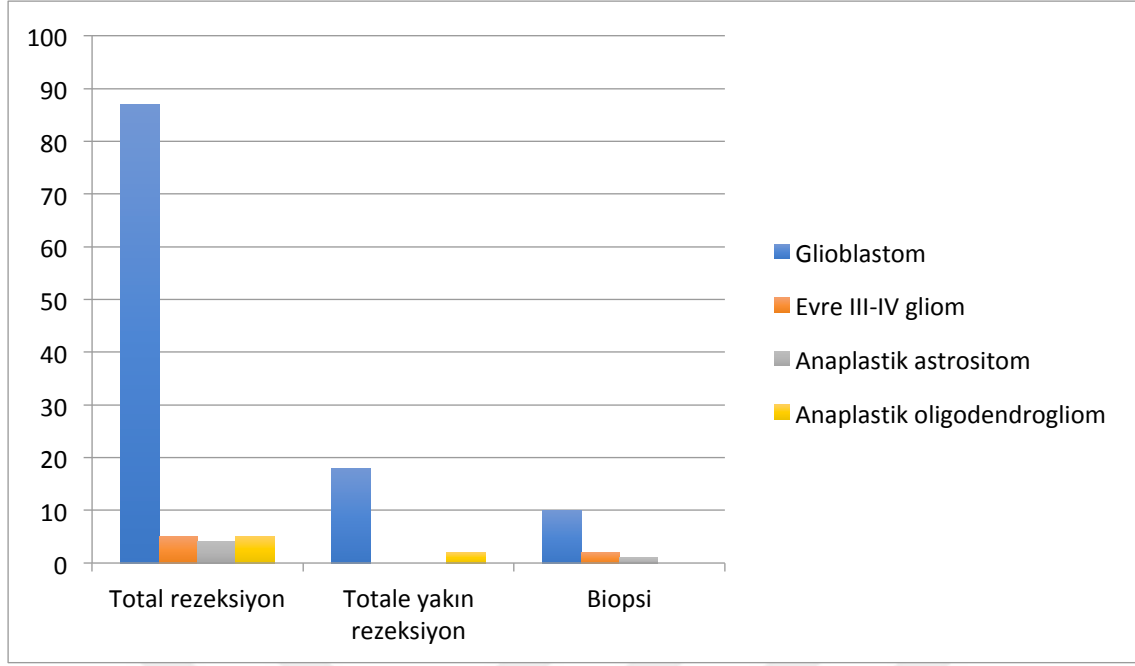
			IDH		Total
			Negatif	Pozitif	
Dura tutulumu	Yok	Count	83	8	91
		% within IDH	65,9%	88,9%	67,4%
	Var	Count	43	1	44
		% within IDH	34,1%	11,1%	32,6%
Total	Count		126	9	135
	% within IDH		100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 10 Dura tutulumu ve IDH durumu arasındaki ilişki

4.4 Hastaların Tedavilerinin Değerlendirilmesi

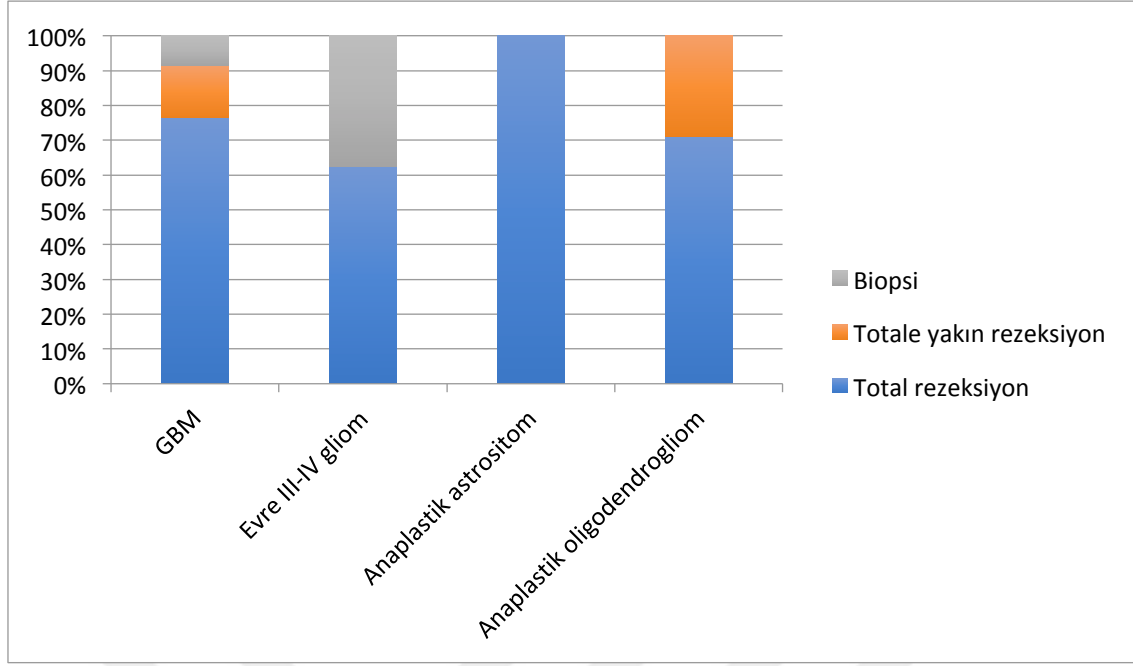
Rezeksiyon miktarları, total, totale yakın ve biopsi olarak gruplandırılmış olup hastaların 102'sine (%75.5) total rezeksiyon, 20'sine (%15) totale yakın rezeksiyon, 13'üne (%10) ise biopsi yapılmıştır.

Önceki histopatolojik tanılarına göre incelendiğinde, total rezeksiyon yapılan hastaların 87'si (%85.29) GBM, beşi (%4.9) evre III-IV gliom, dördü (%3.92) anaplastik astrositom, beşi (%4.9) anaplastik oligodendrogliom tanılıdır. Bir hastanın patoloji raporu ise nekroz olarak raporlanmıştır. GBM tanılı hastalardan bir tanesinin çalışma süresinden önceki cerrahisine ait patoloji raporunun evre II astrositom; anaplastik oligodendrogliom tanılı hastalardan bir tanesinin çalışma öncesi döneme ait patolojik tanısının ise evre II astrositom olduğu bilinmektedir. Total rezeksiyon yapılmış olan hastalardan 13'ü (%12.74) çalışmamız süresince rekürrens nedeniyle ikinci defa opere edilmiştir. Bu hastalar içerisinde dokuz hastanın patoloji tanıları değişmemiştir (Yedi hasta GBM, bir hasta evre III-IV gliom, bir hasta anaplastik oligodendrogliom). Bir hastanın daha evvel evre II gliom olan tanısı GBM olarak, bir hastanın evre II astrositom olan tanısı anaplastik oligodendrogliom olarak, bir hastanın ise nekroz olan tanısı gliosis olarak değişmiştir. Bir hastaya ise ikinci cerrahi olarak yalnızca kist aspirasyonu yapılmış olup yeni histopatolojik değerlendirme yapılmamıştır. Totale yakın rezeksiyon yapılan 20 hastanın, eski sınıflamaya göre, 18'i (%90) GBM, ikisi (%10) anaplastik oligodendrogliom tanılıdır. Biopsi yapılan 13 hastanın tanılarının ise GBM (10, %76.92), evre III-IV gliom (2, %15.38) ve anaplastik astrositom (1, %7.69) olduğu görülmüştür. (Şekil 6) Çalışmamızda, retrospektif olarak incelendiğinde, totale yakın rezeksiyon ve biopsi yapılmış olan hastaların hiç birine ikinci cerrahi yapılmadığı görülmüştür.



Şekil 6 Hastaların rezeksiyon genişliğine göre eski patolojik tanılarının dağılımı

Patolojik tanı bazlı incelendiğinde; GBM hastalarının 89’una (%76) total, 18’ine (%15) totale yakın rezeksiyon, onuna (%8.5) biopsi; evre III-IV gliom tanılı hastaların beşine (%62.5) total rezeksiyon, üçüne (%37.5) biopsi; anaplastik astrositom tanılı hastaların hepsine total rezeksiyon; anaplastik oligodendrogliom tanılı hastaların ise beşine (%71) total, ikisine (%29) totale yakın rezeksiyon yapılmıştır. (Şekil 7)



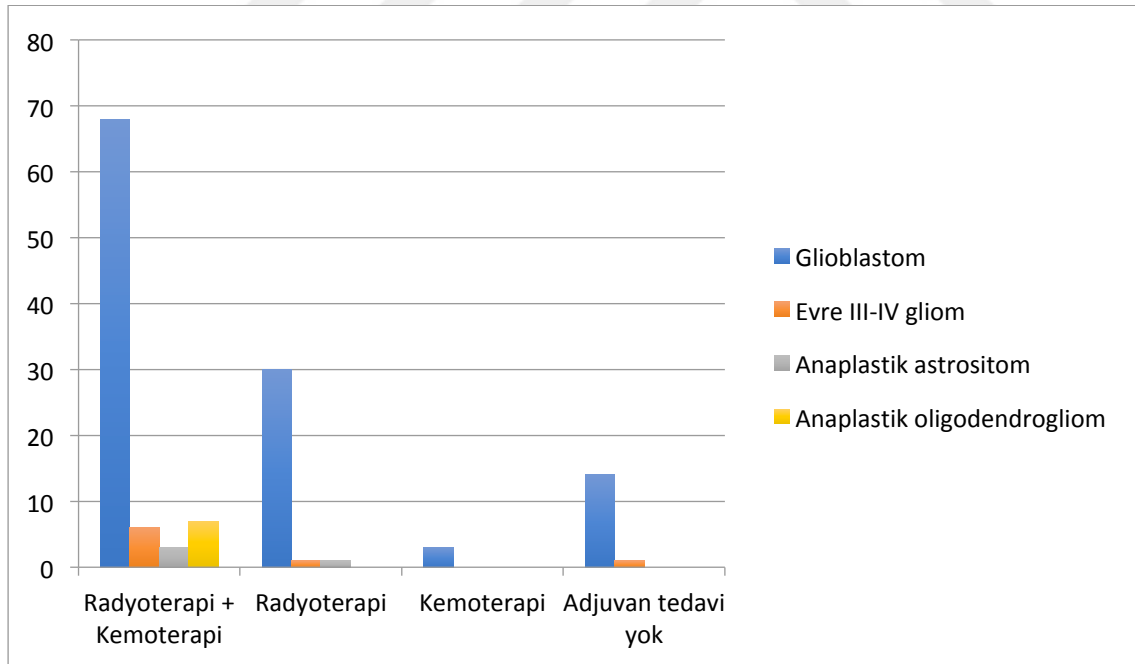
Şekil 7 Hastaların histopatolojik tanılarına göre rezeksiyon miktarlarının dağılımı

Hastalar postoperatif dönemde aldıkları adjuvan tedavilere göre; radyoterapi ve kemoterapi alanlar, sadece radyoterapi alanlar, sadece kemoterapi alanlar ve radyoterapi ya da kemoterapi almayanlar olarak dörde ayrıldı.

Tüm hastalar incelendiğinde toplam 84 (%62.22) hastanın hem radyoterapi hem kemoterapi almış olduğu görüldü. Bu hastaların 68'i (%80.95) GBM, altısı (%7.14) evre III-IV gliom, üçü (%3.57) anaplastik astrositom, yedisi (%8.33) anaplastik oligodendrogliom tanısına sahipti. Anaplastik oligodendrogliom tanısına sahip olan hastalardan bir tanesinin çalışmamız süresi dahilinde yapılmış olan ilk operasyonunun patoloji sonucu evre II oligodendrogliom olarak raporlanmış olup hasta postoperatif dönemde sadece radyoterapi almıştır. Nüks kitle nedeniyle yeniden opere edilen hastanın yeni histolojik tanısı anaplastik oligodendrogliom olunca hastaya yeniden ışın tedavisi yapılmamasına, sadece kemoterapi uygulanmasına karar verilmiştir ancak hastanın ikinci nüksünde hem radyoterapi hem de farklı bir kemoterapi modalitesi uygulanmıştır. Bu hasta adjuvan tedavilerin değerlendirilmesi esnasında evre III oligodendrogliom olarak ele alınmıştır. Demografik bilgilerde, primer tanısı evre III oligodendrogliom olan hastaların sayısı altı olarak verilirken adjuvan tedaviler esnasında anaplastik oligodendrogliom tanılı hastaların sayısının yedi olarak verilmesinin

nedeni budur. Gene anaplastik oligodendrogliom tanılı hastalardan bir tanesinin, çalışma süresi dahilinde daha önce önce opere edilmiş olduğu ve ilk operasyonuna ait patolojisinin diffuz astrositom olduğu bilinmektedir. Hastanın radyoterapi ve kemoterapisi ikinci operasyonunun sonucunda anaplastik oligodendrogliom tanısının konulmasıyla verilmiştir. Bir hastanın ise farklı lokalizasyondaki lezyonlarından biri GBM diğeri anaplastik astrositomdur. Bu hasta, her iki patolojik subgrup için ayrı olarak değerlendirilmiştir.

Toplam 32 hastaya (%23.7) sadece radyoterapi verilmiştir. Bu hastaların eski sınıflamaya göre histopatoloji tanıları incelendiğinde, 30'u (%93.75) GBM, biri (%3.12) evre III-IV gliom, biri (%3.12) anaplastik astrositom, biri (%3.12) ise gliosis tanılıdır. Sadece kemoterapi alan hasta sayısı üçtür (%2.22). Bu gruba dahil olan hastaların tamamı GBM tanılıdır. Radyoterapi ya da kemoterapi almamış olan hastalar toplam 15 kişi olup 14'ü (%93.33) GBM, biri (%6.66) evre III-IV gliom tanılıdır . (Şekil 8)



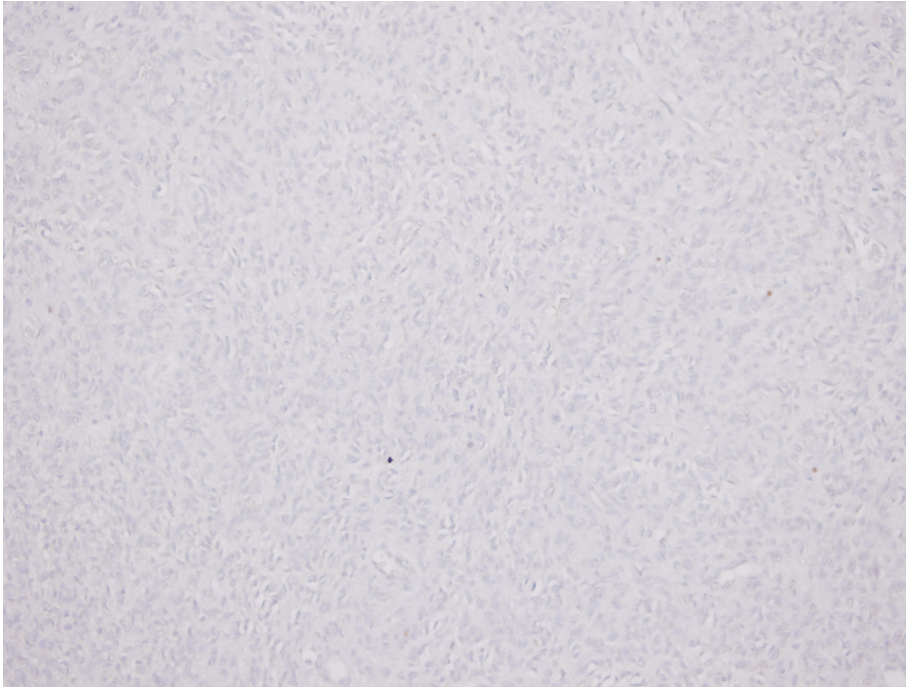
Şekil 8 Histopatolojik tanılara göre radyoterapi ve kemoterapi sayıları

4.5 Histopatolojik Sonuçların Değerlendirilmesi

Hastaların geçmiş yıllardaki parafin blokları arşivden çıkartılarak IDH ve Ki 67 boyaları ile boyandı. Uzman bir nöropatolog tarafından yeniden değerlendirildi.

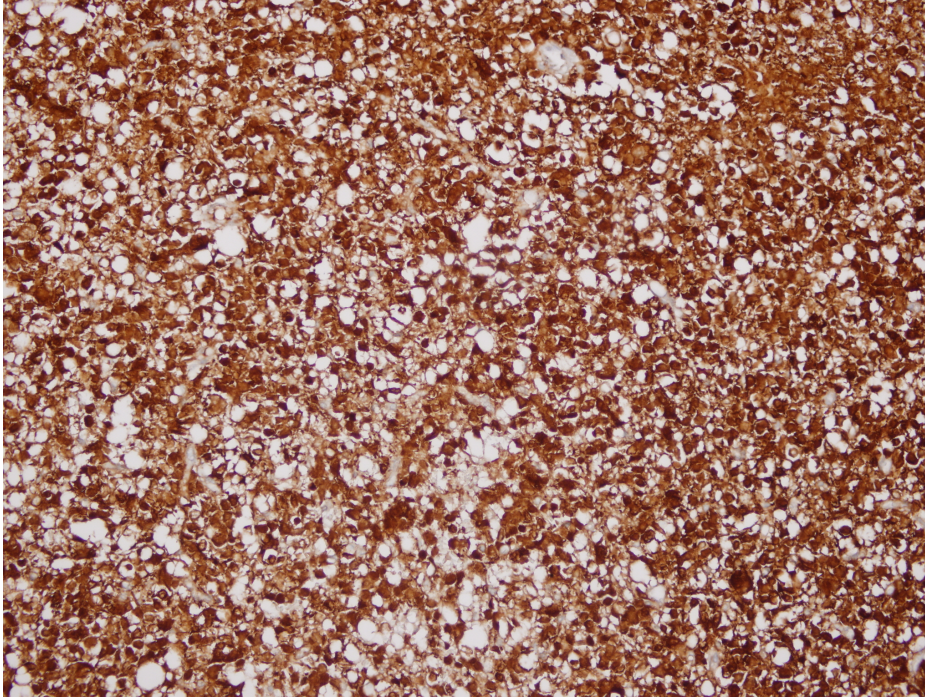
Toplam 126 hastada (%93.3) IDH negatif, dokuz hastada (%6.7) ise pozitif olarak sonuçlandı.

IDH negatif olan hastaların lezyonları lokalizasyonlarına göre incelendiğinde 48 hastanın (%38) frontal, 40 hastanın (%32) temporal, 16 hastanın (%13) parietal, üç hastanın (%2) oksipital, üç hastanın (%2) insular, sekiz hastanın (%6) korpus kallozum, beş hastanın (%4) talamus, bir hastanın (%1) septum pellucidum ve iki hastanın (%1.5) intraventriküler tümörü mevcuttu. Hastaların patolojik tanıları incelendiğinde, 115 hastanın (%91) GBM, altı hastanın (%5) evre III-IV gliom, üç hastanın (%2) anaplastik astrositom, üç hastanın (%2) ise anaplastik oligodendrogliom tanılı olduğu görülmüştür. 82 hasta (%65) erkek 44 hasta (%35) kadındır. Hastaların ortalama yaşı 56 (7-85)dır. (Resim 6)



Resim 6 IDH boyası ile negatif boyanan bir GBM vakası

IDH pozitif saptanan dokuz hastanın ikisi (%22) GBM, ikisi (%22) evre III-IV gliom, biri (%11) anaplastik astrositom, dördü (%44) anaplastik oligodendrogliomdur. Tümörlerin dördü (%44) frontal, ikisi (%22) insular, biri (%11) oksipital, biri (%11) talamik, biri (%11) ise serebellar hemisfer yerleşimlidir. Altı hasta (%67) erkek, üç hasta (%33) kadındır. Ortalama yaş 44 (22-62)tür. (Resim 7)



Resim 7 IDH boyası ile hem nükleer hem sitoplazmik olarak pozitif boyanan bir yüksek evreli gliom vakası

IDH boyalarının yapılmasıyla beraber daha evvel evre III-IV gliom olarak raporlanmış olan altı hastanın esas tanılarının GBM olduğu anlaşılmıştır. Daha evvel GBM tanısı almış olan iki hastanın ise tanıları GBM, *IDH mutant* (sekonder GBM) olarak değişti. Bu

hastalardan birisi daha önceki ameliyatında evre II astrositom tanısı almışken diğer hastanın ilk ve tek tanısı GBM'di.

IDH negatif olan hastaların önceki tanıları incelendiğinde iki hastanın anaplastik astrositom, üç hastanın ise anaplastik oligodendrogliom olarak tanı almış aldığı görüldü. Evre III tümörlerin IDH wildtype olması nadir bir durum olduğunda, hastaların eski blokları yeniden çıkartıldı ve incelendi. Ancak, hastalara daha evvel konulmuş olan tanıların uygun olduğu görüldü ve tanıları anaplastik astrositom, *NOS* ve anaplastik oligodendrogliom, *NOS* olarak değiştirildi.

Yapılan istatistiksel incelemeler sonucunda, IDH pozitifliğinin anaplastik oligodendrogliomlarda diğer tanıları kıyasla daha yüksek ihtimalle bulunduğu; anaplastik astrositom ve evre III-IV gliomlar arasında fark bulunmadığı ancak ikisinin de GBM'lerden daha yüksek olasılıkla IDH mutant olduğu gösterilmiştir. ($p < 0.01$) (Tablo 11)

			Tümör tanısı				Total
			GBM	Evre III-IV gliom	Anaplastik astrositom	Anaplastik oligodendrogliom	
IDH	Negatif	Count	115	6	3	3	126
		% within tanı	98,3%	75,0%	66,7%	42,9%	93,3%
	Pozitif	Count	2	2	1	4	9
		% within tanı	1,7%	25,0%	33,3%	57,1%	6,7%
Total	Count		117	8	3	7	135
	% within tanı		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

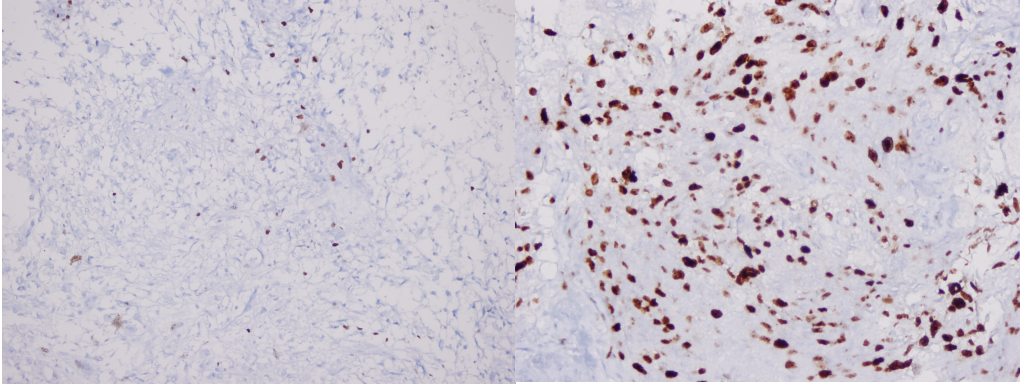
Tablo 11 Tanılara göre IDH durumunun değerlendirilmesi

IDH durumu ayrıca tümör lokalizasyonlarına göre değerlendirilmiş, insula ve oksipital bölge yerleşimli tümörlerin IDH pozitif olma ihtimallerinin diğer lokalizasyonlara göre daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. (p: 0.008) (Tablo 12)

		Tümör Lokalizasyonu						Total
		Frontal	Temporal	Parietal	Oksipital	İnsula	Diğer	
IDH	Negatif							
	Count	49	39	16	3	3	16	126
	% within lokalizasyon	92,5%	100,0%	100,0%	75,0%	60,0%	88,9%	93,3%
	Pozitif							
	Count	4	0	0	1	2	2	9
	% within lokalizasyon	7,5%	0,0%	0,0%	25,0%	40,0%	11,1%	6,7%
Total	Count	53	39	16	4	5	18	135
	% within lokalizasyon	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 12 Tümör lokalizasyonlarına göre IDH durumunun değerlendirilmesi

Yapılan Ki 67 boyamaları sonucunda 30 hastanın preparatlarının teknik nedenlerden ötürü boyanmadığı izlendi. Sonuca ulaşılabilen hastalar üzerinden istatistik çalışmaları yapıldı. Ortalama Ki 67 yüzdesi 20 olarak hesaplandı. (Resim 8)



Resim 8 Ki 67 boyamaları. Solda Ki 67 oranı %5; sağda ise Ki 67 oranı %40 olan iki tümör görülmektedir.

Tanımlar üzerinden ortalama Ki 67 yüzdeleri incelenmiş olup GBM hastalarında 21.28, evre III-IV gliomlarda 17, anaplastik astrositomlarda 10, anaplastik oligodendrogliomlarda ise 11.78 olarak bulunmuştur. Histopatolojik tanımlara göre Ki 67 yüzdeleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. (p:0.179) (Tablo 13)

IDH Durumu	Tanı	Ki-67 yüzdesi
IDH Negatif	GBM	21
	Evre III-IV gliom	19.5
	Anaplastik astrositom	10
	Anaplastik oligodendrogliom	17.5
IDH Pozitif	GBM	37.5
	Evre III-IV gliom	9.5
	Anaplastik astrositom	10
	Anaplastik oligodendrogliom	7.5

Tablo 13 Histopatolojik tanılarına göre ortalama Ki 67 yüzdeleri.

Tümör lokalizasyonlarına göre Ki 67 yüzdelerinin dağılımı incelenmiştir. Değerlendirilebilen 44 frontal tümörlü hastada Ki 67 oranı 18; 29 temporal tümörde 24; on parietal tümörde 23; üç oksipital tümörde 22; dört insular tümörde 15; yedi korpus kallosum kitlesinde 18; beş talamik tümörde 12, iki intraventriküler kitlede 25, bir serebellar kitlede ise 15 olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel fark saptanmamıştır. ($p>0.05$)

IDH durumu ve Ki 67 yüzdeleri değerlendirilmiş ve IDH pozitif olan tümörlerin sayısının az olmasından dolayı medyan değerler sunulmuştur. IDH negatif tümörlerde medyan Ki 67 %20 (2-60) iken; IDH pozitif tümörlerde medyan %10 (2-60) olarak bulunmuştur. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p:0.032$) (Tablo 14)

IDH	N	Ki 67		
		Minimum	Maximum	Median
Negatif	96	3,00	60,00	20,0000
Pozitif	9	2,00	60,00	10,0000
Total	105	2,00	60,00	20,0000

Tablo 14 IDH durumuna göre Ki 67 yüzdelerinin değerlendirilmesi

4.6 Sağ Kalım Analizlerinin Değerlendirilmesi

Hastalarımızın bir yıllık progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri, rekürrens oranları değerlendirilmiştir. Toplam 27 hastanın (%20) çalışma süresi içinde sağ olduğu, 108 hastanın (%80) ise tümör veya diğer nedenler ile öldüğü olduğu görülmüştür.

Yapılan sağ kalım analizleri sonucunda, yaşlı hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa PFS ve OS sürelerine sahip oldukları görüldü. ($p<0.01$) (Tablo 15) Her iki cinsiyet arasında sağ kalım açısından anlamlı farklılık olmadığı izlendi. ($p:0.735$) (Tablo 16)

	Ölüm	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Yaş	0	72	50,1389	14,32156	1,68781
	1	63	61,3016	14,42068	1,81683

Tablo 15 Yaşa göre sağ kalım analizleri

Bir yıllık takiplerinde ölen hastaların ortalama yaşı 61,sağ olan hastaların ortalama yaşı 50'dir. Bu subgruplar için genç yaş, ileri yaş grupların kendi yaş ortalamalarına göre tayin edilmiştir. Sağ kalanlarda 50, ölenlerde 61 yaşın üzeri ileri yaş kabul edilmiştir.

		Cinsiyet		Total
		Erkek	Kadın	
0	Count	46	26	72
	% within cinsiyet	52,3%	55,3%	53,3%
1	Count	42	21	63
	% within cinsiyet	47,7%	44,7%	46,7%
Total	Count	88	47	135
	% within cinsiyet	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 16 Cinsiyete göre sağ kalım analizleri

Patolojik tanı bazlı incelendiğinde, glioblastom hastalarında bir yıllık sağ kalım %51.3 olarak hesaplanmıştır. 69 hastada nüks görülmüş ve nüks tümör tanısının ortalama 27 haftada konduğu izlenmiştir.

İstatistiksel veriler, GBM'lerin en kısa OS ve PFS değerlerine sahip olduğunu; anaplastik astrositom ve anaplastik oligodendrogliomların ise hem GBM'lere hem de evre III-IV gliomlara göre anlamlı şekilde daha iyi sağ kalım sürelerine sahip olduğunu göstermiştir. (p:0.018) (Tablo 17)

			Histopatolojik tanı				Total
			GBM	Evre III-IV gliom	Anaplastik astrositom	Anaplastik oligodendrogliom	
Ölüm	Yok	Count	57	5	2	7	72
		% within tanı	48,7%	62,5%	50,0%	100,0%	53,3%
	Var	Count	60	3	2	0	63
		% within tanı	51,3%	37,5%	50,0%	0,0%	46,7%
	Total	Count	117	8	3	7	135
		% within tanı	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 17 Histopatolojik tanılarına göre 1 yıllık sağ kalımların değerlendirilmesi

Tümör lokalizasyonlarına göre hastaların 1 yıllık sağ kalımları incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. (p:0.325) (Tablo 18) Ancak klinik olarak değerlendirildiğinde, frontal ve temporal bölge yerleşimli tümörü olan hastaların sağ kalımlarının daha kısa olduğu söylenebilir.

			Tümör lokalizasyonu						Total
			Frontal	Temporal	Parietal	Oksipital	İnsula	Diğer	
Ölüm	Yok	Count	29	17	11	3	4	8	72
		% within lokalizasyon	54,7%	43,6%	68,8%	75,0%	80,0%	44,4%	53,3%
	Var	Count	24	22	5	1	1	10	63
		% within lokalizasyon	45,3%	56,4%	31,2%	25,0%	20,0%	55,6%	46,7%
	Total	Count	53	39	16	4	5	18	135
		% within lokalizasyon	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 18 Tümör lokalizasyonuna göre bir yıllık sağ kalımların değerlendirilmesi

Rezeksiyon miktarlarının sağ kalım üzerine etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde total rezeksiyonun sağ kalımı uzattığı görülmüştür. ($p < 0.01$) Totale yakın rezeksiyon ve biopsi yapılan hastaların sağ kalım sürelerinde anlamlı fark izlenmemiştir. (Tablo 19)

			Rezeksiyon miktarı			Total
			Total	Totale yakın	Biopsi	
Ölüm	Yok	Count	64	6	2	72
		% within rezeksiyon miktarı	62,7%	30,0%	15,4%	53,3%
	Var	Count	38	14	11	63
		% within rezeksiyon miktarı	37,3%	70,0%	84,6%	46,7%
Total	Count		102	20	13	135
	% within rezeksiyon miktarı		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 19 Rezeksiyon miktarının bir yıllık sağ kalım üzerine etkisi

Çalışmamızda toplam 78 hastada rekürrens saptanmıştır. Rekürrens saptanan hastalar, yeniden ameliyat edilip edilmemelerine, yeniden ameliyat edilmeyenler ise ilk cerrahilerinin rezeksiyon miktarına göre dört gruba ayrılarak bir yıllık sağ kalımları değerlendirilmiştir. Rekürrens saptanan hastaların 14'ü yeniden ameliyat edilmiştir. Yeniden ameliyat edilen hastaların tamamına total rezeksiyon yapılmıştır. Bu hastalardan dördünün (%28.57) sağ olduğu, on hastanın ise öldüğü izlenmiştir. Bu hastaların üçünde ikinci kez rekürrens izlenmiş, ikinci nüks için opere edilen iki hastanın halen sağ olduğu bilinmektedir.

Rekürrens saptanıp cerrahi yapılmayan toplam 64 hasta incelendiğinde, daha önce 46 hastaya total, 6 hastaya totale yakın, 12 hastaya ise biopsi düzeyinde cerrahi yapılmış olduğu anlaşılmıştır. Total cerrahi sonrasında rekürrens izlenen ancak adjuvan tedaviye yönlendirilen 46 hastanın ikisinin tanısı anaplastik oligodendrogliom, birinin tanısı evre III-IV gliom, 43'ü ise glioblastomdur. Bu grupta yedi hastanın (%15.21) halen yaşadığı görülmüştür. İkinci cerrahi yapılmayan gruptaki 12 hastaya daha evvel totale yakın rezeksiyon yapılmış olup bu

subgruptan yalnız 1 hastanın yaşadığı görülmüştür. Bu subgruplar için hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlı sonuç çıkartılamamıştır.

MR özellikleri ve bir yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak kontrast tutulum şekli, giral tutulum ve nekroz varlığı için klinik olarak anlamlı sonuçlar verilebilmiştir. Diffuz kontrast tutulumunun daha iyi; giral tutulum ve nekroz varlığının ise daha kötü sağ kalım oranları verdiği görülmüştür.

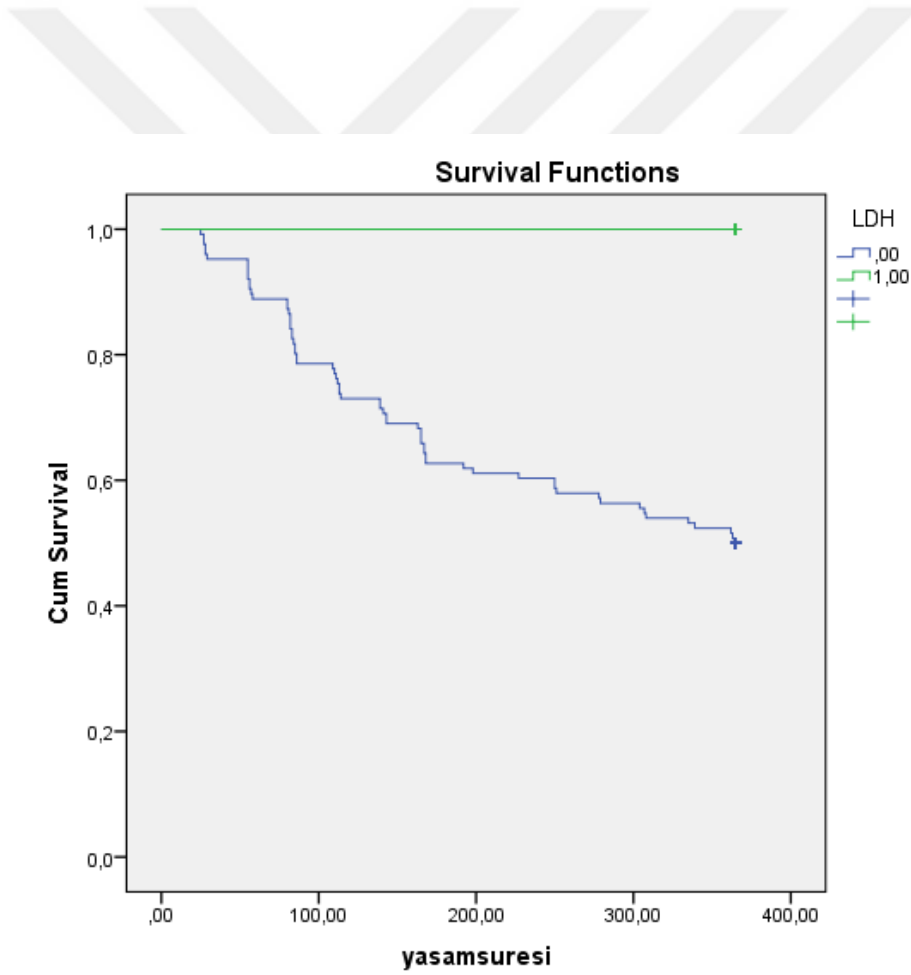
IDH durumuna göre sağ kalım oranları incelendiğinde, IDH pozitif tümörlerin prognozunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi olduğu görülmüştür. (p:0.004) (Tablo 20) Ancak IDH durumuna göre nüks oranları kıyaslanamamıştır çünkü bir yıllık süre içinde nüks olmadan kaybedilmiş hastalar vardır. Bu yüzden, bir yıllık süre içinde nüksü olmayan hastalar kendi aralarında değerlendirilmiş ve IDH durumlarına göre sağ kalım analizleri yapılmıştır. Bu analizlerin sonucunda IDH pozitif olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi prognoza sahip olduğu izlenmiştir. (p:0.004) (Tablo 21) Kaplan-Meier sağ kalım analizleri sonucunda, IDH pozitif olan hastaların bir yıllık OS'lerin daha yüksek olduğu (p:0.013, long-rank ki kare:6.22) (Tablo 22) ; benzer şekilde IDH pozitif hastaların bir yıllık PFS'lerinin daha iyi olduğu görülmüştür. (p:0.012, long-rank ki kare:6.37) (Tablo 23)

			IDH		Total
			Negatif	Pozitif	
Ölüm	Yok	Count	63	9	72
		% within IDH	50,0%	100,0%	53,3%
	Var	Count	63	0	63
		% within IDH	50,0%	0,0%	46,7%
Total	Count		126	9	135
	% within IDH		100,0%	100,0%	100,0%

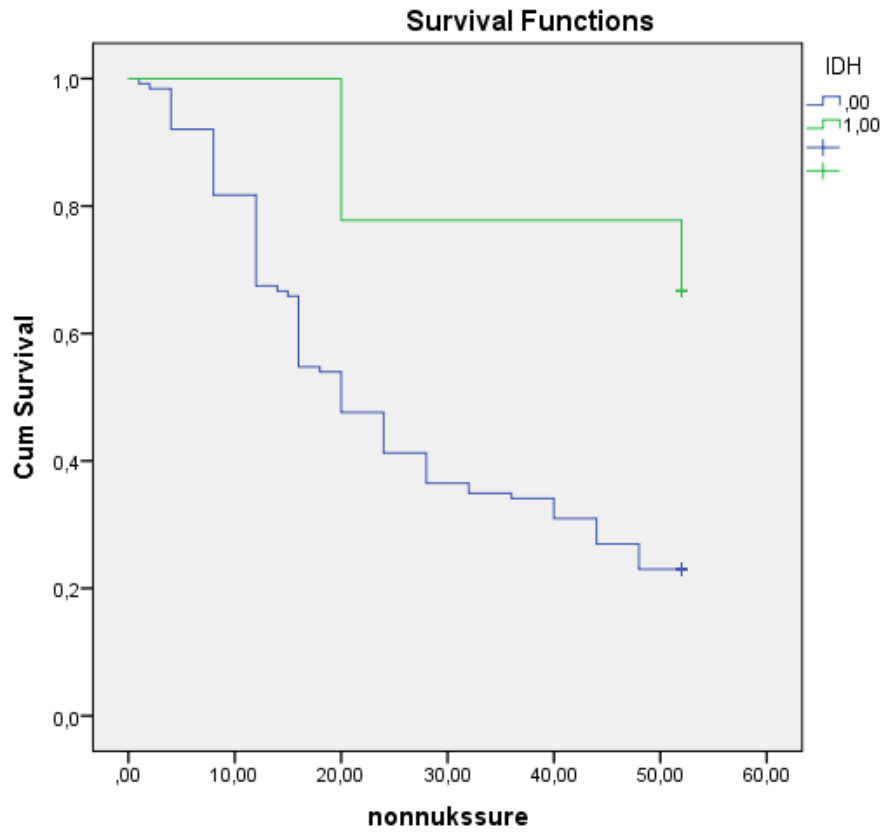
Tablo 20 IDH durumu ve bir yıllık sağ kalımların değerlendirilmesi

			IDH		Total
			Negatif	Pozitif	
Ölüm	Yok	Count	29	6	35
		% within IDH	23,0%	66,7%	25,9%
	Var	Count	97	3	100
		% within IDH	77,0%	33,3%	74,1%
Total	Count		126	9	135
	% within IDH		100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 21 Nüks olmayan hastalardaki IDH durumunun bir yıllık sağ kalım ile ilişkisi



Tablo 22 Hastaların IDH durumuna göre bir yıllık OS'leri



Tablo 23 Hastaların IDH durumlarına göre bir yıllık PFS'leri

5. TARTIŞMA

Merkezi Sinir Sistemi'nin en sık primer habis tümörleri olan ve nöroepitelyal orijine sahip olan gliomlar 2016 senesinde yayınlanan yeni WHO Sınıflaması ile birlikte, yalnızca morfolojik değil moleküler özelliklerine göre de sınıflandırılmaya başlanmıştır. Moleküler belirteçlerin, tümörlerin davranış şekilleri ile ilişkili olduğunun anlaşılması ve bu belirteçlerin sınıflamaya dahil edilmesi hastalıkların doğal seyri ve prognozu hakkında daha detaylı bilgi sahibi olmamıza yardımcı olmuştur. (3,4-6)

Çalışmamız, gliomların morfolojik tanılardan moleküler tanılara geçilme sürecine katkıda bulunmayı ve bunun kendi hasta grubumuz üzerindeki etkisini araştırmayı hedeflemiştir. Tedavi yanıtları, sağ kalım süreleri ve tümör özellikleri arasındaki ilişkilerin anlaşılması ileri dönemlerde hastalara özgü tedavi modalitelerinin geliştirilmesine ışık tutacaktır.

Çalışma grubumuzdaki hastalar patolojik tanılarına göre irdelendiğinde; 115 glioblastom (%85.14), dört evre III astrositom (%2.62), altı evre III oligodendrogliom (%4.44) ve sekiz adet evre III-IV gliom hastası (%5.92) olduğu görülmüştür. Anaplastik gliomlar için oranlar literatürle uyumlu olsa da, glioblastomların bizim çalışmamızdaki oranı literatüre oranla daha yüksektir. (1,19) Bu durum, çalışmamızın sadece yüksek evreli gliomları dahil etmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 135 hastanın patolojik tanılarına göre yaş ortalamaları incelenmiş ve glioblastomda 57.42 (7-85), evre III-IV glial tümörlerde 44.12 (12-65), anaplastik astrositomlarda 40 (19-64) ve anaplastik oligodendrogliomlarda ise 46.66 (22-68) olarak bulunmuştur. Literatürdeki sonuçlarla karşılaştırıldığında yaş ortalamalarımız benzerdir. (1,20)

Yapılan sağ kalım analizleri sonucunda, genç yaşlı hastaların bir yıllık sağ kalımının ileri yaşlı hastalara göre daha iyi olduğu görülmüştür. Bu durum, literatür ile benzerdir.

Benzer şekilde, çalışma grubumuzu oluşturan hastaların cinsiyet dağılımları incelendiğinde glioblastomlarda %68 oranında erkek dominansı görülmektedir. Bu literatür sonuçları ile uyumludur. (224) Evre III tümörler incelendiğinde , anaplastik astrositomlar için kadın erkek oranları eşit bulunmuş, anaplastik oligodendrogliomlarda ise %57.14 ile erkek sıklığının fazla olduğu görülmüştür. Literatürde ise anaplastik gliomlarda erkeklerin daha

fazla olduğu yönündedir. (255,256) Bu durum, evre III gliomların nadir lezyonlar olması ve çalışmamızın süresinin sınırlı olması nedeniyle kliniğimizde ameliyat edilip çalışmamıza katılan hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir.

Literatürde, erkek cinsiyetinin daha kötü OS ve PFS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, cinsiyetlere göre bir yıllık sağ kalımlarda istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır.

Hastalara yapılan ameliyatlarda total rezeksiyon, totale yakın rezeksiyon ve biopsi olarak gruplandırılmıştır. Bu gruplara göre sağ kalım analizleri değerlendirildiğinde, total rezeksiyonunun sağ kalım üzerinde belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu bilgi, literatür ile uyumludur. (134,135) Vuorinen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, stereotaksik biopsi ve total rezeksiyonun sağkalım üzerine etkileri kıyaslanmış, biopsi grubunda ortalama sağ kalım süresi 85 gün, rezeksiyon grubunda ortalama sağ kalım süresi ise 171 gün olarak bulunmuştur. (p:0.035) (136)

Bloch ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, rekürrens saptanan hastalarda ilk rezeksiyonun genişliğinden bağımsız olarak ikinci cerrahide maksimum rezeksiyonun sağlanmasının sağ kalım sürelerini uzattığı gösterilmiştir. (206) Rekürrens izlenen hastalarda, yeniden cerrahi yapıp yapılmaması ve yapılan cerrahinin rezeksiyon miktarları değerlendirilmiş olup en uzun OS ve PFS'nin nüks tümöre yönelik yeniden cerrahi yapılan hastalarda olduğu görülmüştür. Nüks tümöre yönelik ikinci cerrahinin yapıldığı hastaların hepsine total rezeksiyon yapılmış olduğu için rezeksiyon miktarlarına göre sağ kalımları kıyaslamak mümkün olmamıştır. Rekürrense yönelik ikinci defa ameliyat edilmemiş hastalar incelendiğinde ise, rezeksiyon miktarı orantılı olacak şekilde en uzun OS ve PFS'nin total rezeksiyon yapılan hastalarda olduğu görülmüştür. Bu sonucumuz literatür ile uyumludur. (206)

Çalışmamızın, temel amaçlarından biri kendi hasta popülasyonumuzun moleküler özelliklerini ortaya koymak ve bunların sağ kalım ile ilişkisini belirlemektir. Günümüzde, moleküler belirteçler morfolojik özelliklere ek olarak tanı kriterleri arasına alınmıştır. Tümör genetiğinin daha iyi anlaşılması sonucunda ortaya konan bu belirteçler, tümörleri daha detaylı tanımlayabilmemizi sağlamakta ve tümörlerin davranış şekilleri, hastalığın doğal seyri hususunda bize yol göstermektedir. Bu bağlamda, ek maliyetleri de olsa, kazandırdıkları bilgiler göz önünde bulundurulduğunda moleküler belirteçlerin rutin pratiğe sokulması gerekmektedir.

MGMT metilasyonu, gliomlar için pozitif bir prognostik belirteç olup tümörlerin kemoterapiye yanıtını arttırmaktadır. (226). IDH mutantasyonu, evre II veya III gliomlar ve sekonder GBM'lerde görülmekle beraber, prognozu daha kötü olan primer de novo GBM'lerde izlenmemektedir. Bu bağlamda IDH mutasyonu gliomlar için pozitif bir prognostik belirteçtir. (228) 1p/19q kodelesyonu, daha ziyade oligodendrogliyal seriden gelişen gliomlarda görülmekte ve daha iyi kemoterapi cevabı ile ilişkili bir mutasyondur. (229) ATRX geni ise, sıklıkla astrositomlarda ve sekonder GBM'lerde görülen iyi prognozla ilişkilidir belirteçtir. (232) Ki 67 (MIB-1) proliferasyon oranını yansıtan tümör evresi ile ilişkili bir belirteçtir. Ralte ve arkadaşlarının bir çalışmada, Ki 67 yüzdesinin tümörün evresi, nüks oluşana kadar geçen zaman ve habis progresyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (234) Nakamura ve tarafından yapılan bir çalışmada, anaplastik astrositomlarda yüksek Ki 67 yüzdesinin rekürrens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (235)

Bizim hastalarımızın %93'ünde IDH negatifliği, %7'sinde ise IDH pozitifliği saptanmıştır. Serimizde IDH negatif tümörlerin %91'ini GBM oluşturmaktadır. IDH pozitif tümörlerde en sık rastlanan tümör ise anaplastik oligodendrogliomdur (%44). IDH durumuna göre OS'ler değerlendirildiğinde, IDH negatif tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde OS'lerin kısa olduğu görülmüştür. Rekürrens görülmeden bir yıl içerisinde kaybedilen hastalar olduğu için IDH durumunun rekürrens ile ilişkisi irdelenememiştir. Elde edilen bu bilgiler literatür ile uyumludur. (1, 228)

IDH durumuna göre tümör lokalizasyonları incelendiğinde IDH pozitif tümörlerin daha yüksek ihtimalle insula ve oksipital lob yerleşimli olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durum, literatür ile ters düşmektedir. Carrillo, IDH mutasyonunun daha yüksek olasılıkla frontal lob yerleşimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (6)

Tümörlerde histolojik evre arttıkça Ki 67 oranının arttığı bilinmektedir. (235) Bizim çalışmamızda ortalama Ki 67 yüzdeleri sırasıyla GBM'lerde 21, evre III-IV gliomlarda 17, anaplastik astrositomlarda 10, anaplastik oligodendrogliomlarda ise 12 olarak bulunmuştur. Genel literatür bilgisine göre, daha habis davranış gösterme eğiliminde olan anaplastik astrositomların, bizim hasta grubumuzda, bu bilginin aksine anaplastik oligodendrogliomlara göre daha düşük Ki 67 yüzdesine sahip olduğu görülmüştür. Ancak OS ve PFS değerleri incelendiğinde, beklendiği üzere, anaplastik oligodendrogliom hastalarının daha iyi prognoz gösterdiği izlenmiştir. Ki 67 yüzdelilerindeki bu tutarsızlık serimizdeki anaplastik oligodendrogliom hastalarının daha habis tümörleri olmasına rağmen tedavi yanıtlarının iyi olması ile açıklanabilir. Ancak hastaların bazal Karnofsky performans skorlarının

değerlendirilmemiş olması ve anaplastik oligodendrogliomların prognoz tayininde önemli bir yeri olan 1p/19q kodelesyonunun çalışılmamış olması nedeniyle bu konuda kesin yorum yapılamamaktadır.

Ki 67 yüzdesi ve yüksek evreli gliomların lokalizasyonu arasındaki ilişki sınırlı sayıda araştırmaya konu olmuştur. Altieri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, frontal yerleşimli gliomların daha düşük Ki 67 yüzdeleri ile ilişkilendirildiği ortaya konmuştur. (257) Bizim hasta grubumuzdaki hastaların tümör lokalizasyonuna göre Ki 67 yüzdeleri incelenmiş ve frontal kitlelerde 18, temporal kitlelerde 24, parietal kitlelerde 23, oksipital kitlelerde 22, insular kitlelerde 15, korpus kallozum yerleşimli kitlelerde 18, talamik kitlelerde 12, intraventriküler kitlelerde 25, serebellar kitlede ise 15 olarak bulunmuştur. Ancak bu bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Frontal kitlelerdeki ortalama Ki 67 yüzdesinin temporal, parietal, oksipital lob yerleşimli kitlelere nazaran daha düşük olması literatür ile uyumludur. Diğer lokalizasyonlardaki ortalama Ki 67 yüzdelерinin frontal lob yerleşimli tümörlere daha az olması ise, bu lokalizasyonlardaki toplam tümör sayısının az olması ve randomizasyonun optimal sağlanamaması olarak açıklanabilir.

Tümör lokalizasyonları patolojik tanılara göre incelendiğinde; GBM'ler en sık frontal (%37) ve temporal (%33); evre III-IV gliomlar frontal (%37.5); anaplastik astrositomlar frontal (%50), anaplastik oligodendrogliomlar ise frontal (%57) lob yerleşimlidir. GBM, evre III-IV gliom ve anaplastik astrositomlar için sonuçlarımız literatürle uygun olmakla beraber anaplastik oligodendrogliomlar için bizim sonuçlarımız literatürden farklıdır. Japonya Beyin Tümörleri Komitesi'nin sonuçlarına göre anaplastik oligodendrogliomlar en sık temporal lob yerleşimlidir. (242)

Lezyonların kontrast tutulumu incelendiğinde, GBM'lerin en sık olarak nekroz varlığını destekleyecek şekilde çevresel kontrast tuttuğu (%83) izlenmiştir. Benzer şekilde GBM hastalarının %85'inde nekroz varlığı görülmüştür. Bu bilgiler literatür ile uyumludur. Ancak anaplastik oligodendrogliom hastalarımızda %57 oranında nekroz izlenmesi genel nöroradyolojik bilgilere göre beklenmedik bir durumdur. (117,119)

Teknik ve finansal yetersizlikler nedeniyle WHO 2016 Sınıflaması'nda belirtilmiş olan tüm moleküler belirteçler çalışmamıza katılamamıştır.

Örneğin sadece IDH1 klonu çalışılabilmektedir. Glial tümörlerde IDH2 mutasyonu da olabileceği bilinmektedir. Finansal yetersizlikten ötürü IDH2 mutasyonunun değerlendirilememiş olması istatistiksel açıdan yok sayılabilse de çalışmamızın güvenilirliğini

sınırlamıştır. Ayrıca, yine Ki 67 yüzdelerinin değerlendirilmesi aşamasında MIB-1 antikorumun 30 hastada teknik nedenlerden ötürü çalışmamıştır. Ve ileri dönemlerde çalışılması planlanmıştır.

Hastaların takip sürelerinin çalışma süresi ile sınırlandırılmış olması, yeniden opere edilen hasta sayımızın azlığını açıklayabilir (%10). Takip süresi uzatıldıkça, habis transformasyon ihtimalinin artacağı ve uygun hastalarda yeniden cerrahi tedavinin değerlendirileceği düşünülmektedir.



6. SONUÇLAR

1. Gliomlar, nöroepitelyal kökenli olan en sık primer Merkezi Sinir Sistemi tümörleridir. Gliomlar içinde en sık olarak GBM görülmektedir. GBM, Merkezi Sinir Sistemi'nin en sık primer habis tümörüdür.
2. WHO 2016 Sınıflaması, morfolojik özelliklerin yanı sıra moleküler belirteçleri de tanı kriterlerinin arasına almıştır. İmmunhistokimyasal çalışmalar, patofizyoloji ile korelasyonları neticesinde, tanı aşamasında olmazsa olmaz bir hal almıştır.
3. Yüksek evreli gliomların sınıflandırılmasında en önemli parametre IDH mutasyonu olup, tümör davranışı, tümörlerin demografik özellikleri ve prognoz üzerinde belirgin etki sahibidir. IDH pozitif tümörlerin OS ve PFS'leri daha uzundur.
4. Çalışmamızda, IDH pozitifliği en çok anaplastik oligodendrogliomlarda saptanmıştır. Ayrıca, IDH pozitifliği en çok insula ve oksipital lob yerleşimli tümörlerde izlenmiştir.
5. Ki67 yüzdesi, proliferasyonun tayininde kullanışlı bir test olup tümör evresi ile koreledir. Ancak bir yıllık sağ kalım analizleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanamamıştır.
6. Yaş, önemli bir prognostik faktördür. İleri yaşlı hastaların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir.
7. Rezeksiyon genişliği, prognoz üzerine etkili bir faktördür. Total rezeksiyon yapılan hastaların bir yıllık sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.
8. Nekroz, en sık GBM'lerde görülmektedir. Nekroz bulunan tümörlerin en sık çevresel kontrast tuttuğu gösterilmiştir. Nekrozun en sık frontal ve temporal loblarda olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol*. 2018;
2. Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2016.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;
4. Li R, Li H, Yan W, Yang P, Bao Z, Zhang C, et al. Genetic and clinical characteristics of primary and secondary glioblastoma is associated with differential molecular subtype distribution. *Oncotarget*. 2015;6(9).
5. Henker C, Kriesen T, Schneider B, Glass Ä, Scherer M, Langner S, et al. Correlation of Ki-67 Index with Volumetric Segmentation and its Value as a Prognostic Marker in Glioblastoma. *World Neurosurg*. 2019;
6. 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. *Am J Neuroradiol*. 2012;
7. Scherer HJ. a Critical Review: the Pathology of Cerebral Gliomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;3(2):147–77.
8. Stoyanov G St., Dzhankov DL. On the Concepts and History of Glioblastoma Multiforme - Morphology, Genetics and Epigenetics. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018;
9. Agnihotri S, Burrell KE, Wolf A, Jalali S, Hawkins C, Rutka JT, et al. Glioblastoma, a brief review of history, molecular genetics, animal models and novel therapeutic strategies. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2013.
10. Kettenmann H, Verkhratsky A. Neuroglia, der lebende Nervenkit. *Fortschritte der Neurol Psychiatr*. 2011;
11. Stahnisch FW, Bulloch AGM. Mihály (Michael von) Lenhossék (1863–1937). *J Neurol*. 2011;
12. DeAngelis LM, Mellinghoff IK. Virchow 2011 or How to ID(H) Human Glioblastoma . *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4473–4.
13. A classification of the tumours of the glioma group on a histogenetic basis, with a

- correlated study of prognosis. By Percival Bailey and Harvey Cushing. Medium 8vo. Pp. 175, with 108 illustrations. 1926. Philadelphia, London, and Montreal: J. B. Lippincott. Br J Surg. 2007;
14. Dandy WE. Removal of right cerebral hemisphere for certain tumors with hemiplegia: Preliminary report. J Am Med Assoc. 1928;
 15. Scherer HJ. Cerebral astrocytomas and their derivatives. Am J Cancer. 1940;
 16. Stoyanov G St., Dzhenkov D, Ghenev P. Cytokeratin AE1/AE3 mimicry in Glioblastoma. Scr Sci Medica. 2017;
 17. Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Cote D. Epidemiology of Brain Tumors. Vol. 36, Neurologic Clinics. W.B. Saunders; 2018. p. 395–419.
 18. Davis ME. Epidemiology and Overview of Gliomas. Semin Oncol Nurs [Internet]. 2018;34(5):420–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2018.10.001>
 19. Fang JH, Lin DD, Lin J, Yin B, Li DD. Epidemiological trends , relative survival , and prognosis risk factors of WHO Grade III gliomas: A population - based study. 2019;(March):1–10.
 20. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma: A population-based study. Cancer Res. 2004;
 21. Dohrmann GJ, Farwell JR, Flannery JT. Glioblastoma multiforme in children. J Neurosurg. 2009;
 22. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts. National Institutes of Health. 2019.
 23. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk SM, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Gliomas. Cancer Treat Res [Internet]. 2015 [cited 2019 May 1];1–14. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-12048-5_1
 24. Vijapura C, Saad Aldin E, Capizzano AA, Policeni B, Sato Y, Moritani T. Genetic Syndromes Associated with Central Nervous System Tumors. RadioGraphics. 2016;
 25. 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-Oncology. 2012.
 26. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst. 2006;
 27. Mathews JD, Forsythe A V., Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: Data linkage study of 11 million Australians. BMJ. 2013;

28. Baysson H, Journy N, Roué T, Ducou-Lepointe H, Etard C, Bernier M-OO. Exposition à la scanographie dans l'enfance et risque de cancer à long terme. Une synthèse des études épidémiologiques récentes [Internet]. Bulletin du Cancer Elsevier Masson; Feb 1,2016p.190–8.Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455115003422?via%3Dihub>
29. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol*. 2011;
30. Coureau G, Bouvier G, Lebailly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, et al. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occup Environ Med*. 2014;
31. WANG X, LUO T, RUAN M, LIU P, WANG S, ZHU W. Association of the CCDC26 rs4295627 polymorphism with the risk of glioma: Evidence from 7,290 cases and 11,630 controls. *Mol Clin Oncol*. 2016;
32. Wei Y, Zou D, Cao D, Xie P. Association between processed meat and red meat consumption and risk for glioma: A meta-analysis from 14 articles. *Nutrition*. 2015;
33. Benke G, Turner MC, Fleming S, Figuerola J, Kincl L, Richardson L, et al. Occupational solvent exposure and risk of glioma in the INTEROCC study. *Br J Cancer*. 2017;
34. Qi ZY, Shao C, Yang C, Wang Z, Hui GZ. Alcohol consumption and risk of glioma: A meta-analysis of 19 observational studies. *Nutrients*. 2014;
35. Li H xing, Peng X xiao, Zong Q, Zhang K, Wang M xin, Liu Y zhe, et al. Cigarette smoking and risk of adult glioma: A meta-analysis of 24 observational studies involving more than 2.3 million individuals. *Onco Targets Ther*. 2016;
36. Shao C, Zhao W, Qi Z, He J. Smoking and glioma risk: Evidence from a meta-analysis of 25 observational studies. *Med (United States)*. 2016;
37. Hou L, Jiang J, Liu B, Han W, Wu Y, Zou X, et al. Smoking and adult glioma: A population-based case-control study in China. *Neuro Oncol*. 2016;
38. Hatch EE, Linet MS, Zhang J, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer*. 2005;
39. Qi ZY, Shao C, Zhang X, Hui GZ, Wang Z. Exogenous and Endogenous Hormones in Relation to Glioma in Women: A Meta-analysis of 11 Case-Control Studies. *PLoS One*. 2013;
40. Kinnersley B, Mitchell JS, Gousias K, Schramm J, Idbaih A, Labussière M, et al.

- Quantifying the heritability of glioma using genome-wide complex trait analysis. *Sci Rep*. 2015;
41. Picard-Riera N, Nait-Oumesmar B, Baron-Van Evercooren A. Endogenous Adult Neural Stem Cells: Limits and Potential to Repair the Injured Central Nervous System. In: *Journal of Neuroscience Research*. 2004.
 42. Doetsch F, Caille I, Lim DA, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*. 1999;
 43. Ravanelli AM, Appel B. Motor neurons and oligodendrocytes arise from distinct cell lineages by progenitor recruitment. *Genes Dev*. 2015;
 44. Madhavan S, Zenklusen J-C, Kotliarov Y, Sahni H, Fine HA, Buetow K. Rembrandt: Helping Personalized Medicine Become a Reality through Integrative Translational Research. *Mol Cancer Res*. 2009;
 45. McLendon R, Friedman A, Bigner D, Van Meir EG, Brat DJ, Mastrogiannis GM, et al. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008;
 46. Jacques TS, Swales A, Brzozowski MJ, Henriquez N V., Linehan JM, Mirzadeh Z, et al. Combinations of genetic mutations in the adult neural stem cell compartment determine brain tumour phenotypes. *EMBO J*. 2010;
 47. Stolt CC, Lommes P, Sock E, Chaboissier MC, Schedl A, Wegner M. The Sox9 transcription factor determines glial fate choice in the developing spinal cord. *Genes Dev*. 2003;
 48. Glasgow SM, Carlson JC, Zhu W, Chaboub LS, Kang P, Lee HK, et al. Glia-specific enhancers and chromatin structure regulate NFIA expression and glioma tumorigenesis. *Nat Neurosci*. 2017;
 49. Song HR, Gonzalez-Gomez I, Suh GS, Commings DL, Sposto R, Gilles FH, et al. Nuclear factor IA is expressed in astrocytomas and is associated with improved survival. *Neuro Oncol*. 2010;
 50. Park H-C. Delta-Notch signaling regulates oligodendrocyte specification. *Development*. 2003;
 51. Giachino C, Boulay JL, Ivanek R, Alvarado A, Tostado C, Lugert S, et al. A Tumor Suppressor Function for Notch Signaling in Forebrain Tumor Subtypes. *Cancer Cell*. 2015;
 52. Dimou L, Gallo V. NG2-glia and their functions in the central nervous system. *GLIA*. 2015.

53. Viganò F, Dimou L. The heterogeneous nature of NG2-glia. *Brain Research*. 2016.
54. Zhou Q, Anderson DJ. The bHLH transcription factors OLIG2 and OLIG1 couple neuronal and glial subtype specification. *Cell*. 2002;
55. Britsch S, Goerich DE, Riethmacher D, Peirano RI, Rossner M, Nave KA, et al. The transcription factor Sox10 is a key regulator of peripheral glial development. *Genes Dev*. 2001;
56. Raff MC, Lillien LE, Richardson WD, Burne JF, Noble MD. Platelet-derived growth factor from astrocytes drives the clock that times oligodendrocyte development in culture. *Nature*. 1988;
57. Fruttiger M, Karlsson L, Hall AC, Abramsson A, Calver AR, Bostrom H, et al. Defective oligodendrocyte development and severe hypomyelination in PDGF-A knockout mice. *Development*. 1999;
58. Alcantara Llaguno SR, Wang Z, Sun D, Chen J, Xu J, Kim E, et al. Adult Lineage-Restricted CNS Progenitors Specify Distinct Glioblastoma Subtypes. *Cancer Cell*. 2015;
59. Liu C, Sage JC, Miller MR, Verhaak RGW, Hippenmeyer S, Vogel H, et al. Mosaic analysis with double markers reveals tumor cell of origin in glioma. *Cell*. 2011;
60. Molofsky AV, Deneen B. Astrocyte development: A Guide for the Perplexed. *GLIA*. 2015.
61. Cahoy JD, Emery B, Kaushal A, Foo LC, Zamanian JL, Christopherson KS, et al. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function. *J Neurosci*. 2008;
62. Laug D, Glasgow SM, Deneen B. A glial blueprint for gliomagenesis. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018.
63. Jones DTW, Hutter B, Jäger N, Korshunov A, Kool M, Warnatz HJ, et al. Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet*. 2013;
64. Ge WP, Miyawaki A, Gage FH, Jan YN, Jan LY. Local generation of glia is a major astrocyte source in postnatal cortex. *Nature*. 2012;
65. Barnabé-Heider F, Wasylnka JA, Fernandes KJL, Porsche C, Sendtner M, Kaplan DR, et al. Evidence that embryonic neurons regulate the onset of cortical gliogenesis via cardiotrophin-1. *Neuron*. 2005;
66. Namihira M, Kohyama J, Semi K, Sanosaka T, Deneen B, Taga T, et al. Committed Neuronal Precursors Confer Astrocytic Potential on Residual Neural Precursor Cells. *Dev Cell*. 2009;

67. Nagao M, Ogata T, Sawada Y, Gotoh Y. Zbtb20 promotes astrocytogenesis during neocortical development. *Nat Commun.* 2016;
68. John Lin CC, Yu K, Hatcher A, Huang TW, Lee HK, Carlson J, et al. Identification of diverse astrocyte populations and their malignant analogs. *Nat Neurosci.* 2017;
69. De La Iglesia N, Konopka G, Puram S V., Chan JA, Bachoo RM, You MJ, et al. Identification of a PTEN-regulated STAT3 brain tumor suppressor pathway. *Genes Dev.* 2008;
70. Jahani-As A, Yin H, Soleimani VD, Haque T, Luchman HA, Chang NC, et al. Control of glioblastoma tumorigenesis by feed-forward cytokine signaling. *Nat Neurosci.* 2016;
71. Furtek SL, Backos DS, Matheson CJ, Reigan P. Strategies and Approaches of Targeting STAT3 for Cancer Treatment. *ACS Chemical Biology.* 2016.
72. Herrero-Mendez A, Almeida A, Fernández E, Maestre C, Moncada S, Bolaños JP. The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continuous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1. *Nat Cell Biol.* 2009;
73. Weinhouse S, Warburg O, Burk D, Schade AL. On respiratory impairment in cancer cells. *Science* (80-). 1956;
74. Heiden MG Vander, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* 2009.
75. Bauer DE, Hatzivassiliou G, Zhao F, Andreadis C, Thompson CB. ATP citrate lyase is an important component of cell growth and transformation. *Oncogene.* 2005;
76. Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nature Reviews Cancer.* 2007.
77. Mashimo T, Pichumani K, Vemireddy V, Hatanpaa KJ, Singh DK, Sirasanagandla S, et al. Acetate is a bioenergetic substrate for human glioblastoma and brain metastases. *Cell.* 2014;
78. Völker HU, Hagemann C, Coy J, Wittig R, Sommer S, Stojic J, et al. Expression of transketolase-like 1 and activation of Akt in grade IV glioblastomas compared with grades II and III astrocytic gliomas. *Am J Clin Pathol.* 2008;
79. Wolf A, Agnihotri S, Munoz D, Guha A. Developmental profile and regulation of the glycolytic enzyme hexokinase 2 in normal brain and glioblastoma multiforme. *Neurobiol Dis.* 2011;
80. Brat DJ, Castellano-Sanchez AA, Hunter SB, Pecot M, Cohen C, Hammond EH, et al. Pseudopalisades in glioblastoma are hypoxic, express extracellular matrix proteases, and are formed by an actively migrating cell population. *Cancer Res.* 2004;

81. Gottfried E, Kunz-Schughart LA, Ebner S, Mueller-Klieser W, Hoves S, Andreessen R, et al. Tumor-derived lactic acid modulates dendritic cell activation and antigen expression. *Blood*. 2006;
82. Sonveaux P, Copetti T, de Saedeleer CJ, Végran F, Verrax J, Kennedy KM, et al. Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. *PLoS One*. 2012;
83. Gottlob K, Majewski N, Kennedy S, Kandel E, Robey RB, Hay N. Inhibition of early apoptotic events by Akt/PKB is dependent on the first committed step of glycolysis and mitochondrial hexokinase. *Genes Dev*. 2001;
84. Banerjee S, Crouse NR, Emnett RJ, Gianino SM, Gutmann DH. Neurofibromatosis-1 regulates mTOR-mediated astrocyte growth and glioma formation in a TSC/Rheb-independent manner. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;
85. Agnihotri S, Zadeh G. Metabolic reprogramming in glioblastoma: The influence of cancer metabolism on epigenetics and unanswered questions. *Neuro Oncol*. 2016;
86. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009;
87. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* [Internet]. 2009;174(4):1149–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2009.080958>
88. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, et al. Identification of a CpG Island Methylator Phenotype that Defines a Distinct Subgroup of Glioma. *Cancer Cell*. 2010;
89. Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, Turcan S, Grommes C, Campos C, et al. An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science* (80-). 2013;
90. Abstract no: LBA 1. No Title. In: “Clinical safety and activity in a phase I trial of AG-120, a first in class, selective, potent inhibitor of the IDH1- mutant protein, in patients with IDH1 mutant positive advanced haematologic malignancies” Proffered papers, plenary session 2, Auditori.
91. Kim D, Fiske BP, Birsoy K, Freinkman E, Kami K, Possemato RL, et al. SHMT2 drives glioma cell survival in ischaemia but imposes a dependence on glycine clearance. *Nature*. 2015;
92. William JI, Talya LD, Shawn MD, Brian PF, Aaron MH, Gary B, et al. PKM2 Isoform-Specific Deletion Reveals a Differential Requirement for Pyruvate Kinase in

- Tumor Cells. *Cell*. 2013;
93. Luo W, Hu H, Chang R, Zhong J, Knabel M, O'Meally R, et al. Pyruvate kinase M2 is a PHD3-stimulated coactivator for hypoxia-inducible factor 1. *Cell*. 2011;
 94. Anastasiou D, Yu Y, Israelsen WJ, Jiang JK, Boxer MB, Hong BS, et al. Pyruvate kinase M2 activators promote tetramer formation and suppress tumorigenesis. *Nat Chem Biol*. 2012;
 95. Abdelzaher E. Anaplastic astrocytoma. *PathologyOutlines.com*.
 96. Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, Heathcock LE, van Thuijl HF, Gilbert MR, et al. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II–III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol*. 2015;
 97. Wang M, Tang J, Liu S, Yoshida D, Teramoto A. Expression of Cathepsin B and microvascular density increases with higher grade of astrocytomas. *J Neurooncol*. 2005;
 98. Kleihues P CWK. Pathology and genetics of tumors of nervous system. In: *Pathology and genetics of the tumors of the nervous system*. 2000.
 99. Urbanska K, Sokolowska J, Szmidi M, Sysa P. Glioblastoma multiforme - An overview. *Wspolczesna Onkol*. 2014;18(5):307–12.
 100. Abdelzaher E. Glioblastoma multiforme. *PathologyOutlines.com*.
 101. Zhou J, Li N, Yang G, Zhu Y. Vascular patterns of brain tumors. *Int J Surg Pathol*. 2011;19(6):709–17.
 102. J D. Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q codeleted. *PathologyOutlines.com* [Internet]. [cited 2019 May 28]. Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumoranaplasticoli.html>.
 103. Diamandis P, Aldape K. World Health Organization 2016 Classification of Central Nervous System Tumors. *Neurologic Clinics*. 2018.
 104. Safavi-Abbasi S, Maurer AJ, Archer JB, Hanel RA, Sughrue ME, Theodore N, et al. From the notch to a glioma grading system: the neurological contributions of James Watson Kernohan. *Neurosurg Focus*. 2014;
 105. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas: A simple and reproducible method. *Cancer*. 1988;
 106. Scheithauer BW. Development of the WHO classification of tumors of the central nervous system: A historical perspective. *Brain Pathology*. 2009.
 107. Ferris SP, Hofmann JW, Solomon DA, Perry A. Characterization of gliomas: from morphology to molecules. *Virchows Arch*. 2017;471(2):257–69.

108. Reuss DE, Kratz A, Sahm F, Capper D, Schrimpf D, Koelsche C, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol.* 2015;
109. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH , and TERT Promoter Mutations in Tumors . *N Engl J Med.* 2015;
110. Appin CL, Brat DJ. Biomarker-driven diagnosis of diffuse gliomas. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2015;45:87–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2015.05.002>
111. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 2013;
112. Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Foreman NK. BRAF VE1 immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for BRAF V600E mutation. In: *American Journal of Surgical Pathology.* 2015.
113. Nayak L, Reardon DA. High-grade Gliomas. *Contin Lifelong Learn Neurol* [Internet]. 2017;23(6):1548–63. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00132979-201712000-00008>
114. Omuro A. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas. *Jama* [Internet]. 2013;310(17):1842. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.280319>
115. Lakhan SE, Harle L. Difficult diagnosis of brainstem glioblastoma multiforme in a woman: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2009;
116. Bradley WG, Waluch V, Yadley RA, Wycoff RR. Comparison of CT and MR in 400 patients with suspected disease of the brain and cervical spinal cord. *Radiology.* 2014;
117. Barnett G. High-Grade Gliomas Diagnosis and Treatment. 2007.
118. Osborn AG. *Diagnostic neuroradiology*, Mosby, St. Louis (Mo). 1994.
119. Brunberg JA, Chenevert TL, McKeever PE, Ross DA, Junck LR, Muraszko KM, et al. In vivo MR determination of water diffusion coefficients and diffusion anisotropy: Correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres. *Am J Neuroradiol.* 1995;
120. Möller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, Marquardt G, Lanfermann H, Pilatus U, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology.* 2002.
121. 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. *Am J Neuroradiol.* 2003;
122. Schneider JP, Trantakis C, Rubach M, Schulz T, Dietrich J, Winkler D, et al. Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme - A quantitative radiological analysis. *Neuroradiology.* 2005;
 123. Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *Am J Neuroradiol.* 2000;
 124. 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.* 2007;
 125. Schultz S, Pinsky GS, Wu NC, Chamberlain MC, Rodrigo AS, Martin SE. Fine needle aspiration diagnosis of extracranial glioblastoma multiforme: Case report and review of the literature. *CytoJournal.* 2005.
 126. Messing A, Brenner M. GFAP: Functional implications gleaned from studies of genetically engineered mice. *Glia.* 2003;
 127. De Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St. Germaine-Smith C, et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: A systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology.* 2015.
 128. Yang Y, Mao Q, Wang X, Liu Y, Mao Y, Zhou Q, et al. An analysis of 170 glioma patients and systematic review to investigate the association between IDH-1 mutations and preoperative glioma-related epilepsy. *J Clin Neurosci [Internet].* 2016;31:56–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2015.11.030>
 129. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012;
 130. Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, Pace A, Fabi A, Vidiri A, et al. Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: Seizure control, safety, and quality of life. *J Neurooncol.* 2011;
 131. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG)

- clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;
132. Mahvash M, Hugo HH, Maslehaty H, Mehdorn HM, Stark AM. Glioblastoma multiforme in children: Report of 13 cases and review of the literature. *Pediatric Neurology*. 2011.
 133. Taal W, Bromberg JEC, Bent MJ Van Den. *CNS Oncology Chemotherapy in glioma*. 2015;4:179–92.
 134. D’Amico RS, Englander ZK, Canoll P, Bruce JN. Extent of Resection in Glioma—A Review of the Cutting Edge. *World Neurosurgery*. 2017.
 135. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma a systematic review and meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016;
 136. Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - A randomised study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;
 137. Kageji T, Nagahiro S, Uyama S, Mizobuchi Y, Toi H, Nakamura M, et al. Histopathological findings in autopsied glioblastoma patients treated by mixed neutron beam BNCT. *J Neurooncol*. 2004;
 138. Silbergeld DL, Chicoine MR. Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *J Neurosurg*. 2009;
 139. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg*. 2015;
 140. Pessina F, Navarria P, Cozzi L, Ascolese AM, Simonelli M, Santoro A, et al. Maximize surgical resection beyond contrast-enhancing boundaries in newly diagnosed glioblastoma multiforme: is it useful and safe? A single institution retrospective experience. *J Neurooncol*. 2017;
 141. De Leeuw CN, Vogelbaum MA. Supratotal resection in glioma: A systematic review. *Neuro Oncol*. 2019;21(2):179–88.
 142. Senft C, Seifert V, Hermann E, Franz K, Gasser T. Usefulness of intraoperative ultra low-field magnetic resonance imaging in glioma surgery. *Neurosurgery*. 2008;
 143. Senft C, Franz K, Ulrich CT, Bink A, Szelényi A, Gasser T, et al. Low field intraoperative MRI-guided surgery of gliomas: A single center experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;
 144. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: A randomised, controlled trial. *Lancet*

- Oncol. 2011;
145. Berntsen EM, Gulati S, Solheim O, Kvistad KA, Torp SH, Selbekk T, et al. Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor tractography incorporated into an intraoperative 3-dimensional ultrasound-based neuronavigation system: Impact on therapeutic strategies, extent of resection, and clinical outcome. *Neurosurgery*. 2010;
 146. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006;
 147. Tabatabaei P, Visse E, Bergström P, Brännström T, Siesjö P, Bergenheim AT. Radiotherapy induces an immediate inflammatory reaction in malignant glioma: a clinical microdialysis study. *J Neurooncol*. 2017;
 148. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, Maccarty C, Mahaley MS, Mealey J, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*. 1978.
 149. Chang JE, Khuntia D, Robins HI, Mehta MP. Radiotherapy and radiosensitizers in the treatment of glioblastoma multiforme. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2007;
 150. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MS, Selker RG, VanGilder JC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg*. 1989;
 151. Bleehen NM, Stenning SP. A medical research council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. *Br J Cancer*. 1991;
 152. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazar O, Perez-Tamayo R, Kramer S, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint radiation therapy oncology group and eastern cooperative oncology group study. *Cancer*. 1983;
 153. Brada M. Radiotherapy in malignant glioma. *Ann Oncol*. 2006;17(suppl_10):x183–5.
 154. Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;
 155. McAleese JJ, Stenning SP, Ashley S, Traish D, Hines F, Sardell S, et al. Hypofractionated radiotherapy for poor prognosis malignant glioma: Matched pair

- survival analysis with MRC controls. *Radiother Oncol.* 2003;
156. Misonidazole in radiotherapy of supratentorial malignant brain gliomas in adult patients: a randomized double-blind study. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1983;
 157. Huncharek M. Meta-analytic re-evaluation of misonidazole in the treatment of high grade astrocytoma. *Anticancer Res.* 1998;
 158. Pickles T, Goodman GB, Rheaume DE, Duncan GG, Fryer CJ, Bhimji S, et al. Pion radiation for high grade astrocytoma: Results of a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;
 159. Prados MD, Seiferheld W, Sandler HM, Buckner JC, Phillips T, Schultz C, et al. Phase III randomized study of radiotherapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine with or without BUdR for treatment of anaplastic astrocytoma: Final report of RTOG 9404. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;
 160. Brada M, Sharpe G, Rajan B, Britton J, Wilkins PR, Guerrero D, et al. Modifying radical radiotherapy in high grade gliomas; shortening the treatment time through acceleration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;
 161. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: A systematic review. *Radiother Oncol.* 2002;64(3):259–73.
 162. M. W-W, C.B. S, D.F. N, L.E. G, K.J. M, J.A. F, et al. Final report of a Phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas: Radiation Therapy Oncology Group Study 83- 02. *Cancer.* 1996;
 163. Horiot JC, van den Bogaert W, Ang KK, Van der Schueren E, Bartelink H, Gonzalez D, et al. European Organization for Research on Treatment of Cancer Trials Using Radiotherapy with Multiple Fractions per Day. In 2015.
 164. Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW, Diederich CJ, Lamborn KR, Prados MD, et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost $\pm$ hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;
 165. Fetcko K, Lukas R V., Watson GA, Zhang L, Dey M. Survival and complications of stereotactic radiosurgery. *Medicine (United States).* 2017.
 166. Navarria P, Ascolese AM, Tomatis S, Reggiori G, Clerici E, Villa E, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy in recurrent high-grade glioma: A new challenge. *Cancer Res Treat.* 2016;
 167. Bokstein F, Blumenthal DT, Corn BW, Gez E, Matcayevsky D, Shtraus N, et al. Stereotactic radiosurgery (SRS) in high-grade glioma: judicious selection of small

- target volumes improves results. *J Neurooncol.* 2016;
168. Taunk NK, Moraes FY, Escorcía FE, Mendez LC, Beal K, Marta GN. External beam re-irradiation, combination chemoradiotherapy, and particle therapy for the treatment of recurrent glioblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;
 169. Einstein DB, Wessels B, Bangert B, Fu P, Nelson AD, Cohen M, et al. Phase II trial of radiosurgery to magnetic resonance spectroscopy-defined high-risk tumor volumes in patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;
 170. Tan C, Liu L, Liu X, Qi L, Wang W, Zhao G, et al. Activation of PTGS2/NF- κ B signaling pathway enhances radiation resistance of glioma. *Cancer Med.* 2019;
 171. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, Dubois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology.* 1994;
 172. Yang MY, Lee HT, Chen CM, Shen CC, Ma HI. Celecoxib suppresses the phosphorylation of STAT3 protein and can enhance the radiosensitivity of medulloblastoma-derived cancer stem-like cells. *Int J Mol Sci.* 2014;
 173. Sanai N, Polley M-Y, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011;
 174. Bock HC, Puchner MJA, Lohmann F, Schütze M, Koll S, Ketter R, et al. First-line treatment of malignant glioma with carmustine implants followed by concomitant radiochemotherapy: A multicenter experience. *Neurosurg Rev.* 2010;
 175. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;
 176. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013.
 177. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, al et. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year *Lancet Oncol.* 2009;
 178. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet.* 2017;
 179. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized Comparisons of Radiotherapy and Nitrosoureas for the Treatment of

- Malignant Glioma after Surgery. *N Engl J Med*. 2010;
180. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*. 2004;
 181. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol*. 1994;
 182. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst*. 1998;
 183. 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.
 184. Osswald M, Jung E, Sahm F, Solecki G, Venkataramani V, Blaes J, et al. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature*. 2015;
 185. Ruff MW, Uhm J. Anaplastic Glioma: Treatment Approaches in the Era of Molecular Diagnostics. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(12):3–9.
 186. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002;
 187. Wick W, Wick A, Weiler M, Weller M. Patterns of progression in malignant glioma following anti-VEGF Therapy: Perceptions and evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;
 188. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA Drug Approval Summary: Bevacizumab (Avastin®) as Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Oncologist*. 2012;
 189. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014;
 190. Kang JH, Adamson C. Novel chemotherapeutics and other therapies for treating high-grade glioma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;
 191. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of Clinical Oncology*. 2010.
 192. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, Korshunov A, Von Deimling A, Pfister SM, et

- al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol.* 2013;
193. Vivanco I, Ian Robins H, Rohle D, Campos C, Grommes C, Nghiemphu PL, et al. Differential sensitivity of glioma- versus lung cancer-specific EGFR mutations to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discov.* 2012;
 194. Brown PD, Krishnan S, Sarkaria JN, Wu W, Jaeckle KA, Uhm JH, et al. Phase I/II trial of erlotinib and temozolomide with radiation therapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: North central cancer treatment group study N0177. *J Clin Oncol.* 2008;
 195. Reardon DA, Vredenburgh JJ, Desjardins A, Peters KB, Sathornsumetee S, Threatt S, et al. Phase 1 trial of dasatinib plus erlotinib in adults with recurrent malignant glioma. *J Neurooncol.* 2012;
 196. Wei J, Barr J, Kong LY, Wang Y, Wu A, Sharma AK, et al. Glioma-associated cancer-initiating cells induce immunosuppression. *Clin Cancer Res.* 2010;
 197. Sampson JH, Archer GE, Ashley DM, Fuchs HE, Hale LP, Dranoff G, et al. Subcutaneous vaccination with irradiated, cytokine-producing tumor cells stimulates CD8⁺ cell-mediated immunity against tumors located in the “immunologically privileged” central nervous system. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;
 198. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, Crane CA, Parney IF, Barry JJ, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med.* 2007;
 199. Buonerba C, Di Lorenzo G, Marinelli A, Federico P, Palmieri G, Imbimbo M, et al. A comprehensive outlook on intracerebral therapy of malignant gliomas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2011.
 200. Anthony P, McArdle S, McHugh M. Tumor Treating Fields: Adjuvant Treatment for High-grade Gliomas. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 2018;34(5):454–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2018.10.007>
 201. Mun EJ, Babiker HM, Weinberg U, Kirson ED, Von Hoff DD. Tumor-treating fields: A fourth modality in cancer treatment. *Clinical Cancer Research.* 2018.
 202. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, et al. NovoTTF-100A versus physician’s choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer.* 2012;
 203. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance therapy with tumor-Treating fields plus temozolomide vs temozolomide

- alone for glioblastoma a randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2015;
204. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma a randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2017;
 205. Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. Neurosurgery. 1987;
 206. Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival. J Neurosurg. 2012;
 207. Young B, Oldfield EH, Markesbery WR, Haack D, Tibbs PA, McCombs P, et al. Reoperation for glioblastoma. J Neurosurg. 2009;
 208. Helseth R, Helseth E, Johannesen TB, Langberg CW, Lote K, Rønning P, et al. Overall survival, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme. Acta Neurol Scand. 2010;
 209. M. P, C. L. Experiences with reoperation on recurrent glioblastoma multiforme. Zentralbl Neurochir. 2001;
 210. Woodworth GF, Garzon-Muvdi T, Ye X, Blakeley JO, Weingart JD, Burger PC. Histopathological correlates with survival in reoperated glioblastomas. J Neurooncol. 2013;
 211. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Reoperation for recurrent high-grade glioma: A current perspective of the literature. Neurosurgery. 2014.
 212. Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, Iacono D Dello, McNabb A, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2010;
 213. Chang SM, Parney IF, McDermott M, Barker FG, Schmidt MH, Huang W, et al. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. J Neurosurg. 2009;
 214. Perry JR, Rizek P, Cashman R, Morrison M, Morrison T. Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule: The “rescue” approach. Cancer. 2008;
 215. Nghiemphu PL, Liu W, Lee Y, Than T, Graham C, Lai A, et al. Bevacizumab and chemotherapy for recurrent glioblastoma: A single-institution experience. Neurology. 2009;

216. Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, Gururangan S, Sampson JH, McLendon RE, et al. Phase II study of carboplatin, irinotecan, and bevacizumab for bevacizumab naïve, recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2012;
217. Pollo B. Neuropathological diagnosis of brain tumours. *Neurol Sci.* 2011;
218. Crooks V, Waller S, Smith T, Hahn TJ. The use of the Karnofsky performance scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *Journals Gerontol.* 1991;
219. Ho VKY, Reijneveld JC, Enting RH, Bienfait HP, Robe P, Baumert BG, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas. *Eur J Cancer.* 2014;
220. Dodoo E, Huffmann B, Peredo I, Grinaker H, Sinclair G, Machinis T, et al. Increased survival using delayed gamma knife radiosurgery for recurrent high-grade glioma: A feasibility study. *World Neurosurgery.* 2014.
221. Nanegrungsunk D, Onchan W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Current evidence of temozolomide and bevacizumab in treatment of gliomas. *Neurol Res.* 2014;
222. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive Partitioning Analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;
223. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van Den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: Recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2006;
224. Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, Di C, Lin N, Mattox AK, et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;
225. Siegal T. Clinical Relevance of Prognostic and Predictive Molecular Markers in Gliomas. *Advances and technical standards in neurosurgery.* 2016.
226. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma . *N Engl J Med.* 2005;
227. Dunn GP, Andronesi OC, Cahill DP. From genomics to the clinic: biological and translational insights of mutant IDH1/2 in glioma. *Neurosurg Focus.* 2013;
228. Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, Reitman ZJ, Lipp E, Rasheed AB, et al. Mutations in *IDH1*, *IDH2*, and in the *TERT* promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. *Oncotarget.* 2015;5(6).
229. Wesseling P, van den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma: pathology, molecular

- mechanisms and markers. *Acta Neuropathol.* 2015;129(6):809–27.
230. Reyes-Botero G, Dehais C, Idbaih A, Martin-Duverneuil N, Lahutte M, Carpentier C, et al. Contrast enhancement in 1p/19q-codeleted anaplastic oligodendrogliomas is associated with 9p loss, genomic instability, and angiogenic gene expression. *Neuro Oncol.* 2014;
 231. Kondo T. Molecular mechanisms involved in gliomagenesis. *Brain Tumor Pathol.* 2017;
 232. Pekmezci M, Rice T, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Hansen H, et al. Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. *Acta Neuropathol.* 2017;
 233. Park S-H, Won J, Kim S-I, Lee Y, Park C-K, Kim S-K, et al. Molecular Testing of Brain Tumor. *J Pathol Transl Med.* 2017;
 234. Ralte AM, Sharma MC, Karak AK, Mehta VS, Sarkar C. Clinicopathological features, MIB-1 labeling index and apoptotic index in recurrent astrocytic tumors. *Pathol Oncol Res.* 2001;
 235. 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;
 236. Montine TJ, Vandersteenhoven JJ, Aguzzi A, Boyko OB, Dodge RK, Kerns BJ, et al. Prognostic significance of ki-67 proliferation index in supratentorial fibrillary astrocytic neoplasms. *Neurosurgery.* 1994;
 237. Jaros E, Perry RH, Adam L, Kelly PJ, Crawford PJ, Kalbag RM, et al. Prognostic implications of p53 protein, epidermal growth factor receptor, and Ki-67 labelling in brain tumours. *Br J Cancer.* 1992;
 238. Litofsky NS, Mix TCH, Baker SP, Recht LD, Smith TW. Ki-67 (clone MIB-1) proliferation index in recurrent glial neoplasms: No prognostic significance. *Surg Neurol.* 1998;
 239. Kaluza J, Adamek D, Pyrich M. Ki-67 as a marker of proliferation activity in tumor progression of recurrent gliomas of supratentorial localization. *Immunocytochemical quantitative studies.* *Polish J Pathol.* 1997;
 240. Appin CL, Brat DJ. Molecular pathways in gliomagenesis and their relevance to neuropathologic diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2015;22(1):50–8.
 241. Shibahara I, Sonoda Y, Kanamori M, Saito R, Yamashita Y, Kumabe T, et al. IDH1/2 gene status defines the prognosis and molecular profiles in patients with grade III

- gliomas. *Int J Clin Oncol*. 2012;
242. Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001–2004). 13th ed. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;
 243. Ellingson BM, Lai A, Harris RJ, Selfridge JM, Yong WH, Das K, et al. Probabilistic radiographic atlas of glioblastoma phenotypes. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(3):533–40.
 244. Ellingson BM, Cloughesy TF, Pope WB, Zaw TM, Phillips H, Lalezari S, et al. Anatomic localization of O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylated and unmethylated tumors: A radiographic study in 358 de novo human glioblastomas. *Neuroimage*. 2012;
 245. Bilello M, Akbari H, Da X, Pisapia JM, Mohan S, Wolf RL, et al. Population-based MRI atlases of spatial distribution are specific to patient and tumor characteristics in glioblastoma. *NeuroImage Clin*. 2016;
 246. Mickevicius NJ, Carle AB, Bluemel T, Santarriaga S, Schloemer F, Shumate D, et al. Location of brain tumor intersecting white matter tracts predicts patient prognosis. *J Neurooncol*. 2015;
 247. Sonoda Y, Shibahara I, Kawaguchi T, Saito R, Kanamori M, Watanabe M, et al. Association between molecular alterations and tumor location and MRI characteristics in anaplastic gliomas. *Brain Tumor Pathol*. 2015;32(2):99–104.
 248. Lai A, Kharbanda S, Pope WB, Tran A, Solis OE, Peale F, et al. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *J Clin Oncol*. 2011;
 249. Li HY, Sun CR, He M, Yin LC, Du HG, Zhang JM. Correlation Between Tumor Location and Clinical Properties of Glioblastomas in Frontal and Temporal Lobes. *World Neurosurg* [Internet]. 2018;112:e407–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.01.055>
 250. Adeberg S, Bostel T, König L, Welzel T, Debus J, Combs SE. A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: A predictive factor for survival? *Radiat Oncol*. 2014;
 251. Sanai N, Nguyen T, Ihrie RA, Mirzadeh Z, Tsai H-H, Wong M, et al. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*. 2011;
 252. Quiñones-Hinojosa A, Sanai N, Gonzalez-Perez O, Garcia-Verdugo JM. The Human Brain Subventricular Zone: Stem Cells in This Niche and Its Organization. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2007.
 253. Steed TC, Treiber JM, Patel K, Ramakrishnan V, Merk A, Smith AR, et al. Differential

- localization of glioblastoma subtype: implications on glioblastoma pathogenesis. *Oncotarget*. 2016;
254. Zlatescu MC, TehraniYazdi AR, Sasaki H, Megyesi JF, Betensky RA, Louis DN, et al. Advances in Brief Tumor Location and Growth Pattern Correlate with Genetic Signature in. *Cancer Res*. 2001;6713–5.
255. Vigneswaran K, Neill S, Hadjipanayis CG. Beyond the World Health Organization grading of infiltrating gliomas: advances in the molecular genetics of glioma classification. *Ann Transl Med*. 2015;
256. National Brain Tumor Association. Quick brain tumor facts; 2018.
257. Altieri R, Zenga F, Ducati A, Melcarne A, Cofano F, Mammi M, et al. Tumor location and patient age predict biological signatures of high-grade gliomas. *Neurosurg Rev*. 2018;

ETİK KURUL KARARI

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**Sayı : 202****Konu: Prof. Dr. Altay SENCER hk.****Tarih : 18.02.2019**

Sayın Prof. Dr. Altay SENCER
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Duygu DÖLEN' in yürüteceği 2019/173 dosya numaralı "Yeni İmmunohistokimyasal Belirteçlerin ve Değişen 2016 WHO Histopatoloji Sınıflaması Işığında Yüksek Dereceli Glial Tümörlerin Klinik Prognozunun Yeniden Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 08/02/2019 tarih ve 03 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

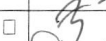
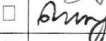
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Yeni İmmunohistokimyasal Belirteçlerin ve Değişen 2016 WHO Histopatoloji Sınıflaması Işığında Yüksek Dereceli Glial Tümörlerin Klinik Prognozunun Yeniden Değerlendirilmesi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Altay SENCER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Beyin ve Sinir Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz :			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Yeni İmmunohistokimyasal Belirteçlerin ve Değişen 2016 WHO Histopatoloji Sınıflaması Işığında Yüksek Dereceli Glial Tümörlerin Klinik Prognozunun Yeniden Değerlendirilmesi"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.01.2019	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☒		Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:03	Tarih: 08/02/2019		
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Altay SENCER' in sorumluluğunda ve Dr. Duygu DÖLEN' in yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU							
ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.U. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐	K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile ilişki

** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığının izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Duygu	Soyadı	Dölen
Doğ.Yeri	Beyoğlu	Doğ.Tar.	17/10/1990
Uyruğu	TC.	TC Kim No	34903706608
Email	dolenduygu@gmail.com	Tel	0537 717 4240

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi	2013
Lise	Hüseyin Avni Sözen Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Asistan Hekim	İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı	2014-2019
2.	Pratisyen Hekim	Sinop Atatürk Devlet Hastanesi	2014-2014

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	97	TOEFL: 110
Almanca	Orta	Orta	Orta	-	ZDF:

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin