

TC
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

İNTRAKRANİYAL GLİAL TÜMÖR TANILI HASTALARDA
ATRX MUTASYONU İLE HASTALARIN DEMOGRAFİK VE
RADYOLOJİK BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Güngör ÇEVİK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bekir AKGÜN

ELAĞIĞ-2024

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Fatih Serhat EROL

Beyin Ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bekir AKGÜN

Tez Danışmanı

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Fatih Serhat EROL

Prof. Dr. Bekir AKGÜN

Prof. Dr. Metin KAPLAN

TEŞEKKÜR

Nöroşirurji eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile meslek hayatımda çok büyük yerleri olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatih Serhat EROL olmak üzere, Prof. Dr. Metin KAPLAN'a, tez danışmanım Prof. Dr. Bekir AKGÜN'e, Dr. Öğr. Üyesi Bilal ERTUĞRUL'a,

Tez çalışmamın sonuçlanmasında önemli katkıları bulunan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Hanefi YILDIRIM ve Dr. Öğr. Üyesi Hilal BALTA'ya,

Bu süreçte bana her konuda destek olan kıymetli araştırma görevlisi meslektaşlarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince bir an olsun sevgilerini ve özellikle sabırlarını benden asla esirgemeyen büyük ailemin yürekleri güzel her bir ferdine, bu meşakkatli yolda desteğiyle her daim yanımda olan eşime ve çocuklarıma sonsuz teşekkür ediyorum, şükranlarımı sunuyorum.

Dr. GÜNGÖR ÇEVİK

ÖZET

Merkezi sinir sisteminin en yaygın primer malign tümörleri gliomlardır. Glial tümörlerin moleküler ve genetik profillerine yönelik veriler artsa da etiyojisi hala tartışmalıdır. Bu kapsamda yapılan çalışmalarda, gliomlarda ATRX gen ekspresyonunun etkinliğinin araştırılması da ön plana çıkmaktadır. Biz de çalışmamızda intrakraniyal kitle nedeniyle ameliyat edilen, histopatolojik olarak glial tümör tanısı alan hastalarda demografik özellikler ve manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile patoloji preparatlarında immünohistokimyasal olarak ATRX ekspresyon derecesiyle aralarında herhangi bir korelasyon olup olmadığını araştırdık.

Çalışma 01.09.2022–01.09.2023 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahi kliniğinde opere edilen, patolojisi glial tümör olarak belirlenen 37 hasta ile yapılmıştır. İmmünohistokimyasal boyanma sonucunda ATRX ekspresyon derecelerine bakılıp 3 sınıflandırma yapıldı. Bu sınıflandırma; %10'dan az ekspresyon, %10 ile %50 arası ekspresyon ve %50'den fazla ekspresyon şeklinde yapıldı. Ayrıca hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinde, Difüzyon Ağırlıklı Görüntülerde ADC ölçümleri ve MRG'de nekroz varlığı değerlendirildi.

Araştırmaya dahil edilen hastaların %62,2'si (n=23) erkek, %37,8'inin (n=14) kadın olduğu, tümörün %43,2 (n=16) sol, %45,9 (n=17) oranında sağ tarafta olduğu, %67,6 oranında (n=25) ise nekroz olduğu tespit edildi. ATRX ekspresyon derecesinin cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında %10'dan daha az ekspresyona sahip olan hastaların tamamının erkek olduğu (n=7), kadınların %55'inde (n=11) ekspresyonun %50'den fazla olduğu ve erkeklerden daha yüksek oranda ekspresyona sahip oldukları belirlendi. Derece II tümörlü 6 hastanın 4'ünde ekspresyon derecesinin %10 ile %50 arası olduğu tespit edildi. Derece III ve IV 26 hastanın 16'sında ise %50'den fazla ekspresyon izlendi.

Glial tümörlerde ATRX ekspresyonu derecesi cerrahi veya biyopsi sonrası immünohistokimyasal olarak tespit edilir. ATRX ekspresyonunun cerrahi öncesi non-invaziv tahmin edilebilmesi tanısal ve prognostik bilgi sağlamak için anlamlı ve değerli olabilir. Çalışmamızda kadın hastalarda ve MRG'de nekroz bulunan hastalarda ekspresyon derecesinin daha yüksek olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: ATRX, Glial Tümör, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Nekroz

ABSTRACT

**COMPARISON OF ATRX MUTATION WITH DEMOGRAPHIC AND
RADIOLOGICAL FINDINGS IN PATIENTS WITH INTRACRANIAL
GLIAL TUMOURS**

The most common primary malignant tumors of the central nervous system are gliomas. Although data on the molecular and genetic profiles of glial tumors are increasing, their etiology is still controversial. In studies conducted in this context, investigating the effectiveness of ATRX gene expression in gliomas also comes to the fore. In our study, we investigated whether there was any correlation between demographic characteristics and magnetic resonance imaging findings and the degree of ATRX expression immunohistochemically in pathology preparations in patients who underwent surgery for an intracranial mass and were diagnosed histopathologically as a glial tumor.

The study was conducted with 37 patients with glial tumors pathologically diagnosed as glial tumors who underwent surgery in the Department of Neurosurgery at Firat University Medical Faculty Hospital between 01.09.2022-01.09.2023. As a result of immunohistochemical staining, three classifications were made based on ATRX expression levels. This classification; It was done as less than 10% expression, between 10 and 50% expression, and more than 50% expression. Additionally, in magnetic resonance imaging (MRI) examinations of patients, ADC measurements in Diffusion Weighted Images Among the patients included in the study, 62.2% (n=23) were male, 37.8% (n=14) were female, 43.2% (n=16) of the tumors were on the left side, 45.9% (n=17) on the right side, and 67.6% (n=25) had necrosis. When the relationship between ATRX expression level and gender was analyzed, it was determined that all of the patients with less than 10% expression were male (n=7), while 55% (n=11) of the women had more than 50% expression and had a higher expression rate than men. In 4 of 6 patients with grade II tumors, the degree of expression was between 10% and 50%. More than 50% expression was observed in 16 of 26 patients with grade III and IV tumors.

The degree of ATRX expression in glial tumors is determined immunohistochemically after surgery or biopsy. Non-invasive pre-surgical estimation of ATRX expression may be meaningful and valuable for providing

diagnostic and prognostic information. In our study, the degree of expression was found to be higher in female patients and in patients with necrosis on MRI.

Key words: ATRX, Glial Tumours, Magnetic Resonance Imagine, Necrosis



İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1.1. İntrakraniyal Glial Tümörlerin Epidemiyoloji	8
1.1.2. İntrakraniyal Glial Tümörlerde Etiyoloji	9
1.1.3. İntrakraniyal Tümörlerde Sınıflama	11
1.2. Glial Tümörlerde Moleküler Belirteçler	14
1.3. Glial Tümörlerde Semptomlar	16
1.4. Glial Tümörlerin Tanısında MRG	16
1.4.1. Glial Tümörlerin Tanısında Difüzyon MRG	19
1.5. Glial Tümörlerde ATRX	20
2. GEREÇ ve YÖNTEM	23
2.1. Prosedür	23
2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri	23
2.3. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	23
2.4. Veri Toplama	24
2.5. Görüntüleme Protokolü	24
2.6. Patoloji Protokolü	24
2.7. Verilerin Analizi	25
3. BULGULAR	26
4.TARTIŞMA	36
5. KAYNAKLAR	42
6. ÖZGEÇMİŞ	53

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Beyin Tümörü Derecelendirmesi; 2016	14
Tablo 2. Hastalara ait tanımlayıcı bilgiler	26
Tablo 3. Hastalara ait tanımlayıcı bilgiler	28
Tablo 4. ATRX ekspresyon derecesinin cinsiyet ile ilişkisi	29
Tablo 5. ATRX ekspresyon derecesinin derece ile ilişkisi	29
Tablo 6. ATRX ekspresyon derecesinin tümör yeri ve taraf ile ilişkisi	30
Tablo 7. ATRX ekspresyon derecesinin nekroz ile ilişkisi	30
Tablo 8. Ekspresyon derecesi ile tümör boyutu ve ADC arasındaki ilişki	30



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	MRG'de Geniş Glial tümör.	18
Şekil 2.	Glial tümörlerde beyin görüntüleme	19
Şekil 3.	ATRX ve Glial tümör ilişkisi (72)	21
Şekil 4.	Yaşa göre ATRX ekspresyonunun dağılımı	28
Şekil 5.	Yaş ve ATRX mutasyon pozitifliği, ROC analizi	31
Şekil 6.	Derece I astrositik tümörde ATRX 2(+)	32
Şekil 7.	Derece I astrositik tümörde ATRX 3(+)	32
Şekil 8.	Derece 2 astrositik tümörde ATRX 1(+)	32
Şekil 9.	Derece 2 astrositik tümörde ATRX 2(+)	33
Şekil 10.	Derece 2 astrositik tümörde ATRX 3(+)	33
Şekil 11.	Derece 3 astrositik tümörde ATRX 1(+)	33
Şekil 12.	Derece 3 astrositik tümörde ATRX 2(+)	34
Şekil 13.	Derece 3 astrositik tümörde ATRX 3(+)	34
Şekil 14.	Derece 4 astrositik tümörde ATRX (-)	34
Şekil 15.	Derece 4 astrositik tümörde ATRX (+)	35
Şekil 16.	Derece 4 astrositik tümörde ATRX 2(+)	35
Şekil 17.	Derece 4 astrositik tümörde ATRX 3(+)	35

KISALTMALAR LİSTESİ

ADC	: Mutlak difüzyon katsayıları
ATRX	: Alfa-talasemi/mental-retardasyon-sendromu-X'e bağlı gen
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBTRUS	: Amerika Birleşik Devletleri Merkezi Beyin Tümörü Kayıt Defteri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DAG	: Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
GBM	: Glioblastoma multiforme
IDH	: İzositrat dehidrojenaz
KBB	: Kan-beyin bariyeri
MAPK	: Mitojen aktif protein kinaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopisi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
rCBV	: Bağlı serebral kan hacmi
SPECT	: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SSS	: Santral Sinir Sistemi

1. GİRİŞ

Santral sinir sisitemi (SSS) barındırdığı ve ilişkide olduğu farklı anatomik yapılar ve çeşitli hücre tipleri nedeniyle tümör çeşitliliği açısından çok geniş ve heterojen bir listeye sahiptir. Dünyada kansere bağlı ölümlerin ilk on nedeninden biri olan beyin tümörleri, insan sağlığı için ciddi bir tehdit olmaya devam etmektedir. En sık görülen beyin tümörleri; sistemik kanserlerin intrakraniyal metastazları, meningiomlar ve gliomlardır. Gliomlar en sık erkeklerde, meningiomlar ise en sık kadınlarda görülmektedir. Merkezi sinir sisteminin en yaygın primer malign tümörleri ise yaklaşık %80 oranı ile gliomlardır. Bu tümörler; astrositomlar, oligodendrogliomlar, ependimomlar ve çeşitli nadir histolojilerini içerir (1).

Literatürde glial tümörlerin moleküler ve genetik profillerine yönelik veriler artsa da etiyolojisi hala tartışmalıdır. Moleküler/genetik risk yükünün yanında iyonize/non-iyonize radyasyon, kimyasal maruziyeti (pestisit, ağır metal vb.), alkol/tütün kullanımı, diyet, ilaç kullanımı, fiziksel faktörler, enfeksiyonlar ve hastalıklar gibi birçok faktörün özellikle gliom ile ilişkileri araştırılmaya devam edilmektedir.

Tüm SSS tümörlerinin yaklaşık %29,1'inin malign, %70,9'unun benign özellikte olması göz önüne alındığında, malign olmayan tümörlerin, malign tümörlerden iki kat daha yaygın olduğu görülmektedir. 2014 ile 2018 yılları arasında malign SSS tümörleri nedeniyle 83.029 ölüm meydana gelmiştir.

Çocukluk çağındaki SSS tümörleri nadir olmakla birlikte, 0-14 yaş arası çocuklarda kansere bağlı ölümlerin önemli sebeplerindendir. Bu yaş grubundaki ölüm nedenleri sıralamasında en yaygın dördüncü ölüm nedenidir (2).

Glial tümörlerin patogeneğinde tümör oluşumu normal fonksiyonundan uzaklaşan hasarlanmış genlerden kaynaklanır. Kanser progresyonu, hücre ölümüne neden olan yolları baskılayan ve hücre döngüsündeki dengeyi sürekli proliferasyon yönünde değiştiren faktörlerle ilişkilidir. Bu faktörler ise tipik olarak sitoplazmik, mitokondriyal veya endoplazmik retikulum aracılı mekanizmalar ve hücrelerdeki kalsiyum başta olmak üzere çeşitli iyonların homeostazındaki değişikliklerle bağlantılıdır (3). İyon kanallarının glia hücrelerinde yaygın olarak eksprese edildiği ve malign gliomada kritik bir rol oynadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. İyon kanallarının tümör invazyonu ve göçünü, glioma hücrelerinin proliferasyonunu

etkileyebileceğine, ayrıca glioma hücrelerinin apoptozisini düzenleyebileceğine dair kanıtlar vardır (4,5). İyon kanallarının uyarılabilir hücreler arasındaki elektriksel sinyalleşmedeki rolü iyi bilinmekle birlikte, uyarılabilir olmayan hücrelerdeki işlevleri muammadır. Kanser hücreleri üzerine yapılan araştırmalar, belirli iyon kanallarının, özellikle potasyum kanallarının, anormal tümör büyümesinde rol oynayabileceğini ve kanal inhibitörlerinin genellikle büyümenin durmasına yol açtığını göstermektedir (6). Primer beyin tümörleri, özellikle de glioma, gelişiminde potasyum ve klor kanallarının önemli rolü olduğu belgelenmiştir. Bu kanalların aktivasyonu hücre infiltrasyonunu ve beyin metastazı oluşumunu destekler (7). Spesifik olarak, kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları, bu tümör hücrelerinin invazyon sürecinde CIC-3 klor kanalları ile birlikte yer alır. Hücre içi kalsiyum artışına bağlı olarak, bu kanallar aktive olur ve potasyum ve klor iyonlarını serbest bırakır, bu da öncü uzantının hızlı bir şekilde büzülmesine neden olur. Bu hareket, hücrenin dar ve dolambaçlı hücre dışı beyin boşluklarına girmesini kolaylaştırır (8). Diğer metastatik kanserlerde de klor ve potasyum kanallarının benzer bir rolü olduğundan şüphelenilmektedir ve glioma çalışmalarından elde edilen bilgiler, iyon kanallarını hedefleyen yeni terapötiklerin geliştirilmesine ışık tutmaktadır. Bu oluşum mekanizmaları, gliomalar için yeni tedavi seçeneklerini değerlendirmede potansiyel yeni moleküler hedeflere odaklanmayı gerektirmiştir.

Santral Sinir Sisteminde bulunan çeşitli hücrelerin sebep olduğu bu tümör grupları değerlendirilirken, farklı morfolojilere sahip olması, mikroskop altında izlenirken kendine ait alt tipleri ve farklı histopatolojik özellik göstermeleri nedeniyle bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuş bunun üzerine 1900'lü yıllardan itibaren farklı sınıflamalar kullanılmıştır.

Primer beyin tümörleri biyolojik olarak genetik ya da epigenetik hücre siklusu regülasyon bozukluğu, iletim defektleri ile tümör süpresör genlerin inaktivasyonu ya da onkogenlerin, kanser kök hücrelerinin ve mesajcı ribonükleik asitlerin devreye girmesi ile oluşurlar. Son yıllarda mitokondriyal deoksiribonükleik asit mutasyonlarının rolünün de olabileceği bildirilmektedir. Uzun yıllar en sık görülen primer beyin tümörü olan gliomalar son analizlerde yerini meningioma bırakmış durumdadır. Gliomalar, meningiomalar, hipofiz adenomları ve sinir kılıfı hücresi tümörleri en sık görülen 4 tip primer SSS tümörleridir. Sekonder SSS

tümörleri özellikle erişkinlerde giderek artan hızda metastaz görülmesi ile görülme oranı artmakta ve 3. Sıklıkta görülen SSS tümörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Histomorfolojik olarak ayırtedilemeyen primer ve sekonder glioblastomaların klinik semptomlara ek olarak genetik profilleri bakımından da farklılık gösterir. Sekonder glioblastomların belirleyici özelliklerinden biri primer glioblastomlarda bulunmayan izositrat dehidrojenaz (IDH) mutasyonlarıdır. IDH1 ve IDH2 mutasyonlarının, gliomagenezin erken bir olayı olduğu düşünülmektedir ve glioblastomalardan daha düşük dereceli gliomalarda (>%70 derece II-III astrositolar; %100 oligodendrogliomalarda) daha sık bulunur. Yalnızca %10'u ikincil glioblastoma (düşük dereceli astrositomdan kaynaklandığında klinik olarak tanımlanır) veya glioblastoma, IDH-mutant (moleküler olarak tanımlanır) olarak adlandırılır (9). IDH1 ve 2 mutasyonlarını barındıran diffüz gliomalarda, IDH-vahşi tip diffüz gliomalardan daha iyi prognozla ilişkilidir (10).

Gliomalarda glial hücrelerden veya öncüllerinden türemiştir ve primer malign beyin tümörlerinin büyük çoğunluğunu oluştururlar. Fenotipik hücre özelliklerine göre sınıflandırılan üç yaygın glioma türü vardır: Astrositolar, ependimomlar ve oligodendrogliomalardır. Gliomalarda ayrıca hücre morfolojisi, mitotik aktivite ve moleküler belirteçler temelinde düşük dereceli, atipik ve yüksek dereceli tümörler olarak sınıflandırılırlar (11).

Astrositolar makroskopik olarak pembe-gri ve homojen yapıdadır. Beyin dokusuna göre daha sert ya da yumuşak kıvamda olabilirler. Astrositomalarda en sık derece 2 tümörler görülür. Derece 3 ve derece 4 olan hastaların oranı giderek azalır. Histomorfolojik olarak, derece 2 olan tümörler, çevre beyin parankimini infiltre eden, uniform görünümde, hafif artmış selülarite ve minimal nükleer polimorfizm, farklı miktarlarda ekstraselüler ödem ve farklı miktarlarda mikrokistler içeren tümörlerdir. Astrositolar kalsifikasyon içermez. Gri ve ak madde arasında selülarite açısından fark azalmış ya da ortadan kalkmıştır. Derece 3 ve derece 4'te selülarite artar, tümör içinde sarımsı renklenme gözlenir, vasküler endotelyal proliferasyon ve nekroz görülür. İlk tanı anında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) derece 4 olarak saptanan infiltratif gliomaların %5-10'u IDH mutant gliomalardır ve "Astrositom DSÖ derece 4" gliomalarda her yaş grubunda görülebilir.

Pilositik astrositomlar, SSS tümörlerindedir. En sık yaşamın ilk yirmi yılında ortaya çıkar ve 8-13 yaşları arasında en yüksek insidansa sahiptir. Çocuklarda en sık yerleşim yeri infratentoriyal bölgedir. Erişkinlerde ise gliomlar sıklıkla supratentoriyal alanda yerleşim göstermektedir. Yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde daha sıklıkla erkek cinsiyette ve ileri yaşta görülür. Bu tümörler tipik olarak posterior fossa, serebellum, talamus, hipotalamus vb. gibi SSS'nin orta hat yapılarında yerleşmelerine rağmen, yetişkin bir hastanın serebral ventrikülünde de nadiren görülebilirler. Nöroepitelyal dokudan kaynaklanır, iyi sınırlı ve yavaş büyüyen doğaları nedeniyle derece I'dir. Pilositik astrositomlar, çoğunlukla serebellar bölgede gözlenen, kompakt bipolar hücrelerin, mikrokistlerin, hyalinize damarların ve bazen de granüler cisimlerin bulunduğu alanlar içeren bifazik bir paternle karakterize edilir (12).

Genel olarak pilositik astrositomlu hastalar, tümör davranışına, konumuna ve bunun sonucunda ortaya çıkan klinik belirtilere, hastanın yaşına ve seçilen tedaviye bağlı olarak iyi bir prognoza ve genel sağkalıma sahiptir. Pediatrik hastalarda genel sağkalım 10 yılda yaklaşık %90 iken, 40 yaş üstü erişkinlerde bu oran %70'e yaklaşmaktadır. Tümör total rezeksiyona uygun olduğunda sağkalım daha fazladır (13).

Anaplastik astrositomlar (derece III) primer olarak ortaya çıkabileceği gibi düşük dereceli astrositik tümörlerden de progrese olabilir. Glial tümörlerin klasik olarak kliniğinde gördüğümüz intrakraniyal basınç artışı bulguları ve nöbet astrositomlarda da görülebilmektedir. Düşük dereceli tümörlerden farklı olarak daha belirgin fokal kontrastlanma, peritümöral ödem ve kitle etkisine bağlı orta hat şifti izlenmektedir. Histomorfolojik olarak derece 2 olan vakalar çevre beyin parankimini infiltre eden uniform görünümde hafif artmış selülarite ve minimal nükleer polimorfizm, farklı miktarlarda ekstraselüler ödem ve mikrokistler içeren tümörlerdir. Gri ve ak madde arasında selülarite açısından fark azalmış ya da ortadan kalkmıştır. Derece 3 ve 4'te selülarite artar, tümör içinde sarımsı renklenme gözlenir, vasküler endotelial proliferasyon ve nekroz gözlenir (14).

Ependimomlar, ventriküler sistemi kaplayan ependimal hücrelerin neoplastik dönüşümünden gelişir ve tüm beyin tümörlerinin %2-3'ünü oluşturur. Çoğu benign karakterde tanımlanmıştır. Yeni sınıflandırma ile; papiller, tanistik, berrak hücreli

tümörler ependimomların alt tipi olmaktan çıkartılmış, klasik ependimomların histolojisinde tanımlanan ve saptanan paternler olarak ele alınmıştır (14). Ayrıca anaplastik ependimom ise, sınıflandırmadan kaldırılmış olmakla birlikte tümörün histopatolojik özelliklerine göre SSS DSÖ Derece III olarak patoloğlar tarafından hala kullanılabilir. Bir başka değişiklik de; mikropapiller ependimomların derecelendirmesi ile ilgilidir. Klinik davranışları nedeniyle daha önce ki sınıflandırma da SSS DSÖ Derece I olarak nitelendirilen bu tümör grubu, yeni sınıflandırmayla birlikte SSS DSÖ Derece II olarak sınıflandırılmaya başlandı.

Oligodendrogliomalar, sinir iletimi için yalıtım görevi gören miyelinli hücrelerden kaynaklanır. Oligodendrogliomalar (derece II) olarak sınıflanmakta olup yavaş büyüyen ve oligodendroglial farklılaşma gösteren glial tümörlerdir. Sıklıkla frontal yerleşimlidirler. Oluşturdukları klinik; klasik diğer gliomalar gibi nöbet, kafa içi basınç artışına bağlı durumlar ve fokal nörolojik defisitlerdir. Görüntüleme olarak MRG'da peritümöral ödem, farklı oranlarda kontrast tutulumu, T1 görüntülemeye hipointens ve T2'de ise hiperintens imajlar şeklinde görülürler. Histolojik olarak orta düzeyde artmış selülarite, yuvarlak çekirdekli monomorfik hücreler ve perinükleer halo ile karakterizedir. Bu görünüm sahanda yumurta veya bal peteği görünümü olarak adlandırılır. Nükleer atipi yaygın olmasına rağmen mitoz ve mikrovasküler proliferasyon izlenmemesi özellikleri arasındadır. Mikrokalsifikasyonlar ve kistik dejenerasyonlar hemen hemen tamamında gözlenir. Oligodendrogliomalar, diffüz gliomalar arasında en iyi prognoza sahip tümörlerdendir ve derece II olarak sınıflandırılır. On yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %64'tür (14).

Diffüz astrositomlar, invaziv büyüme ve ek mutasyonlarla glioblastomlara ilerleyebilir. Bu tümörlerin çoğu, IDH 1 ve/veya 2 genlerinde mutasyonlara sahiptir IDH mutasyonlarının varlığı, astrositik ve oligodendroglial neoplazmalarda IDH wild tip tümörlere kıyasla daha iyi sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir (15).

Anaplastik oligodendrogliomalar da anaplastik astrositoma gibi primer olarak veya daha önce düşük dereceli bir oligodendrogliomanın derecesinin ilerlemesi sonucu ortaya çıkabilir. Radyolojik olarak derece II oligodendrogliomalara benzer ve ayrıca daha fazla heterojen kontrastlanma görünümü gözlenebilir. Histopatolojik incelemelerde fokal artmış selülarite, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz görülür. Bundan dolayı da DSÖ Derece III olarak nitelendirilirler (15).

Glioblastoma multiforme (GBM), glial tümörlerin en invaziv tipidir. Bu tümörler hızla büyüme, diğer dokulara yayılma ve kötü prognoza sahip olma eğilimindedir. Astrositler ve oligodendrositler gibi birkaç farklı hücre türünden oluşabilirler. GBM, 50 ila 70 yaş arasında ve erkeklerde daha yaygındır (15).

Tanı şemasında ilk defa hem genetik hem de histolojik değişikliklerin yer aldığı 2016 yılında yayınlanan sınıflandırmadan sonra, yoğun olarak devam eden çalışmalarla altta yatan pek çok genetik ve epigenetik değişikliklerin tanımlanması ile 2021 sınıflandırması yapılmıştır. Bu sınıflandırma, bir önceki sınıflandırmaya temel olarak benzeyen fakat çok daha fazla moleküler genetik özelliği ve güncellenmiş patolojik tanıyı içeren bir sınıflandırma olmuştur. Yaygın gliomalar üzerine yapılan son çalışmalar, alfa-talasemi/mental-retardasyon-sendromu-X'e bağlı gen (ATRX) gibi kromatin yeniden şekillenme yollarında yer alan genlerde sık değişiklikler olduğunu göstermiştir. (16, 17).

Görüntüleme non-invaziv bir teknik olan MRG, gliomalı hastaların ilk incelemesi ve takibi için birincil görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir, ancak özellikle yüksek dereceli tümörleri düşük dereceli tümörlerden ayırmada ve hastalık nüksünü hastalık sonrası tümörlerden ayırmada net bilgiler sağlamayabilir. (18) Kontrast artışı, tümör büyüme oranları, manyetik rezonans spektroskopisinde (MRS) kolin ve kreatinin zirveleri, bağıl serebral kan hacmi (rCBV) ve mutlak difüzyon katsayıları (ADC'ler) dahil olmak üzere çeşitli görüntüleme bulgularının prognostik önemini gösteren çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır (15). IDH ve ATRX mutasyonlarını test etmek ve düşük dereceli glioma hastalarına yönelik spesifik bir müdahale yöntemi ve tedavi geliştirmek için invaziv olmayan bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. En uygun tedaviyi seçmek için histoloji, tümörün derecesi ve yeri, hastanın yaşı ve fonksiyonel durumu gibi önemli prognostik faktörler dikkate alınmalıdır (19).

Bu tümörlerin kesin tanısı, uygun görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik inceleme ile yapılır. MRG, tümörün tanısı ve karakterizasyonunda oldukça efektif bir görüntüleme yöntemidir. Kontrastlı MRG, preoperatif gliomalar için yaygın görüntüleme yöntemleridir. ATRX geninin ekspresyonunu MRG kullanarak tahmin edebilmek, beyin tümörlerinde yanıt ve prognozun bir göstergesi olabileceği için büyük önem taşımaktadır.

MRG tanı ve evrelemenin temel yöntemidir. Beynin anatomik ayrıntıları ve neoplazinin yanı sıra peritümöral ödem ve kan-beyin bariyerindeki (KBB) bozulmalar da doğru bir şekilde değerlendirilebilir (20). Ancak kombine radyokemoterapi veya antianjiyogenik terapi gibi modern tedaviler, yalancı progresyon, düşük dereceli gliomalarda kontrast tutulumunun olmaması gibi etkenler tümör alanını değerlendirmeyi sınırlar (21). Bu durumlarda dokuda moleküler düzeydeki sıvı hareketliliğini değerlendirerek bize bilgi veren difüzyon MRG kullanılır. Biyolojik dokularda suyun hareketi, doku bölmelerinde, hücre zarları ve hücre içi organellerle etkileşimler nedeniyle kısıtlanır. Düşük hücresellliğe sahip dokular veya hasar gören hücre zarları içeren dokular, su moleküllerinin daha fazla hareket etmesine izin verir. Biyolojik dokulardaki su difüzyonunun boyutu, ADC olarak bilinen bir parametreyle ölçülür; ADC değerleri görüntüleme dizisinin difüzyon ağırlığı ile belirlenir (22). Literatürde, dokuların difüzyonu hakkında bilgi veren ADC ölçümleri ile tümör sellülaritesi, malignitesi arasında ilişki olabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (23). Derece 4 IDH-mutant astrositomlar, derece 3 tümörlere kıyasla anlamlı derecede daha düşük ADC değerlerine sahiptir (24). Lezyon çevresindeki bölgelerde ADC değerleri düşük dereceli gliomları yüksek dereceli gliomlardan ayırt etmede kullanılabilir (25).

Primer beyin tümörlerinin çoğu için başlangıç tedavisi; doğru bir histolojik tanıya ulaşmak, tümörün moleküler genotipini oluşturmak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve hayatta kalma oranını artırmak amacıyla maksimum güvenli rezeksiyondur. Rezeksiyonun kapsamının hastanın faydasına ilişkin randomize kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, mevcut kanıtlar maksimum güvenli rezeksiyonun hem düşük dereceli (26) hem de yüksek dereceli gliomalarda fonksiyonel durumu iyileştirdiğini ve mortaliteyi azalttığını göstermektedir (27).

GBM, yüksek nüks ve mortaliteye sahip, yetişkinlerde en sık görülen ve agresif astrositik beyin tümörüdür. GBM hücrelerinin bir tümöre invazyonu ve yayılması için, enerji metabolizmasında, hücre adezyonunda ve hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesinde önemli değişiklikler olması gerekir (28). GBM'in invaziv bir tümör olması hücrelerin beyin parankimine diffüz olarak infiltrasyonuna yol açar, bu da tam cerrahi rezeksiyonu zorlaştırır ve nüks olasılığını artırır. Cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve temozolomid kemoterapisini içeren kapsamlı tedaviye

rağmen, GBM tanısı alan hastaların ortalama hayatta kalma süresi 12-20 aydır (29). Adjuvan kemoterapi veya radyoterapi endikasyonu her vakada disiplinler arası tartışılan bir konudur (30). Kemoterapi ilaçlarından en sık kullanılanlar temozolomid, bevacizumab, PCV (prokarbazin, CCNU (lomustin), vinkristin), nitrozürlerden ise lomustin veya karmustinlerdir. Fitokimyasallar, birçok sinyalleme kademesini hedef alan çok adımlı bir prosedürde işlev görebildikleri için diğer potansiyel olarak etkili tedavi yaklaşımlarıyla karşılaştırıldığında bir umut ışığı olabilir. Spesifik olarak fitokimyasallar, çeşitli in vitro ve hayvan modellerinde hücre büyümesini ve hayatta kalmasını, metastazı, anjiyogenezi, apoptozu ve onkogen inaktivasyonunu etkileyebilir. (31)

1.1.1. İntrakraniyal Glial Tümörlerin Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri Merkezi Beyin Tümörü Kayıt Defteri (CBTRUS) raporuna göre, beyin tümörleri tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır ve 2007'den 2011'e kadar primer beyin ve santral sinir sistemi (SSS) tümörleri için genel ortalama yıllık yaşa göre düzeltilmiş insidans oranı 100.000'de 21,42'dir (32). Metastazlar, primer kanser tanısı almış hastaların %10 ile %15'inde beyinde ortaya çıkar ve beyindeki en yaygın tümör türüdür. Metastatik kafa içi tümörü olan hastaların sayısı, birincil beyin tümörü olanların sayısından 10 kat fazladır (33). Yetişkinlerde, beyin metastazlarından sorumlu en yaygın tümörler; akciğer, meme, böbrek, kolorektal kanserler ve melanom dahil olmak üzere karsinomlardır. Çocuklarda beyin metastazlarının en yaygın kaynakları sarkomlar, nöroblastomlar ve germ hücreli tümörlerdir (34).

Beyin tümörlerinin insidansı; yaşa, cinsiyete ve ırka göre değişiklik gösterir (32, 33):

Yaş: Piloitik astrositom, koroid pleksus tümörleri, nöronal tümörler, pineal bölge tümörleri ve germ hücreli tümörler ortalama tanı yaşı daha genç olan histolojilerdir. Meningiom ve glioblastoma, özellikle 65 yaş üzerinde tanı alır.

Cinsiyet: Erkekler, tüm yaş gruplarında kadınlara kıyasla genel olarak ve çoğu glioma alt tipinde de anlamlı derecede daha yüksek insidans oranlarına sahiptir. Erkeklerde kadınlara göre görülme sıklığı çocuklarda en düşük iken yetişkinlikte bu

oran erkek lehine artar. Malign gliomalı erkeklerin ölüm riski de yaş gruplarına göre farklılık göstermekle birlikte kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir. (35).

İrk: Gliomanın popülasyona dayalı küresel epidemiyolojik araştırması bildirilmemiş olmasına rağmen, gliomanın görülme sıklığı coğrafi olarak değişiklik göstermektedir. Amerika ve Kuzey Avrupa popülasyonlarındaki glioma insidansı, Asya popülasyonundakinin yaklaşık 2 katından daha yüksektir (36). Glioblastomalar, 2000-2014 yılları arasında Kuzey Amerika, Avrupa ve Okyanusya'da 40-99 yaş grubundaki astrositik tümörlerin %80'ini oluştururken, Orta ve Güney Amerika'da yalnızca %60 veya daha azını oluşturmaktadır. Glioblastoma insidansı, 2000-2014 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki diğer etnik kökenlere kıyasla Hispanik olmayan beyazlarda önemli ölçüde daha yüksektir bu da risk genlerinin ağırlıklı olarak Avrupa kökenli popülasyonlarda daha yaygın olduğunu ortaya koymaktadır (37).

1.1.2. İntrakraniyal Glial Tümörlerde Etiyoloji

Çoğu beyin tümörünün net olarak ortaya konmuş bir nedeni yoktur ve bugüne kadar yapılan çalışmalar, belirli nedenlere ilişkin çok az kanıt ortaya koyabilmektedir. Bu yöndeki araştırmalar, hastalığın nadir görülmesinden ve agresif alt tiplere sahip hastaların kısa yaşam süresi de dahil olmak üzere birçok faktör nedeniyle karmaşık hale gelmektedir (38). Bununla birlikte direkt olarak intrakraniyal tümörler için predispozan olarak kabul edilen bazı etkenlerden bahsetmek gerekir:

Radyasyon: Bazı benign durumlar veya kanser tedavisi için kafaya uygulanan yüksek doz terapötik iyonlaştırıcı radyasyon, glioblastoma ve meningiom riskini artırır (39).

Genetik: Nörofibromatozis tip 1 ve 2, tüberoz skleroz, Li-Fraumeni sendromu ve Turcot sendromu dahil olmak üzere glioma oluşumuna zemin hazırlayan nadir kalıtsal genetik sendromlar vardır. Toplu olarak ele alındığında, bu sendromlar tüm yetişkin glioma vakalarının yalnızca %1'ini oluşturur, ancak çocuklarda görülme sıklığı biraz daha artmaktadır (40). Li Fraumeni sendromu, germ hattı (herediter mutasyon) TP53 mutasyonlarının varlığıyla karakterize olan kalıtsal bir sendromdur (41). TP53, hücre döngüsü durmasını, apoptozu, DNA onarımını ve

hücre yaşlanmasını arttırmak için stres ve/veya DNA hasarı ile aktive edilen bir tümör baskılayıcı genidir. TP53, kanserlerde en yaygın mutasyona uğramış genidir ve GBM hastalarının %30-50'sinde görülür (42). Bu nadir sendromlardan en yaygın olanı, farklı cilt özelliklerine sahip olan ve popülasyonda yaklaşık 1:4.000 oranında görülen Nörofibromatozis tip 1'dir. Nörofibromatozis tip 2, daha az belirgin cilt özellikleriyle karakterize olup iki taraflı akustik nörinomlar ve gliomaların da varlığı tanı kriterlerindedir. Bu alt tip, Nörofibromatozis tip 1'den yaklaşık 10 kat daha az yaygındır ve yaklaşık 1:40.000 oranında görülür. Tüberoskleroz ise 5.000'de 1 görülme sıklığıyla daha yaygındır (43)

İmmün sistem: Bağışıklık sistemi de dahil olmak üzere beyin tümörü oluşumunda çok sayıda kalıtsal olmayan risk faktörü incelenmiştir. Bugüne kadar Epstein-Barr virüsü, hepatit B virüsü, insan papillomavirüsü, insan T-lenfotropik virüsü-1, hepatit C virüsü, Kaposi sarkomu herpesvirüsü ve Merkel hücreli poliomavirüsün insanlarda tümörün oluşumunda tetkleyici faktör olarak kabul edilmiştir (44). Son analizler, dünya çapında yeni tanı almış kanser hastalarının etyolojisinin yaklaşık %13'ünde enfeksiyonların rol aldığını göstermiştir (45). Ancak uzun süren anlamlı çalışmalara rağmen virüslerin glioma etiyolojisinde kesin olarak rol oynadığı gösterilmemiştir (46). Varicella-Zoster virüsü pozitif öyküsü, yetişkin gliomalarla bağlantılı olan tek bulaşıcı ajan olmuştur. Yüksek dereceli tümörlerde riskin tahminen %20 azaldığı belirtilmiştir (47).

Elektromanyetik alan: Bazı çalışmalarda cep telefonu kullanımına bağlı intrakraniyal tümör oluşum riskinde on yıl veya daha uzun maruz kalma dönemi ile ilişkili olarak hafif bir artış olduğu sonucuna varılmıştır. Uzun süreli maruz kalmanın etkileri henüz belirlenmemekle beraber; DSÖ/Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) yakın zamanda radyo frekansı elektromanyetik alanlarının insanlar için muhtemel kanserojen nedenleri arasında göstermiştir (48).

Diyet, Tütün, Alkol ve Çevre: Diyet, vitaminler, alkol, tütün ve çevresel maruziyet üzerine yapılan araştırmalar, beyin tümörlerinin oluşumu hakkında çok az şey ortaya koymaktadır. Tütün bir kanserojen madde kaynağı olmasına rağmen, çalışmalarda beyin tümörü gelişiminde etkisi kanıtlanmamıştır. İlginç bir şekilde, alkolün primer beyin tümörü oluşma riskini azaltabileceği bildirilmiştir. Pestisitler,

sentetik ajanlar, vinil klorür veya petrokimyasallar ile ilgili önemli bir nedensel bağlantı bulunamamıştır (10, 49).

1.1.3. İntrakraniyal Tümörlerde Sınıflama

Köken aldığı yere göre 2 tip beyin tümörü vardır:

Primer Beyin Tümörleri: Beyin parankiminden (örneğin, astrositomları, oligodendrogliomaları ve ependimomaları içeren gliomalar; medulloblastomlar) veya ekstrasöral yapılardan (örneğin meningiomlar, akustik nöromlar, diğer schwannomlar) kaynaklanır (50).

Sekonder Beyin Tümörleri (Beyin Metastazları): Beynin dışındaki dokulardan kaynaklanır ve beyne yayılır.

2021'de yayınlanan DSÖ Santral Sinir Sistemi (SSS) Tümörlerinin Sınıflandırmasının beşinci baskısı, beyin ve omurilik tümörlerinin sınıflandırılmasına yönelik uluslararası standarttır (51). Buna göre yapılan sınıflama aşağıdaki gibidir;

1. Gliomalar, Glionöronal Tümörler ve Nöronal Tümörler

a. Yetişkin Tipi Diffüz Gliomalar

- Astrositom, IDH-mutant
- Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p19q kodelesyonu gösteren
- Glioblastoma, IDH-wildtype

b. Pediatrik Tip Diffüz Düşük Dereceli Gliomalar

- Diffüz Astrositom, MYB veya MYB-1 değişikliği gösteren
- Anjiyosentrik Glioma
- Gençlerin Polimorf Düşük Dereceli Nöroepitelyal Tümörü
- Diffüz Düşük Dereceli Glioma, MAPK yolağı-değişikliği gösteren

c. Pediatrik Tip Diffüz Yüksek Dereceli Gliomalar

- Diffüz Orta Hat Gliomu, H3 K27-değişikliği gösteren
- Diffüz Hemisferik Glioma, H3 G34-mutant
- Diffüz Pediatrik Tip Yüksek Dereceli Glioma, H3-wildtype ve IDH-wildtype
- Bebek Çağı Hemisferik Glioma

d. İyi Sınırlı Astrositik Gliomalar

- Pilositik Astrositom
- Piloid Özelliklere Sahip Yüksek Dereceli Astrositom

- Pleomorfik Ksantoastrocitoma
- Subependimal Dev Hücreli Astrocitom
- Kordoid Glioma
- Astroblastom, MN1-değişikliği gösteren

e. Glionöronal ve Nöronal Tümörler

- Ganglioglioma
- Gangliositom
- Desmoplastik Infantil Ganglioglioma (Dig) / Desmoplastik Infantil Astrocitom
- Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör
- Oligodendroglioma Benzeri Özelliklere ve Nükleer Kümelere Sahip Yaygın Glionöronal Tümör (Geçici İnküzyon)
- Papiller Glionöronal Tümör
- Rozet Oluşturan Glionöronal Tümör
- Miksoid Glionöronal Tümör
- Diffüz Leptomeningeal Glionöronal Tümör
- Multinodüler ve Vakualizasyon Gösteren Nöronal Tümör
- Displastik Serebellar Gangliositoma (Lhermitte-Duclos Hastalığı)
- Merkezi Nörositom
- Ekstraventriküler Nörositom
- Serebellar Liponörositoma

f. Ependimal Tümörler

- Supratentoriyal Ependimom
- Supratentoriyal ependimom, ZFTA füzyon-pozitif
- Supratentoriyal ependimom, YAP1 füzyon-pozitif
- Posterior Fossa Ependimoma
- Posterior Fossa Grup A (PFA) Ependimoma
- Posterior Fossa Grup B (PFb) Ependimoma
- Spinal Ependimom
- Spinal Ependimom, MYCN-Amplifiye
- Miksopapiller Ependimom
- Subependimom

2 Koroid Pleksus Tümörü

3. Embriyonel Tümörler

- a. Medulloblastoma
- b. Diğer SSS Embriyonel Tümörleri

4. Pineal Tümörler

- a. Pineositoma
- b. Ara Diferansiyasyon Pineal Parankimal Tümör
- c. Pineoblastoma
- d. Epifiz Bölgesinin Papiller Tümörü
- e. Epifiz Bölgesinin Desmoplastik Miksoid Tümörü, SMARCB1-mutant

5. Kranial ve paraspinal sinir tümörleri

- a. Schwannoma ve Schwannoma (kafa içi)
- b. Nörofibrom
- c. Perinöroma
- d. Hibrit Sinir Kılıfı Tümörü
- e. Malign Melanotik Sinir Kılıfı Tümörü
- f. Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü
- g. Paraganglioma

6. Meningiolar

7. Mezenkimal, Meningotelyal Olmayan Tümörler

- a. Yumuşak Doku Tümörleri
- b. Kondro-osseöz Tümörler
- c. Melanositik Tümörler

8. Hematolenfoid Tümörler

- a. Lenfomalar
- b. Histiositik Tümörler

9. Germ Hücreli Tümörler

10. Sellar Bölgesinin Tümörleri

- a. Adamantinomatöz Kraniofarenjiyom
- b. Papiller Kraniofarenjiyom
- c. Pituisitom, Sellar Bölgenin Granüler Hücreli Tümörü ve İğsi Hücreli Onkositom

- d. Hipofiz Adenomu
- e. Hipofiz Blastomu

11. Santral Sinir Sistemine Metastazlar

- a. Beyin ve omurilik parankimine metastazlar
- b. Meninkslere metastazlar

Bununla birlikte; beyin ve omurga tümörlerine, agresifliği gösteren I-IV arasında değişen bir “derece” atanır. Derece I tümörler en az agresif olanlardır ve derece IV tümörler en agresif olanlardır (52). Belirli tümör tipleri her zaman belirli bir derece ile ilişkilendirilir. Örneğin glioblastoma, her zaman derece IV bir tümördür (Tablo 1).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Beyin Tümörü Derecelendirmesi; 2016 (10)

	Seviye	Özellikler	Tümör tipi
Düşük Derece	WHO Derece I	<ul style="list-style-type: none"> • En düşük derecede malign (benign) • Muhtemelen tek başına ameliyatla tedavi edilebilir • Infiltrasyon yapmaz • Uzun sağkalım süresi • Yavaş büyüyen 	<ul style="list-style-type: none"> • Pilositik astrositom • Kraniofaringioma • Gangliositoma • Ganglioglioma
	WHO Derece II	<ul style="list-style-type: none"> • Nispeten yavaş büyüyen • Bir miktar infiltrasyon • Daha yüksek dereceli olarak tekrarlayabilir 	<ul style="list-style-type: none"> • Diffüz Astrositom • Pineositoma • Saf oligodendroglioma
Yüksek Derece	WHO Derece III	<ul style="list-style-type: none"> • Malign • Infiltratif • Daha yüksek dereceli olarak tekrar etme eğilimi 	<ul style="list-style-type: none"> • Anaplastik Astrositom • Anaplastik ependimom • Anaplastik oligodendroglioma
	WHO Derece IV	<ul style="list-style-type: none"> • En malign • Baskın büyüme, agresif • Geniş çapta infiltrasyon • Hızlı nüks • Nekroz eğilimli 	<ul style="list-style-type: none"> • Glioblastoma multiforme (GBM) • Pineoblastoma • Medulloblastom • Ependimoblastom

1.2. Glial Tümörlerde Moleküler Belirteçler

DSÖ tarafından oluşturulan histopatolojik ve klinik kriterlere göre derece I'den IV'e sınıflandırılması yapılmıştır. Bu tümör grubunun, en sık görülen histolojik alt tipi astrositomlardır. 2016 DSÖ güncellemesinden önce tüm astrositik tümörler birlikte gruplanıyordu. 2016 yılı itibarıyla gliomalar, büyüme şekillerine ve IDH mutasyonunun varlığına veya olmamasına bağlı olarak derece I gliomalar ve diffüz infiltrasyonlu gliomalar (DSÖ derece II-IV; astrositik veya oligodendrogial) olarak ayrılmıştır. Derece I gliomalar çoğunlukla iyi huylu ve tam rezeksiyonla tedavi

edilebilen tümörleri temsil eder. Derece I gliomalarda IDH mutasyonu yoktur ve sıklıkla BRAF mutasyonları ve füzyonları görülür (örn. pilositik astrositom ve pleomorfik ksantoastrositom) (10). Bunun aksine, diffüz gliomalar neredeyse hiçbir zaman tek başına rezeksiyonla tedavi edilemez, histopatolojik kriterler kullanılarak derecelendirilir ve artık tanısal moleküler belirteçlere göre sınıflandırılır. Histolojik olarak, derece II (düşük dereceli) diffüz astrositolar nükleer atipi gösterir, derece III (anaplastik) artmış mitotik aktivite gösterir ve derece IV (glioblastomalar) ek mikrovasküler proliferasyon, nekroz veya her ikisini birden gösterir. 2016 sınıflandırmasında, derece II-III gliomalar ayrıca IDH, ATRX ve 1p/19q durumlarına göre üç tanısal ve prognostik alt gruba ayrılmıştır (2).

Yakın zamanda tanımlanan orta derece selülarite ve pleomorfizm gösteren yüksek dereceli astrositik gliom ile uyumlu yeni bir antite olarak piloid özellikler gösteren yüksek dereceli astrositom tanımlanmıştır. MAPK yolağı genlerindeki değişikliklerle birlikte sıklıkla CD2NA delesyonu ve veya ATRX mutasyonu mevcuttur. Bahsedilen moleküler belirteçlerle oluşturulan sınıflamada ATRX mutasyonu IDH-mutant astrositolar, BRAF V600 mutasyonu ise epiteloïd glioblastomalarda sık olarak görülür. CD2NA delesyonu IDH-mutant astrositolarla kötü prognoz belirteçidir. EGFR amplifikasyonunun glioblastom ve IDH-wild tip, derece IV'te sık olduğu görülmektedir. Kromozom (+7/-10) ise glioblastom ve IDH-wild tip, derece IV'te sık olduğu karşımıza çıkmaktadır. (53)

Moleküler belirteçler tanıda vazgeçilmezdir. IDH1/2 mutasyonlarının varlığı immunohistokimya ya da moleküler biyolojik olarak gösterilebilir. ATRX immün boyanma kaybının gösterilmesi de astrositom için çok kuvvetli bir göstergedir ve IDH1-R132H immünopozitivitesi ve ATRX kaybı durumunda başka bir test yapılmadan astrositom tanısı konulabilir (14). Özellikle derece 4 tümörlerde IDH mutasyonunun gösterilmesi tedavi ve prognozu çok dramatik bir şekilde değiştirir. DSÖ 2021 sınıflamasından itibaren derece 4 tanısı konulabilmesi için histopatolojik olarak vasküler endotelyal proliferasyon ve nekroz gösterilmesi hâricinde, CDKN2A geninde homozigot kayıp da yeterli sayılmaktadır (54). Astrositolarla GFAP, OLIG2 ve Vimentin pozitivitesinin de olması beklenir. Histopatoloji ve moleküler-genetik yöntemlerle ayırım yapılamadığı durumlarda tümörün köken aldığı hücre tipini ortaya koyan metilasyon-profillemesi tanıya yardımcı olabilir (55).

Moleküler düzeyde, pilositik astrositomun çocukluk çağı alt tipinde sıklıkla MAPK yolunda değişiklikler bulunur; bunlara NF1, BRAF, KRAS, FGFR1, PTPN11, NTRK, RAF1 ve SRGAP3 gibi genlerdeki belirli füzyonlar ve nokta mutasyonları dahildir (56).

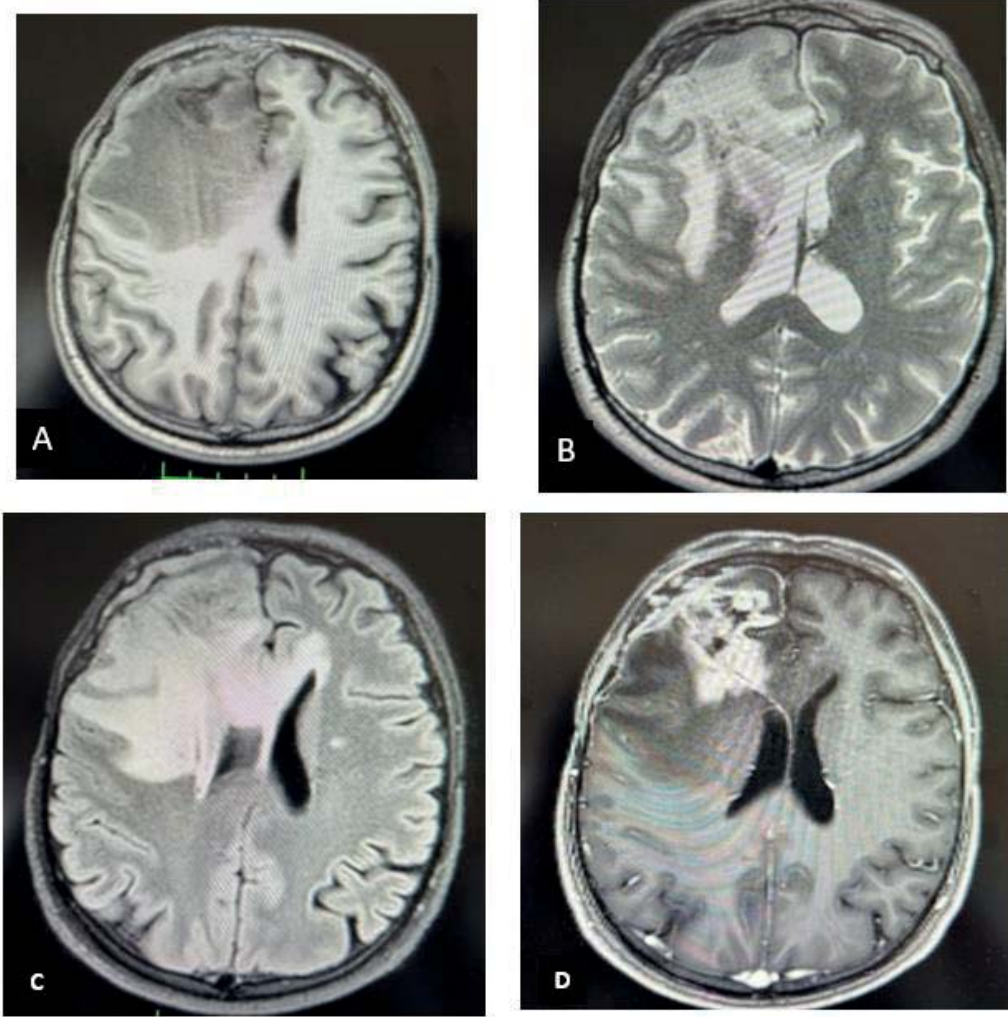
1.3. Glial Tümörlerde Semptomlar

Baş ağrısı, gliomalı hastaların en yaygın ilk başvuru semptomudur. Baş ağrılarının patofizyolojisi, çevreleyen doku üzerinde kitle etkisi yaratan tümör büyümesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Kitle etkisi mikro damar sisteminde basınç artışına ve buna bağlı olarak beyin ödemeine yol açar. Tümörün beyindeki konumuna bağlı olarak farklı belirtiler görülür. Örneğin, frontal lob tümörleri davranış değişiklikleri ile ortaya çıkabilirken, dominant temporal lob tümörleri konuşma problemleri ile ortaya çıkabilir. Kitlesel etkilerle ilgili diğer belirtiler arasında mide bulantısı, kusma ve görmede değişiklikler yer alır. Nöbetler, başvurunun ikinci en yaygın belirtisidir (50). Hastanın semptomları ve görüntüleme özellikleri, hastalığın seyri için önemlidir. Nöbet, hastaların büyük kısmında ortaya çıkan en yaygın semptomdur (57). Diğer semptomlar; uyuşukluk ve kişilik değişikliklerini içerir. Yine bazılarında, tümörün yavaş büyüyen yapısı, teşhisi yıllarca gizleyebilir. Hastalar kitle etkisi veya intrakraniyal hipertansiyonla ilgili semptomlarla başvurduklarında, cerrahi tedavi genellikle gereklidir (5). Ek nörolojik defisitlere neden olmayan makroskopik olarak tam veya tama yakın bir tümör rezeksiyonu, genel sağ kalım için önemli bir fayda gösterdiğinden, cerrahi olarak erişilebilir tümörlerde birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Düşük dereceli gliom, klinik olarak 5-15 yıl süren yavaş bir büyüme fazı sonrası hızlı malign davranışlar kazanmaktadır. Çoğunlukla yirmibeş ile kırkbeş yaşları arasındaki hastalar çoğunlukla nöbetler, baş ağrıları veya bilişsel değişikliklerle başvurur. Diğer spesifik semptomlar lokasyona ve büyüme düzenine göre belirlenir. Tarihsel olarak düşük dereceli gliom, morfolojik histolojilerine göre üç temel alt tipte sınıflandırılmıştır: oligodendroglioma, astrositom ve oligoastrositom (58).

1.4. Glial Tümörlerin Tanısında MRG

Glial tümörlerin tanısında MRG kullanımının amacı, tümörün varlığı, yeri ve tipi ile ilgili önemli klinik bilgiler elde etmektir. Klinik görüntüleme yoluyla elde

edilen bilgiler, gelecekteki müdahaleler için kılavuz olabilir, kontrol için kullanılabilir ve böylece tümörün doğru teşhis ve tedavisi açısından önemlidir. Klasik MRG'nin tümörleri diğer tümör dışında ki lezyonlardan ayırmada rolü sınırlıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, perfüzyon ağırlıklı görüntüleme ve manyetik rezonans spektroskopiyi kullanan multiparametrik MRG, intrakraniyal lezyonların daha doğru değerlendirilmesinde daha faydalıdır. Difüzyon katsayısı, bağıl serebral kan hacmi ve kolin: kreatin oranı, farklı antiteleri ayırt etmede yararlı olan ana multiparametrik MRG parametrelerindedir. Multiparametrik MRG, mikrooranlarda doku ve çevresini değerlendirme özelliği nedeniyle beyin tümörlerinin derecelendirilmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de faydalıdır (59). Her aşamasında, verileri hazırlamak, seçmek, etiketlemek ve açıklamak için farklı tekniklere ihtiyaç vardır ve bu tekniklerle glial tümörleri detaylı analiz edebilmek son derece önemlidir. Erken tümör tanısı, tedavi olanaklarını arttırmada önemli bir rol oynar (60). Pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), bilgisayarlı tomografi (BT), MRG ve MRS gibi beyin görüntüleme teknikleri, tanıya yardımcı olmak ayrıca beyin tümörünün yeri, boyutu, şekli ve tipi hakkında bilgi sağlamak için kullanılır. MRG, insan dokularının anatomisi hakkında zengin bilgiler sağlar ve yaygın olarak bulunması ve yumuşak doku kontrastı nedeniyle standart bir teknik olarak kabul edilir (Şekil 2). MRG, insan dokularının görüntülerini üretmek için güçlü bir manyetik alana sahip radyo frekanslı sinyallerini kullanır (61) (Şekil 1).



Şekil 1. MRG'de Geniş Glial tümör. A: T1 sekansı B: T2 sekansı C: flair D: kontrastlı T1

Beyin tümörü segmentasyonu, farklı tümör dokularını tümör dokusu, ödem ve nekroz alanlarını normal beyin dokularından ayırmayı içerir. Normal beyin yapıları gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısıdır. Beyin tümörü çalışmalarında çoğunlukla anormal dokuların varlığı kolaylıkla tespit edilebilmektedir. Ancak anormalliklerin segmentasyonu ve karakterizasyonu kolay değildir. Geçmişte, tıbbi görüntüleme ve yazılımsal hesaplama alanındaki birçok araştırmacı, beyin tümörü segmentasyonu alanında önemli araştırmalar yapmıştır. MRG görüntüleri içinde farklı tümör dokularının lokalize edilmesi ve izole edilmesi için glial tümör segmentasyon teknikleri kullanılmaktadır. MRG'nin diğer tanısal görüntülemeye göre avantajlarından faydalanılmıştır (62).

Görüntüleme tekniği	Kullanım alanı
BT	Kitle etkisi, hidrocefali, herniasyon, hemoraji, kalsifikasyon
Pre-Post kontrast T1	Kontrastlanma özelliği, nekroz, tümörün kontrastlanan komponenti
T2 / T2 FLAIR	Peritümöral ödem (vazojenik ve infiltratif ödem), Tümörün kontrastlanmayan komponenti
T2*, duyarlılık görüntüleme (SWI)	Kan ürünleri, kalsifikasyon, RT'ye sekonder mikrohemorajiler
DAG / ADC	Artmış sellüleritede ADC'de azalma, post- operatif hasar
DTG	Navigasyon/cerrahi planlama öncesi traktografi
PAG (en sık DSC)	Tümör/doku vaskularitesi
MR spektroskopisi	Dokunun metabolik profili
fMRG	Pre-operatif fonksiyonel haritalama

ADC: görünür difüzyon katsayısı; BT: bilgisayarlı tomografi; DSC: Dynamic susceptibility contrast-enhanced; DTG: difüzyon tensör görüntüleme; DAG: difüzyon ağırlıklı görüntüleme; fMRG: fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme; SWI: duyarlılığa dayalı görüntüleme

Şekil 2. Glial tümörlerde beyin görüntüleme

1.4.1. Glial Tümörlerin Tanısında Difüzyon MRG

MRG ile anatomik yapılar T1 ve T2 sinyal özelliklerine dayanarak birbirinden ayırılmaktadırlar. Ancak bazı durumlarda T1 ve T2 özellikleri normal dokuları ayırmada yetersiz kalır, örneğin araknoid kistin epidermoidden ayırımı, akut infarktın normal beyinden, eski infarktın yeni infarkttan ayırımı gibi. Difüzyon MRG, T1 ve T2 dışındaki mekanizmalar kullanılarak dokuların mikroskopik düzeyde incelendiği bir yöntemdir. Bu yöntemde görüntü kontrastı suyun moleküler hareketine bağlıdır. Klinik uygulamada en büyük yararı inmenin görüntülenmesinde olmuştur (63).

Difüzyon MRG, belli bir hacimdeki doku içerisinde su moleküllerinin serbest Brownian hareketlerini gösteren bir tekniktir. Mutlak difüzyon katsayısı(ADC), Brownian hareketin kantitatif değerlendirilmesini sağlar. Beyin tümörlerinde tek bir difüzyon katsayısının ölçülmesi, tümör tipinin yaklaşık olarak sınıflandırılmasına ve bazı tümörler için kesin tanı konmasına izin verir. Çoğu beyin tümöründe normal beyin dokusuna göre difüzyon katsayısı yüksektir. Aynı zamanda yüksek bir difüzyon katsayısı sergileyen peritümöral ödemin varlığı, çoğu zaman tümörün tanımlanmasını engelleyebilir. Seri olarak elde edilen difüzyon verileri, hücresel yanıtı tahmin etmek için yararlıdır.

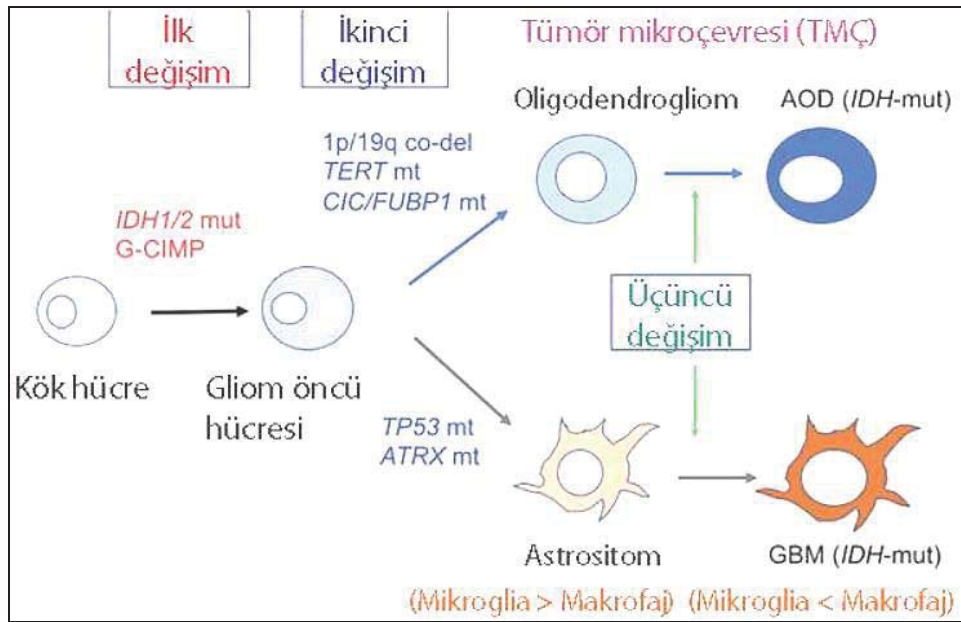
Glial tümörlerde, tümör derecesi ve sellüleritesi, post-operatif hasar, peritümöral ödem ve beyaz cevher bütünlüğü gibi 4 önemli özelliğin değerlendirilmesi DAG'ın başlıca kullanım alanlarıdır. Gliomlarda derece arttıkça difüzyon kısıtlamasında artış ve dolaylı olarak ADC değerlerinde azalma dikkat çekicidir. Düşük ADC değerleri daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Gliomların heterojen içyapısı ve tümör hücrelerinin dağılımı, aynı tümör içerisinde farklı derece tümör odaklarına, bu da ADC değerlerinde örtüşmelere ve bu tekniğin tanısal değerinde azalma yaratır. Böyle durumlarda kalitatif ADC haritaları, ADC histogramları ve buna göre birkaç yerden yapılan ilgi alanı örneklemeleri aktif tümör odağını göstermede ve biyopsi öncesi kılavuzlukta başarılı olabilmektedir. Operasyon sonrası erken dönemde çekilen DAG de operasyon loju kenarlarında kalan tümör dokusunda veya operasyona bağlı oluşturulan travmaya bağlı devaskülerize alanlarda difüzyon kısıtlanması izlenebilir. Bunun klinik olarak önemi bu alanlarda subakut dönemde ortaya çıkması beklenen iskemiye bağlı kontrast etkileşiminin tümör progresyonu ile karıştırılmaması için gerekli olduğunu belirtmektedir (64). Tümör içeriğinde yüksek sellüleriteye bağlı ADC değerinde azalma daha çok “rekürrens” i düşündürür (65). Ödem tiplerini hücre hasarı (sitotoksik) ve KBB yıkılımına bağlı (vazojenik) olmak üzere ikiye ayırmıştır. İntrakranial tümörlerde ödem KBB'de bozulma, kapiller geçirgenliğin artışı ile oluşur. T2/FLAIR ağırlıklı görüntülerde tümörü çevreleyen hiperintensite tümöral infiltrasyon ve vazojenik ödemin bir arada oluşturduğu “peritümöral ödem” olarak adlandırılır. Metastatik beyin tümörlerinde ise hücre infiltrasyonun eşlik etmediği vazojenik ödem izlenir. Başka bir çalışmada glial tümör tanısı alan hastalarda MRG'de tümör dokusu ile peritümöral doku arasında ki ADC değeri ve oranı anlamlı belirteçler olarak bulunmamıştır (66).

1.5. Glial Tümörlerde ATRX

ATRX geni ilk olarak, α -talasemi, ciddi psikomotor bozukluklar, ürogenital anormallikler ve karakteristik fasiyal dismorfizm paternleri ile başvuran x'e bağlı mental retardasyon sendromu (ATRX sendromu) olan hastaları değerlendiren bir çalışmada keşfedilmiştir (11). ATRX proteini iki izoform (180 ve 280 kDa) olarak bulunur. Guanin ve sitozin açısından zengin ve tekrarlayan dizilerden oluşur. ATRX proteininin C-terminali, kromatin yeniden biçimlendirme proteinleri SNF2

(SWI/SNF2) ailesinin bir parçası olarak sınıflandırılan helikaz/ATPaz alanını barındırır (70). ATRX proteininin N-terminalinde, adını DNA metilasyonunda yer alan DNMT3 proteinlerine benzer özelliklere sahip sistein bakımından zengin motiflere sahip olmasından alan ATRX–DNMT3–DNMT3L (ADD) alanı bulunur. ADD alanı, GATA benzeri bir çinko parmağı, bir bitki homeodomain (PHD) benzeri çinko parmağı ve bir C-terminal a-sarmalı içerir. GATA benzeri çinko parmağın varlığı, ATRX için bir DNA/kromatin bağlama rolü üstlenirken PHD benzeri çinko parmak, kromatin düzenleme/ transkripsiyonda bir işleve işaret eder (71).

ATRX mutasyonu düşük dereceli gliomaların güçlü bir biyobelirteçidir ve gliomların tekrarlaması ile ilişkilendirilmektedir (67). Gliomalarda kromatin yeniden şekillenme yollarını içeren genlerde sık görülen değişiklikler, örneğin H3 histonunda, aile 3A'da (H3F3A) ve bir kromatin değiştiricisi olan a-talasemi/mental-retardasyon-sendromu-X-bağlı gende tekrarlayan mutasyonlar, pediatrik gliomalarda da tanımlanmıştır (68). ATRX, telomerik kromatin içerisine histon varyantı H3.3'ün dahil edilmesini düzenleyerek normal telomeraz stabilizasyonu için önemlidir ve ATRX değişiklikleri glioblastomlar arasında telomerlerin fenotipinin alternatif uzatılması ile ilişkilidir (69). Tüm bunlara bakarak, ATRX'in muhtemelen gen ekspresyonu düzenlemesinde ve hücre siklusunda önemli bir rol oynadığı söylenebilir.



Şekil 3. ATRX ve Glial tümör ilişkisi (72)

Beyin tümörlerinin moleküler analizinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, literatür incelendiğinde ATRX'in gliomalardaki rolünün henüz araştırılma aşamasında olduğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızın amacı, radyolojik olarak gösterilmiş glial tümörlü olgularda demografik özellikler ve manyetik rezonans görüntüleme bulguları (nekroz varlığı ve tümör dokusu ile karşı normal hemisfer ADC değerleri) ile patoloji preparatlarındaki ATRX ekspresyonu derecesi arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığını araştırmaktır.



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda intrakranial glial tümör ameliyatlarında mikrosürjikal olarak kitle eksizyonu yapıldıktan sonra çıkarılan kitle dokuları rutin olarak tümör tipi ve derecesinin tayini için Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Laboratuvarında çalışılmaktadır. Bu alınan dokularda immunohistokimyasal olarak ATRX ekspresyonu da araştırıldı. Bu çalışmada hastalarda uygulanan rutin tümör eksizyonu dışında bir doku alınmadı. Retrospektif olarak Fırat Üniversitesi Hastanesi Enlil yazılım uygulamasından hastaların verilerine ulaşıldı.

Araştırmanın örneklemi: Bu araştırma 43 intrakraniyal glial tümörlü hasta ile başlanmıştır. Ancak 6 hasta çalışma esnasında çeşitli nedenlerden dolayı (exitus, ulaşılama, veri eksikliği vs.) çalışma dışı bırakılmak zorunda kalmış ve çalışma 37 hasta üzerinden yapılmıştır.

2.1. Prosedür

Opere edilen hastalardan alınan örnekler immunohistokimyasal değerlendirme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Ayrıca hastaların radyodiyagnostik tanıları için rutin uygulanan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden olan MRG bulguları değerlendirildi.

2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1) 01.09.2022 – 01.09.2023 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmuş olmak,
- 2) Cerrahi tedavisi kliniğimizde yapılmış ve patoloji sonucu derece I,II, III, ya da derece IV gliom olmak,
- 3) Preop dönemde hastanın MRG verisi ve patoloji preperatlarının bilimsel çalışmalarda kullanımı için onam alınmış olmak,
- 4) Preop dönemde T1A, T2A, FLAIR, ADC ve kontrastlı T1 sekanslarda MRG çekilmiş olmak.

2.3. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- 1) Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olmak,

2.4. Veri Toplama

1. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) kaydedildi.
2. Kranial MRG bulguları (kitlenin lokalizasyonu, kitle komşuluğunda ve simetrik beyin dokusunda ADC değerleri ve nekroz varlığı) incelendi.
3. Dokularda immünohistokimyasal olarak ATRX ekspresyonları değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyanmanın yaygınlığı ve şiddeti değerlendirilip, boyanma skoru oluşturuldu.

2.5. Görüntüleme Protokolü

Çalışmaya alınan hastalara, hastanemiz Radyoloji bölümü MRG ünitesinde SİEMENS-AERA 1,5T-MRG cihazı kullanılmaktadır. Öncelikle aksial-sagittal-koronal planlarda 5 mm kesit kalınlığı ile TSE T2A (TR:4300 msn, TE:87 msn), T1A (TR:500 msn, TE:10 msn) T2 Flair (TR:9000 msn, TE:10 msn) görüntüler elde edilmiştir. Difüzyon Ağırlıklı görüntüler ve rutin olarak kitle araştırmalarında yapılan kontrastlı çekimler uygulanmıştır.

2.6. Patoloji Protokolü

Çalışmaya 01.09.2022 – 01.09.2023 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahi kliniğinde opere edilen 37 hastanın, Patoloji AD'daki patoloji laboratuvarında parafin bloklar ve preparatları kullanılarak patolojisi glial tümör olarak belirlendi. Her olguda tümörü en iyi temsil eden preparatların blokları belirlenerek Leica RM2255 model mikrotom cihazı ile 4 mikron kalınlığında kesilmiştir. Poly-L-Lysin kaplı pozitif yüklü lamlara alınan kesitler 60 derecede 60 dakika etüvde deparafinize edildikten sonra yarı otomatik Ventana Benchmark XT immünohistokimya boyama cihazında ATRX (Santa Cruz antikor) immünohistokimyasal olarak boyanmıştır. Boyanan preparatlar Olympus BX53 marka, çift başlıklı ışık mikroskopunda patolog (HB, EÇ) tarafından değerlendirilmiştir.

37 hastanın formalin fikse ve parafine gömülü tümör dokusu örnekleri incelendi. Olguların mevcut DSÖ 2016 sınıflamasına göre histolojik olarak tanısı ve derecelendirilmesi yapıldı. İmmünohistokimyasal boyaması için her olgudan tümörü temsil eden bir adet paraffin bloktan Leica RM2255 model mikrotom bıçağı ile 4

mikron kalınlığında kesitler alındı. Poly-L-Lysin kaplı pozitif yüklü lamlara alınan kesitler etüvde 60 santigrat derecede 60 dakika deparafinize edildi. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere antikor boyama süreci yarı otomatik Ventana Benchmark XT boyama cihazında gerçekleştirildi. Deparafinize ve hidrate edilen kesitler ATRX antikorlarıyla (Santa Cruz) boyandı. ATRX için endotel hücreleri kontrol grubu olarak kullanıldı. Tümör hücrelerinde nükleer boyama değerlendirildi ve yüzde olarak hesaplandı. ATRX boyanma dereceleri üç gruba ayrıldı. ATRX %10'un altı (+), %10-%50 arası (++), %50 üzeri (+++) olarak derecelendirildi. ATRX ile tümör hücrelerinin %10'un altında nükleer boyanma varlığı (+) kabul edilip ATRX ile ekspresyon kaybı varlığını gösterdi ve "ATRX mutasyonu var" olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinin %10 ila %50 arasında boyanması (++) %50 ve üzeri boyanması (+++) nükleer boyanma olması ekspresyon kaybı izlenmediğini gösterdi ve "ATRX mutasyonu yok" olarak değerlendirildi. Boyanan preparatlar Olympus BX53 marka, çift başlıklı ışık mikroskopunda patolog (HB, EÇ) tarafından değerlendirildi.

2.7. Verilerin Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 for Windows programı kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerle gruplar arasında Chi-square testi kullanıldı. Nonparametrik değişkenler için Mann Whitney U ve Kruskal Wallis test uygulandı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede spearman korelasyon analizi kullanıldı. Yaşın ile ATRX ekspresyonunun dereceleri arası ayrım yapabilme performansı da Receiver Operator Characteristics (ROC) analizi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Fisher'in kesin ki-kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Pearson Ki-kare testi ile incelendi.

3. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen hastaların %63,2'si (n=23) erkek, %36,82'nin (n=14) kadındı. Tümörün %42,1 (n=14) sol, %47, 4 (n=16) oranında sağ tarafta olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Hastalara ait tanımlayıcı bilgiler

Cinsiyet	Yaş	Derece	Patoloji	ATRX Ekspresyonu	Nekroz varlığı	Lokalizasyon
Erkek	69	IV	GBM	%0	Var	Sol Temporal
Erkek	50	III	Anaplastik Astroisitom	<%10	Var	Sağ Temporsl
Kadın	41	IV	GBM	%10 ile %50 arası	Var	Sağ Frontal
Erkek	18	IV	GBM	>%50	Var	Sol Serebellum
Erkek	68	IV	GBM	>%50	Var	Sağ Temporal
Erkek	15	I	Pilositik Astroisitom	%10 ile %50 arası	Yok	Sol Serebellum
Kadın	79	V	GBM	>%50	Yok	Sağ Temporal
Kadın	62	II	Diffüz Astroisitom	>%50	Yok	Sağ Frontal
Kadın	73	III	Anaplastik Astroisitom	>%50	Var	Sol Frontal
Erkek	52	III	Anaplastik Astroisitom	<%10	Var	Sağ Frontal
Erkek	29	I	Pilositik Astroisitom	<%10	Yok	Sol Serebellum
Kadın	75	IV	GBM	>%50	Var	Sağ Temporal
Kadın	43	IV	GBM	>%50	Var	Sol Frontal
Erkek	23	II	Diffüz Astroisitom	%10 ile %50 arası	Yok	Sağ Frontal
Erkek	6	I	Pilositik Astroisitom	>%50	Yok	Serebellar Vermis
Kadın	64	IV	GBM	%10 ile %50 arası	Var	Sol Frontal
Erkek	45	IV	GBM	>%50	Var	Sol Temporal
Erkek	60	IV	GBM	>%50	Yok	Sağ Temporal
Erkek	63	IV	GBM	<%10	Var	Sol Temporal
Kadın	41	III	Anaplastik Astroisitom	>%50	Var	Sol Frontal
Kadın	6	I	Pilositik Astroisitom	>%50	Var	Serebellar Vermis
Kadın	77	II	Diffüz Astroisitom	%10 ile %50 arası	Yok	Sol Parietal
Kadın	18	I	Pilositik Astroisitom	>%50	Yok	Sol Talamus
Kadın	62	III	Anaplastik Astroisitom	>%50	Var	Sağ Temporal
Erkek	38	II	Diffüz Astroisitom	<%10	Var	Sol Frontal
Erkek	50	II	Diffüz Astroisitom	%10 ile %50 arası	Var	Sağ Frontal
Erkek	62	IV	GBM	>%50	Var	Sağ Parietal

Cinsiyet	Yaş	Derece	Patoloji	ATRX Ekspresyonu	Nekroz varlığı	Lokalizasyon
Erkek	53	II	Diffüz Astroitom	%10 ile %50 arası	Var	Sağ Oksipital
Erkek	67	III	Anaplastik Astroitom	%10 ile %50 arası	Var	Sağ Frontal
Erkek	25	III	Anaplastik Astroitom	>%50	Var	Serebellum
Erkek	51	IV	GBM	<%10	Var	İntraventriküler
Kadın	53	IV	GBM	>%50	Var	Sol Frontal
Erkek	59	III	Anaplastik Astroitom	>%50	Var	Sağ Parietal
Erkek	79	IV	GBM	>%50	Var	Sol Oksipital
Kadın	49	III	Anaplastik Astroitom	>%50	Var	Sol Frontal
Erkek	18	III	Anaplastik Astroitom	%10 ile %50 arası	Yok	Sağ Frontal
Erkek	37	IV	GBM	%10 ile %50 arası	Var	Sağ Frontal

Tümör lokalizasyonunun %16,21 (n=9) temporal, %40,5 (n=15) frontal, %8,1 (n=3) parietal ve %27,0 (n=10) oranında ise cerebellum, ventriküler yapılar ve oksipital lobda yerleştiği tespit edildi.

Hastalarda %67,6 oranında (n=25) nekroz görülürken, %32,4 oranında nekroz olmadığı (n=12) görüldü.

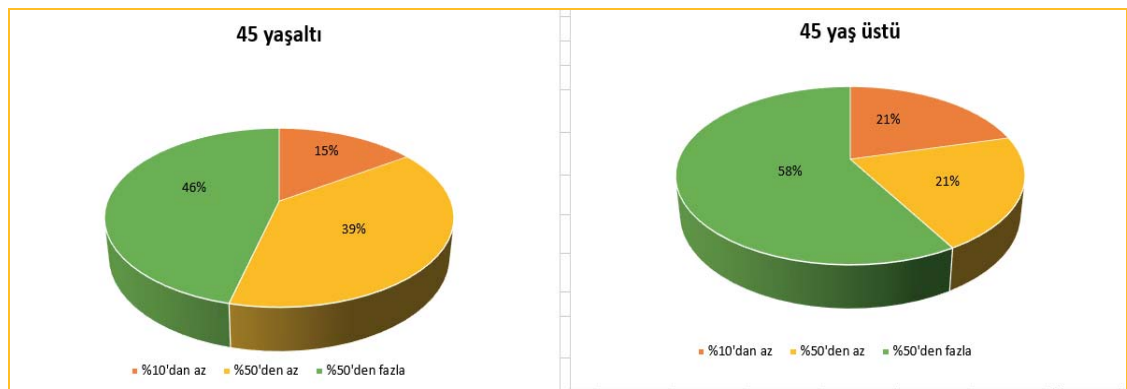
Hastaların %13,51 (n=5) derece I, %16,21 (n=6) derece II, %27,02(n=10) derece III, %43,24 (n=16) derece IV evrede oldukları belirlendi (Tablo 3).

ATRX ekspresyonuna bakıldığında hastaların %18,91 (n=7) %10'dan az ekspresyona sahip olduğu, %27,02'nin (n=10) %10 ve %50 arasında olduğu, %54,05'nin (n=20) ise %50'den fazla ekspresyona sahip olduğu tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Hastalara ait tanımlayıcı bilgiler

		n	%
Cinsiyet	Erkek	23	62,2
	Kadın	14	37,8
Taraf	Sol	16	43,2
	Sağ	17	45,9
	Diğer (cerebellum+ventrikül)	4	10,5
Tümör yeri	Temporal	9	16,21
	Frontal	15	40,54
	Parietal	3	8,10
	Talamus	1	3,70
	Oksipital	2	5,40
	Serebellum	6	16,21
	İnterventriküler	1	3,70
Nekroz	Var	25	67,6
	Yok	12	32,4
Derece	1,00	5	13,51
	2,00	6	16,21
	3,00	10	27,02
	4,00	16	43,24
ATRX ekspresyonu	%10'dan az	7	18,91
	%10-%50 arası	10	27,02
	%50'den fazla	20	54,05

Şekil 4’de ATRX ekspresyonunun yaşa göre dağılımı verilmiştir. 45 yaş altı hastaların %46’sında, 45 yaş üstü hastaların %58’inde ATRX ekspresyonunun %50’den fazla olduğu tespit edildi.



Şekil 1. Yaşa göre ATRX ekspresyonunun dağılımı

ATRX ekspresyon derecesinin cinsiyet ile ilişkisinde %10'dan daha az ekspresyona sahip olan hastaların tamamının erkek olduğu (n=7) görüldü. ATRX

ekspresyonunun %50'den fazla olduğu hastaların %55'inin (n=11) kadın olduğu ve erkeklerden daha yüksek oranda ekspresyona sahip oldukları belirlendi (p<0,05) (Tablo 4).

Tablo 4. ATRX ekspresyon derecesinin cinsiyet ile ilişkisi

			Cinsiyet		Total	p
			Erkek	Kadın		
Ekspresyon derecesi	%10'dan az	N	7 _a	0 _b	7	< 0.05
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	%10-%50 arası	N	7 _a	3 _a	10	> 0.05
		%	70,0%	30,0%	100,0%	
	%50'den fazla	N	9 _a	11 _b	20	< 0.05
		%	45,0%	55,0%	100,0%	

Test: χ^2 , p<0,05, farklı harfler arasında anlamlılık vardır.

ATRX ekspresyon miktarı ile tümör derecelendirmesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde derece II tümörlü hastaların %66,7'sinde %10 ile %50 arası ekspresyon gözlemlendiği tespit edildi. Derece IV tümörlü hastaların ise %62,5'inde %50'den fazla ATRX ekspresyonu izlendi. Bu iki durum istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 5).

Tablo 5. ATRX ekspresyon derecesinin derece ile ilişkisi

		Ekspresyon derecesi			p	
		%10'dan az	%10-%50 arası	%50'den fazla		
Derece	I	n	1 _a	1 _a	3 _a	> 0.05
		%	20,0%	20,0%	60,0%	
	II	n	1 _{a, b}	4 _b	1 _a	< 0.05
		%	16,7%	66,7%	16,7%	
	III	n	2 _a	2 _a	6 _a	> 0.05
		%	20,0%	20,0%	60,0%	
	IV	n	3 _a	3 _a	10 _a	< 0.05
		%	18,8%	18,8%	62,5%	

Test: χ^2 , p<0,05, farklı harfler arasında anlamlılık vardır.

ATRX ekspresyon miktarı ile tümör lokalizasyonu ve tutulum bölgesi (p=,404) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Ancak tümör lokalizasyonu temporal bölgede olanların %66,7'si %50'den fazla ekspresyona sahip oldukları tespit edildi. Frontal bölgede yerleşim gösteren tümörlerin ise %46,7'sinin ekspresyonun %10 ile %50 arasında olduğu tespit edildi.

Tablo 6. ATRX ekspresyon derecesinin tümör yeri ve taraf ile ilişkisi

		Ekspresyon derecesi			Total
		%10'dan az	%10-%50 arası	%50'den fazla	
Tümör yeri	Temporal	n	3 _a	0 _b	6 _{a, b}
		%	33,3%	0,0%	66,7%
	Frontal	n	2 _{a, b}	7 _b	6 _a
		%	13,3%	46,7%	40,0%
	Parietal	n	0 _a	1 _a	2 _a
		%	0,0%	33,3%	66,7%
Talamus		n	0 _a	0 _a	1 _a
		%	0,0%	0,0%	100,0%
	Diğer (cerebellum+ ventrikül+oksipital)	n	3 _a	2 _a	5 _a
	%	30,0%	20,0%	50,0%	
Taraf	Sol	n	4 _a	3 _a	9 _a
		%	25,0%	18,8%	56,3%
	Sağ	n	2 _a	7 _a	8 _a
		%	11,8%	41,2%	47,1%
Diğer (cerebellum+ ventrikül)	n	2 _a	2 _a	5 _a	
	%	22,2%	22,2%	55,6%	

Test: χ^2 , $p < 0,05$, farklı harfler arasında anlamlılık vardır

ATRX ekspresyon derecesinin nekroz ile ilişkisi değerlendirildiğinde; görüntülemelerinde nekroz izlenen 25 olgunun 15 (%60)'inde %50'den fazla ATRX ekspresyonu izlendi. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 7).

Tablo 7. ATRX ekspresyon derecesinin nekroz ile ilişkisi

		Ekspresyon derecesi			Total
		%10'dan az	%10-%50 arası	%50'den fazla	
Nekroz	Var	n	6 _a	4 _a	15 _a
		%	24,0%	16,0%	60,0%
Yok		n	2 _a	5 _a	5 _a
		%	16,7%	41,7%	41,7%

Test: χ^2 , $p < 0,05$, farklı harfler arasında anlamlılık vardır.

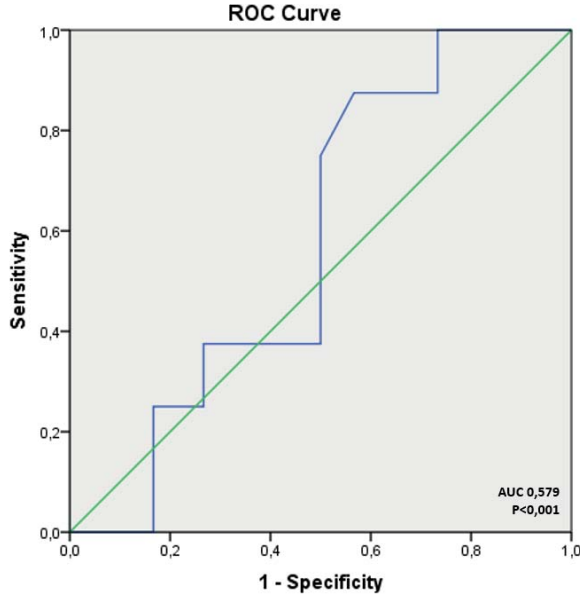
Ekspresyon derecesinin tümör boyutu, tümör ADC ve karşı hemisfer ADC değerleri arasında anlamlılık olmadığı tespit edildi ($p > 0,08$).

Tablo 8. Ekspresyon derecesi ile tümör boyutu ve ADC arasındaki ilişki

	Ekspresyon derecesi			p
	%10'dan az	%10-%50 arası	%50'den fazla	
Tümör boyutu	51x44x36	48x38x31	51x43x38	0,882
Tümör ADC	1,12±,26	1,23±,23	1,13±,31	0,726
Karşı hemisfer ADC	0,68±,07	0,75±,04	0,75±,09	0,130

Test: Kruskal Wallis, $p < 0,05$

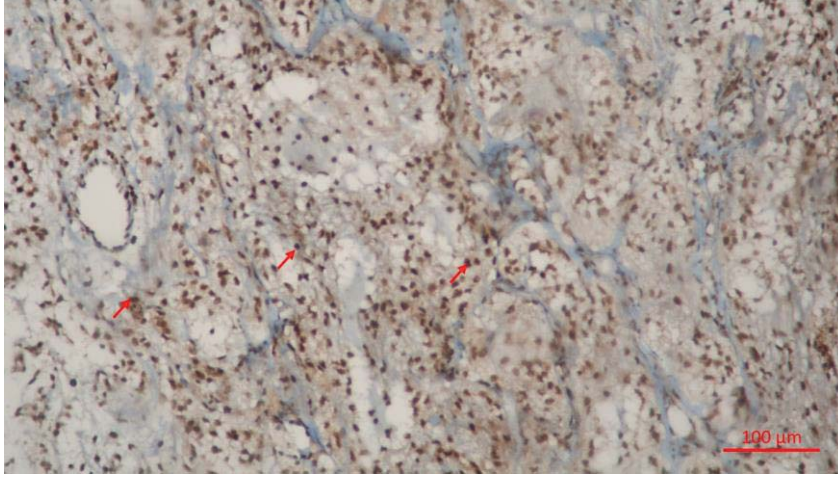
Yaş ile ATRX ekspresyon derecesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) ve ROC analizi ile değerlendirildi. AUC 0,579 (0,505-0,641) ölçüldü. Optimal kesim değeri; 45 yaş ve altı olarak belirlendi. ATRX ekspresyon derecesi için duyarlılık %51,22 özgüllük %72,54 olarak hesaplandı.



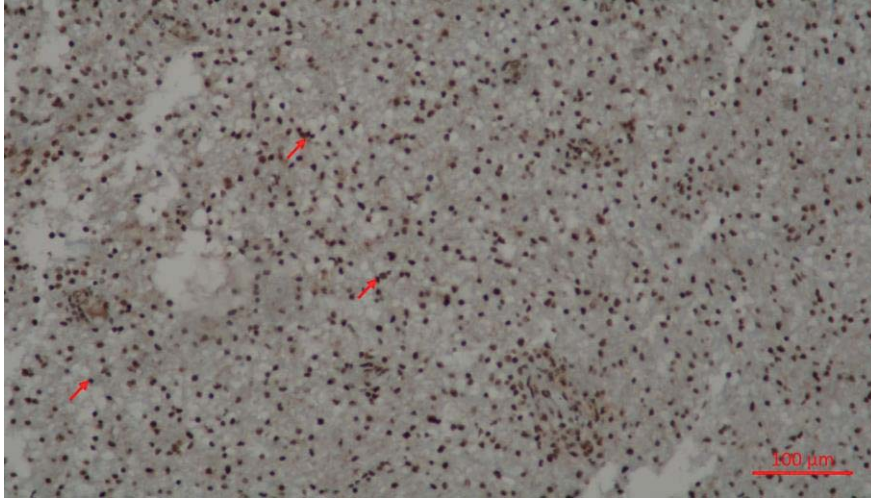
Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 2. Yaş ve ATRX mutasyon pozitifliği, ROC analizi

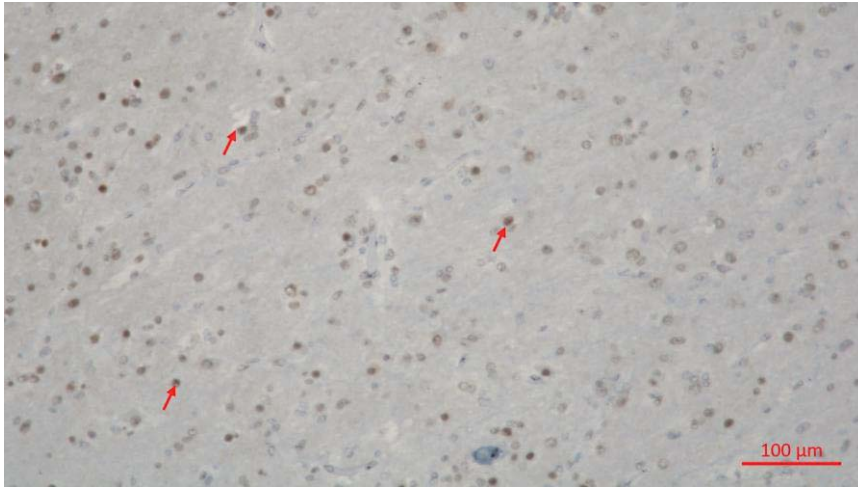
PATOLOJİ PREPARAT FOTOĞRAFLARI:



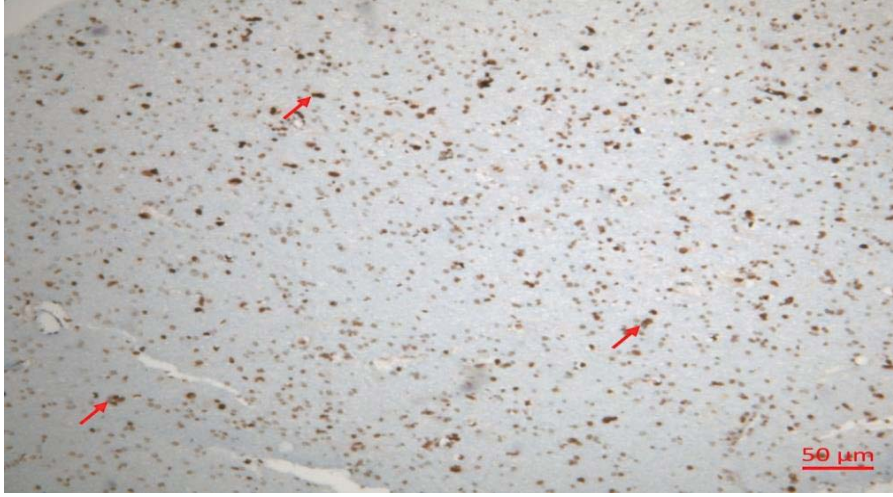
Şekil 6. Derece I astrositik tümörde ATRX 2(+)



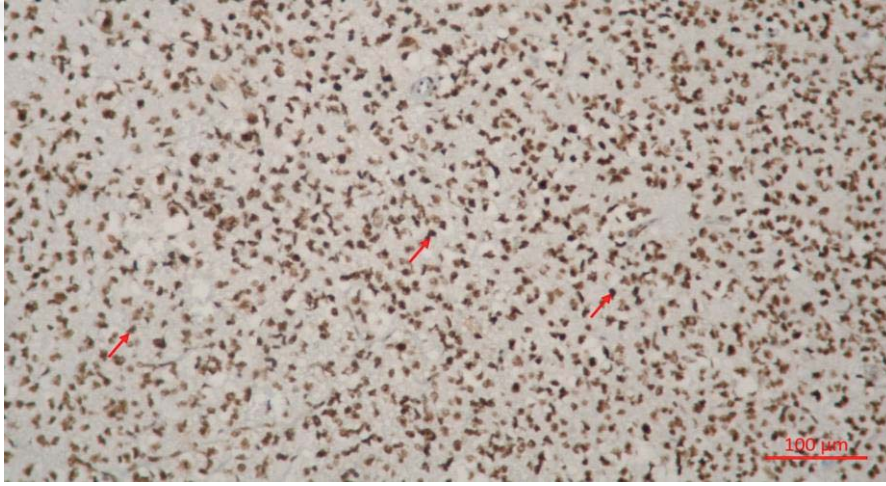
Şekil 7. Derece I astrositik tümörde ATRX 3(+)



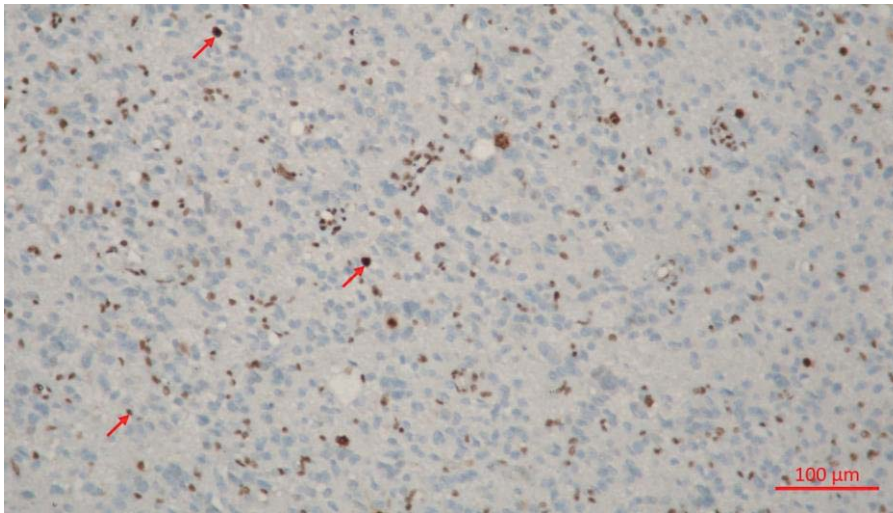
Şekil 8. Derece 2 astrositik tümörde ATRX 1(+)



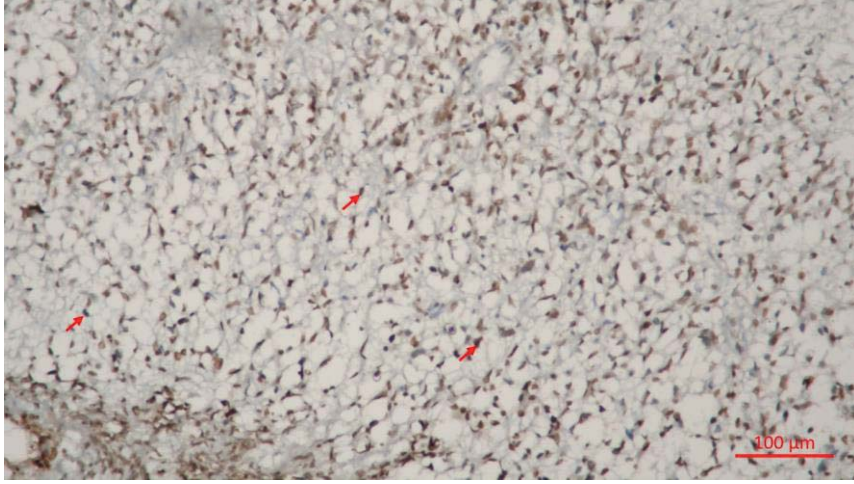
Şekil 9. Derece 2 astrositik tümörde ATRX 2(+)



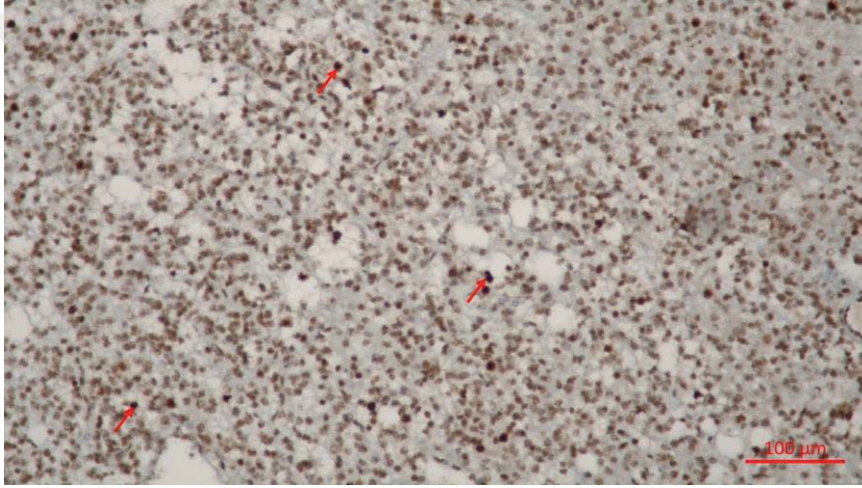
Şekil 10. Derece 2 astrositik tümörde ATRX 3(+)



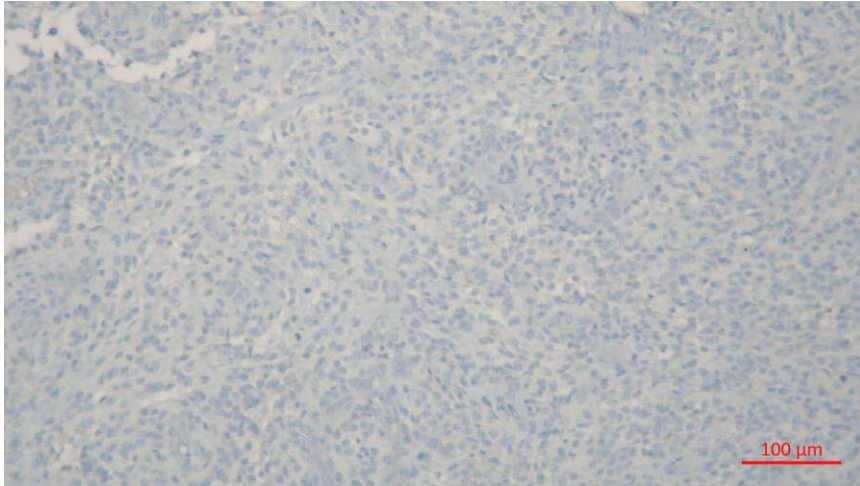
Şekil 11. Derece 3 astrositik tümörde ATRX 1(+)



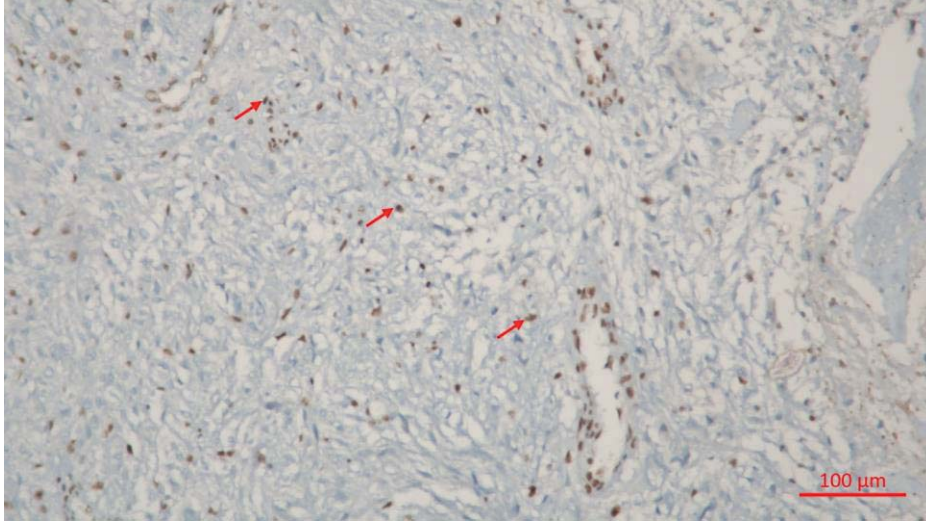
Şekil 12. Derece 3 astrositik tümörde ATRX 2(+)



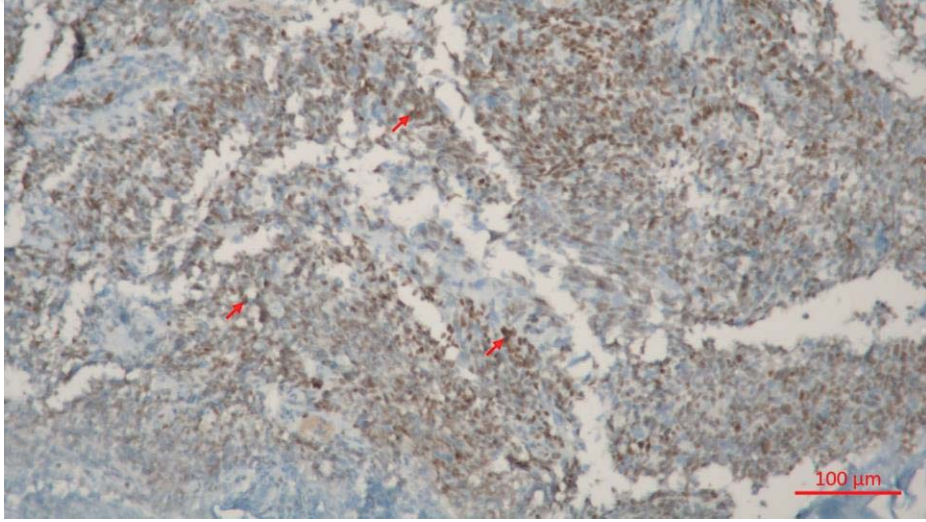
Şekil 13. Derece 3 astrositik tümörde ATRX 3(+)



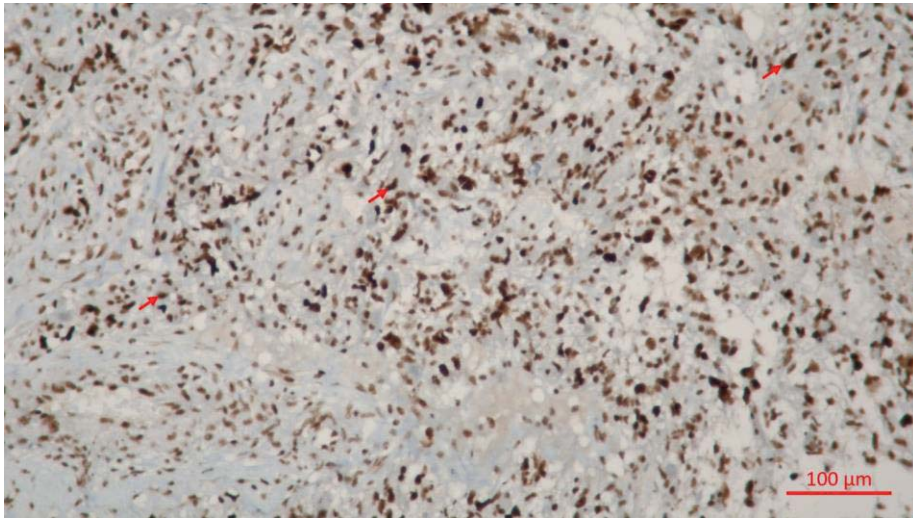
Şekil 14. Derece 4 astrositik tümörde ATRX (-)



Şekil 15. Derece 4 astrositik tümörde ATRX (+)



Şekil 16. Derece 4 astrositik tümörde ATRX 2(+)



Şekil 17. Derece 4 astrositik tümörde ATRX 3(+)

4.TARTIŞMA

ATRX ekspresyon derecesinin tespiti, glial tümör sınıflandırmasını ve teşhisini daha iyi yönlendirmek ve glial tümör hastalarının bireyselleştirilmiş tedavisine yönelik yeni yönelmeleri işaret etmek için özellikle araştırılmaktadır. Gliomalar en sık görülen primer intrakraniyal tümörlerdir ve malign beyin tümörlerinin %81'ini temsil ederler (34). ATRX ekspresyon derecesi invaziv veya noninvaziv glioma prognozu hakkında faydalı bilgiler sağlayabilir. İzositrat dehidrojenaz (IDH) mutasyonu olan, 1p/19q kromozom kaybı olmayan tümörler arasında, ATRX kaybı, ilerlemesiz ve genel sağkalım artışıyla ilişkili bulunmuştur (73). Yetişkin anaplastik gliomalarla ilgili çalışmalar, ATRX ekspresyon kaybının daha iyi prognoza sahip bir IDH mutant astrositik tümör alt grubunu tanımladığını göstermiştir (74). Gibbons ve arkadaşları, wild tip IDH1 yetişkin gliomalarında bile ATRX mutasyonlarına sahip yetişkin gliomaların daha yüksek hayatta kalma oranlarına sahip olduğunu bulmuşlardır (11). Farklı bir çalışmada ATRX mutasyonlu glioblastomaların daha yüksek hayatta kalma oranına sahip olduğu belirtilmiştir (75). Bu gözlemlere dayanarak ATRX, klinik uygulamada yeni ve değerli bir terapötik hedef olarak düşünülebilir (57).

Glioma insidans oranları histolojik tipe, tanı yaşı, cinsiyet, ırk ve ülkeye göre önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. En yaygın glioma histolojisi olan glioblastoma (tüm gliomaların yaklaşık %45'i), yaklaşık olarak sadece %5'lik 5 yıllık göreceli sağkalıma sahiptir (76). Anaplastik astrositom ve glioblastomanın görülme sıklığı yaşla birlikte artarak 75-84 yaş grubunda zirveye ulaşır. Oligodendrogliomalar ve oligoastrositomlar en sık 35 – 44 yaş grubunda görülür. Literatürdeki çalışmalar arasında yaş ile ilişkili olarak çeşitli sonuçlar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda orta yaş ve daha ileri yaş (45 yaş) üstü bireylerde ATRX ekspresyonunun daha fazla görüldüğü belirlendi. Piloitik astrositom erkeklerde ve kadınlarda benzer oranlarda görülürken, diğer gliomalara bakıldığında erkek baskınlığı mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde gliomalar, İspanyol kökenli olmayan beyazlarda siyahlara, Asyalı/Pasifik Adalılarına ve Amerikan Kızılderilileri/Alaska Yerlilerine göre daha yaygındır (77, 78). Çalışmamızın yaş ortalaması 61,2 olup, hastalarımızın çoğunluğunun cinsiyeti erkek idi ve genel olarak literatür ile uyumluydu.

Gliomaların intrakraniyal yayılma insidansı düşüktür. Klinikte belirli bir hastalık evresine ulaşan bazı glioma hastalarında ise tümörün primer büyüme bölgesinden farklı bir yerde yeni bir tümörün ortaya çıkması olarak intrakraniyal yayılımın meydana geldiği gözlemlenmiştir (79). Bu nedenle tümör lokalizasyonu önem taşımaktadır. Ayrıca tümörün konumu, farklı glioma moleküler alt tipleri arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilmektedir (80). Örneğin Glioblastomalar ve düşük dereceli gliomalar da dahil olmak üzere IDH mutant gliomaların en yaygın olarak tek bir lobu, genellikle de frontal lobdan kaynaklandığı izlenmiştir (81, 82). Çalışmamızda tümör lokalizasyonu %40,54 frontal bölge, %16,21 temporal bölge, %8,1 parietal bölgede gözlenmiştir. DSÖ Glial tümör sınıflandırmalarında 2016'ya kadar en şiddetli form olan Glioblastomalar; derece IV olarak nitelendirilmiş olup çalışmamızda da en yüksek oranda derece IV Glioblastomalar (%40,5) görüldü. Fakat 2016'dan sonra ve günümüzde bu klasik sınıflandırma yerine, 2021 yılında beşinci baskı güncellemesi olan SSS tümörlerinin sınıflamasında DSÖ'nün moleküler belirteçleri de dahil ettiği ve hatta daha da ön plana çıkardığı bir sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bu belirteçlerden biri olan Alfa talasemi geciktirme sendromu X'e bağlı (ATRX) geni, histon varyantı H3.3 de dahil olmak üzere çoklu karmaşık etkileşimler yoluyla genomik stabilitenin korunmasına yardımcı olan bir kromatin yeniden modelleme proteinini kodlar. ATRX kaybı, DNA replikasyonundaki hasarla ilişkilidir ve IDH mutasyonu ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır (83).

Merkezi sinir sistemi tümörlerinin güncellenmiş 2016 DSÖ sınıflandırmasına göre, düşük dereceli gliomalar (2016 DSÖ derece II-III gliomalar), IDH dahil olmak üzere histolojik özellikler ve moleküler bulgular birleştirilerek tanı konulur. Mutasyon durumu ve 1p/19q ko-delesyon durumu hem fenotipe hem de genotipe dayalıdır (84). Düşük dereceli gliomalar, diffüz astrositom (IDH-mutant(+), 1p/19q-sağlam), diffüz astrositom (IDH-wild tip(-)) ve oligodendroglioma (IDH+, 1p/19q-ko-delesyon) olarak sınıflandırılır (85). Düşük dereceli glioma tanılı hastaların prognozu IDH'nin mutasyon durumuyla yakından ilişkilidir (86). IDH mutasyonlu düşük dereceli glioma hastaları, IDH wild tipli (IDH (-)) (1,7 yıl) ve glioblastoma (14,6 ay) tanılı hastalardan anlamlı derecede daha uzun bir ortalama hayatta kalma süresine (7,4 yıl) sahiptir (85).

ATRX, derece II-III astrositomlarda (%71), oligoastrositomlarda (%68) ve sekonder glioblastomalarda (%57) sıklıkla mutasyona uğrar ve ATRX mutasyonları, IDH1 mutasyonları ve telomer fenotipinin alternatif bir uzaması ile ilişkilidir (87). ATRX mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu birbirini dışladığından (88), ATRX mutasyonu 1p/19q ko-delesyon testine gerek kalmadan diffüz astrositomun oligodendrogliomdan ayırt edilmesinde önemli bir belirteç haline gelmiştir (89). ATRX ekspresyon azlığının mutasyon varlığıyla, ekspresyonun olması ise mutasyon olmamasıyla ilişkilendirilmektedir. Bizim çalışmamızdaki derece 2 gliom hastalarında %50 den az ekspresyon varlığı istatistiksel olarak anlamlıydı. Derece 4 astrositom hastalarında ise %50'den fazla ekspresyon varlığı istatistiksel olarak anlamlıydı. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda düşük dereceli glial tümörlerde ATRX mutasyonunun görülme ihtimali yüksek dereceli glial tümörlere göre daha fazla olabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte, ATRX'in gliomlardaki rolü henüz kapsamlı şekilde ortaya konulmamıştır. Bu nedenle, ATRX genomik belirtecinin tespiti, glial tümör sınıflandırmasını ve teşhisini daha fazla yönlendirmek ve glial tümör hastalarının bireyselleştirilmiş tedavisine yönelik kapsamlı çalışmalar için özellikle yararlı olabileceği düşünülmektedir (79). Glioblastomlarla ilgili olarak, ATRX ekspresyon derecesi raporları farklılık göstermektedir. Liu ve arkadaşları glioblastomlarda ATRX ekspresyon azlığını daha genç hastalarda daha fazla gözlemlemişken, Cai ve arkadaşları derece II gliomlarda primer GBM ve anaplastik gliomlara göre belirgin olarak daha düşük ATRX ekspresyonu gözlemlemiş ve ATRX ekspresyonunu bir malignite belirteci olarak kabul etmişlerdir (90,91). Çalışmamızdaki olguların %54,2'sinde, %50'den fazla ATRX ekspresyonu olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak yüksek dereceli glial tümörlerde ATRX ekspresyonu daha sıklıkta izlendi. ATRX ekspresyon derecesi, tümör derecesi ile istatistiksel anlamlılık göstermiştir. Derece II glial tümörlü hastalarımızda, ekspresyon derecesinin sıklıkla %10 ile %50 arasında olduğu, derece III ve IV'ün ise çoğunlukla %50'den fazla olan ekspresyonla ilişkilendirildiği tespit edildi. Can ve ark. çalışmasında ATRX kaybı olan tümörlerin genç hastalarda daha fazla olduğunu, ancak ATRX mutasyonu negatif ve ATRX mutasyonu pozitif hastalar arasında tümör lokalizasyonunda anlamlı fark saptanmadığını ifade etmiştir (83). Ikemura ve ark.

yaptığı immünohistokimyasal bir analizde ATRX kaybı glioblastomlarının hemisferik olmayan yerlerde daha sık meydana geldiğini ve genç hastaları etkilediğini göstermiştir (92). Bizim çalışmamızda yer alan hasta grubunda ise hemisfer yerleşimi daha baskın izlendi ve 45 yaş üstünde ATRX kaybı daha nadir izlendi. Ayrıca çalışmamızda hem 45 yaş altı hem de 45 yaş üstü hastaların çoğunda %50'den fazla ATRX ekspresyonu içeren hasta sayısı diğer iki gruba (%10'dan daha az ve %10-%50 arası ekspresyon gösteren) göre daha fazlaydı. Ama özellikle 45 yaş üstü hastalarımızda %50'den fazla ATRX ekspresyonu gözlenen hasta sayısı daha fazlaydı.

ATRX ekspresyonunun durumu esas olarak invaziv olan cerrahi veya biyopsi ile tespit edilir. Ancak glial tümörlerde olası ATRX ekspresyonunun varlığının ve boyanma derecesinin, ameliyat öncesi tanısal görüntüleme yöntemleri ile tahmin edilebilmesi tümörün seyri ve ileride gelişebilecek tedavilerle prognozu açısından önem arz edebilir. Bu konuda daha iyi standardize edilmiş MRG bulguları ve skorlamaları ile yapılacak prospektif çalışmalar önemli katkılar sağlayacaktır.

Literatür incelendiğinde ATRX ekspresyonunun MRG ile korelasyonunu içeren çalışmalar nadirken, IDH mutasyonu ve MRG verilerinin korelasyonunun yapıldığı çalışmalar göze çarpmaktadır. IDH ve ATRX %90 ilişkisi mevcut olması nedeniyle bizim çalışmamızda ATRX delesyonu üzerinden yorum yapıldı. ATRX mutasyonu IDH mutant astrositomların yaklaşık %90'ında görülür ve IDH wild-tipli astrositomlarda daha nadirdir (93). ATRX mutasyonu pozitif olan hastalar ile IDH mutant hastalar arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür. ATRX mutasyon pozitifliği IDH mutantlar da olduğu gibi iyi bir progresyon göstergesi olarak belirtilmiştir.

Shen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, IDH mutant tümörlerde IDH wild tümörlere göre kontrastlanmanın daha az olduğu görülmüştür (94). Wu ve arkadaşlarının glial tümörlü olgularda yaptıkları çalışmada IDH wild tümörler ile ödem arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır, IDH mutant olgularda ise ödemin daha az olduğu görülmüştür (95). Bizim çalışmamızda ise ATRX ekspresyonu varlığının tümörün derecelendirilmesi ile paralellik gösterdiği, bu nedenle ATRX ekspresyonu yüksek olan tümörlerde kontrastlanma paterninin fazla olabileceğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda yer alan ATRX ekspresyonu yüksek olan hastaların MRG verilerinde ödemin fazla olacağı düşünülmüştür.

Astroisitomlarda IDH-1 ve TP53 mutasyonları aynı zamanda ATRX mutasyonunun varlığıyla da ilişkilidir (96). Geleneksel olarak, merkezi nekrozlu halka şeklinde bir kitlenin, IDH-wild tip glioblastomalar ve derece 4 IDH-mutant astroisitomlar dahil olmak üzere derece IV diffüz glioma için tipik bir görünüm olduğu kabul edilmiştir (97).

Literatür incelendiğinde ATRX ekspresyonu ile MRG'de nekroz varlığı arasındaki ilişki açısından bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç oluşmasa da nekroz görülen olguların %60'ında %50'den fazla ATRX ekspresyonunun izlenmesi, nekroz gelişiminde ATRX ekspresyonunun etkinliğinin olabileceğini düşündürmektedir.

Seong ve arkadaşlarının gliomalı hastalarda ATRX ekspresyonu ve p53 mutasyonunu içeren moleküler profiller görüntüleme özellikleriyle korelasyonu araştırdığı çalışmasında, Normal ATRX ekspresyonu olan hastaların %40'ında kortikal tutulum ve %20'sinde leptomeningeal tutulum vardı; ATRX kaybı olan hastaların hiçbirinde kortikal tutulum veya leptomeningeal tutulum yoktu. ATRX ekspresyonu normal olan hastalar, ATRX kaybı olan hastalara göre kontrast tutmayan alanda anlamlı derecede daha yüksek rölatif serebral kan hacmi oranı ve daha düşük ADC değeri göstermiş olup p53 mutasyon durumu herhangi bir görüntüleme bulgusu ile korele değildi. Glioma hastalarının kontrast tutmayan alanlarında kortikal invazyon, leptomeningeal tümör yayılımı, daha düşük ADC değeri ve daha yüksek rölatif serebral kan hacmi oranı ATRX'in normal ekspresyonu ile ilişkili olabileceği sonucuna varıldı (98). Bizim çalışmamızda ise tümör alanında ve karşı hemisfer alandaki ADC değerleri arasında anlamlı sonuçlar elde edilemedi. Glial tümörlerde derece yükseldikçe ADC oranının azalması beklenirken bizim çalışmamızda ATRX ile korelasyonun da anlamlı farklılık izlenmedi.

Sonuç olarak, bu çalışmada olgular; demografik özellikler, manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile ATRX ekspresyonu arasındaki ilişki yönünden incelendi. Bu çalışma ile ayrıca preoperatif MRG'ye bakılarak ATRX ekspresyonun derecesinin öngörülebilmesinin bilimsel temeli araştırıldı. Çalışmamızda yer alan glial tümürlü hastaların demografik özellikleri arasından yaş ve cinsiyetlerine bakıldı. Radyolojik olarak MRG'de tümör ADC, karşı hemisfer ADC oranları, nekroz varlığı ve tümör yerleşim yerine bakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ileri yaşta (45 yaş üstü), erkek cinsiyette ve frontal bölgede sık görülmesi literatür ile uyumluuydu. ATRX ekspresyonu ile korele edildiğinde yerleşim yerinin ve yaşın istatistiksel olarak anlamlı olmasa da grup içinde anlamlı olarak izlendi. Çalışmamızda %10 dan az ATRX ekspresyonunun görüldüğü hastaların hepsinin erkek olması anlamlı bulundu. Belirgin nekroz alanı olan derece III ve derece IV glial tümörlerde ATRX ekspresyonunun %50'den fazla olduğunun tespit edilmesi çalışmamızın literature katkı sağlayabilecek temel bulguları arasındadır.

Bu konuda yapılacak farklı çalışmaların, ATRX ekspresyonunun gliomaların patogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılmasına ve bununla ilişkili olarak hastalığın yönetiminde farklı algoritmalar geliştirilmesiyle hastalığın seyri ile tedavi sürecinde yeni gelişmelere yardımcı olacağını düşünüyoruz.

5. KAYNAKLAR

1. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015; 17(4): 1-62
2. Quinn T Ostrom, Gino Cioffi, Kristin Waite, Carol Kruchko, Jill S Barnholtz-Sloan, CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018, *Neuro-Oncology*, Volume 23, Issue Supplement_3, October 2021, Pages iii1–iii105,
3. Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4: 552– 565
4. Verkhratsky A, Steinhauser C. Ion channels in glial cells. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2000; 32, 380–412
5. Molenaar RJ. Ion channels in glioblastoma. *ISRN Neurol.* 2011;2011:590249.
6. Tufan K. Glial Tümörlerde Ayırıcı Tanı. *Türk Nöroşir Derg* 2019 (3):21:244-250
7. Liu C, Zong H. Developmental origins of brain tumors. *Curr Opin Neurobiol* 2012;22(5):844-849.
8. Ernest NJ, Weaver AK, Van Duyn LB, Sontheimer HW. Relative contribution of chloride channels and transporters to regulatory volume decrease in human glioma cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005; 288: 1451–1460.
9. Sarah Lapointe, Arie Perry, Nicholas A Butowski, Primary brain tumours in adults, *The Lancet*, Volume 392, Issue 10145, 2018, Pages 432-446, ISSN 0140-6736,
10. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of

Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-820.

11. Gibbons RJ, Picketts DJ, Villard L, Higgs DR. Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with α -thalassemia (ATR-X syndrome). *Cell* .1995; 80(6): 837–845.
12. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Ellison DW, Figarella-Branger D, Perry A. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (4th edition) - Lyons: IARC Publications. 2016.
13. Bornhorst M, Frappaz D, Packer R. Pilocytic astrocytomas. *Handb Clin Neurol*, 1. edition. London: Elsevier; 2016;134:2–446.
14. Board.WCoTE who classifacaiton of tumour series 5th edition;volume six,20-21.[https:// tumourclassification.iarc.who.int/chapters/](https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/) 45.
15. Kratzsch T, Gautschi OP, Kuhn SA, Hottinger AF, Hildebrandt G, Stienen MN. Low-grade gliomas in adults. *Praxis (Bern 1994)* 2014; 103(23): 1385-1396.
16. Chin LS, Park CC, Zitnay KM, Sinha M, DiPatri AJ Jr, Perillán P, Simard JM. 4-Aminopyridine causes apoptosis and blocks an outward rectifier K⁺ channel in malignant astrocytoma cell lines. *J Neurosci Res.* 1997; 48(2): 122-127.
17. Kratzsch T, Gautschi OP, Kuhn SA, Hottinger AF, Hildebrandt G, Stienen MN. Low-grade gliomas in adults. *Praxis (Bern 1994)* 2014; 103(23): 1385-1396.
18. 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. *The New England journal of medicine.* 2015; 372(26): 2499-2508

19. 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. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(26): 2499-2508
20. Henssen D, Meijer F, Verburg FA, Smits M. Challenges and opportunities for advanced neuroimaging of glioblastoma. *Br J Radiol*. 2023 Jan 1;96(1141):20211232.
21. Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, Macdonald DR, Chang SM. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's criteria. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 2905–2908.
22. Dubey A, Kataria R, Sinha VD. Role of Diffusion Tensor Imaging in Brain Tumor Surgery. *Asian J Neurosurg*. 2018 Apr-Jun;13(2):302-306.
23. Cha S. Perfusion MR imaging of brain tumors. *Top Magn Reson Imaging*. 2004; 15(5): 279–289.
24. Yang X, Xing Z, She D, Lin Y, Zhang H, Su Y, Cao D. Grading of IDH-mutant astrocytoma using diffusion, susceptibility and perfusion-weighted imaging. *BMC Med Imaging*. 2022 May 29;22(1):105.
25. Yazdani M., Rumboldt Z., Tabesh A., Giglio P., Schiarelli C., Morgan P.S., Spampinato M.V. Perilesional apparent diffusion coefficient in the preoperative evaluation of glioma grade. *Clin. Imaging*. 2018;52:88–94.
26. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S, et al. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Nov 2;18(11):1537-1570.
27. Noorbakhsh A, Tang JA, Marcus LP, McCutcheon B, Gonda DD, Schallhorn CS, et al. Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis. *J Neurosurg*. 2014 Jan;120(1):31-39.

28. Stathis A. Treatment Overview. Handbook of Lymphoma. Volume 20. Springer; Cham, Switzerland. 2016;33–44.
29. Cuddapah V.A., Robel S., Watkins S., Sontheimer H. REVIEWS A Neurocentric Perspective on Glioma Invasion. Nat. Rev. Neurosci. 2014;15:455–465.
30. Mario A. Dicato, Eric Van Cutsem. Side Effects of Medical Cancer Therapy, 2nd edition. Springer International Publishing AG. In: Patrizia Farina, Florian Scotté, Chiara Villa, Bertrand Baussart, Anna Luisa Di Stefano, editors. Chapter 7: Central Nervous System. 2018; 213- 243.
31. Soheli M, Aktar S, Biswas P, et al. Exploring the anti-cancer potential of dietary phytochemicals for the patients with breast cancer: a comprehensive review. Cancer Med. 2023;12:14556-14583.
32. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. Neuro Oncol 2014; 16(4): 1-63.
33. Cage TA, Mueller S, Haas-Kogan D, Gupta N. High-grade gliomas in children. Neurosurg Clin N Am 2012;23(3):515-523.
34. Butowski NA. Epidemiology and Diagnosis of Brain Tumors. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2015; 21:301-313.
35. Wang GM, Cioffi G, Patil N, Waite KA, Lanese R, Ostrom QT, et al. Importance of the intersection of age and sex to understand variation in incidence and survival for primary malignant gliomas. Neuro Oncol. 2022 Feb 1;24(2):302-310.
36. Leece R, Xu J, Ostrom QT, Chen Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Global Incidence of Malignant Brain and Other Central Nervous System Tumors by Histology, 2003-2007. Neuro Oncol. 2017 Oct 19;19(11):1553–1564.

37. Ostrom QT, Egan KM, Nabors LB, Gerke T, Thompson RC, Olson JJ, et al. Glioma risk associated with extent of estimated European genetic ancestry in African Americans and Hispanics. *Int J Cancer*. 2020 Feb 1;146(3):739-748.
38. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA* 2013;310(17):1842- 1850.
39. Liu C, Zong H. Developmental origins of brain tumors. *Curr Opin Neurobiol* 2012;22(5):844-849.
40. Bondy ML, Lustbader ED, Buffler PA, Schull WJ, Hardy RJ, Strong LC. Genetic epidemiology of childhood brain tumors. *Genet Epidemiol* 1991;8:253–267.
41. Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *J. Pediatr. Genet.* 2016;5:84–88.
42. Ozaki T., Nakagawara A. Role of p53 in Cell Death and Human Cancers. *Cancers*. 2011;3:994–1013.
43. Kingsley DP, Kendall BE, Fitz CR. Tuberous sclerosis: a clinicoradiological evaluation of 110 cases with particular reference to atypical presentation. *Neuroradiology* 1986;28:38–46.
44. Mui U.N., Haley C.T., Tying S.K. Viral oncology: molecular biology and pathogenesis. *J. Clin. Med.* 2017 Nov 29;6(12):111.
45. de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob. Health*. 2020 Feb;8(2):180–190.
46. Strojnik T., Duh D., Lah T.T. Prevalence of neurotropic viruses in malignant glioma and their onco-modulatory potential. *In Vivo*. 2017;31:221–230.
47. Amirian E.S., Scheurer M.E., Zhou R., Wrensch M.R., Armstrong G., Lachance D., et al. History of chickenpox in glioma risk: a report from the

- glioma international case-control study (GICC) *Cancer Med.* 2016;5:1352–1358.
48. Wen PY, Packer RJ. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8): 1215-1217.
 49. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol.* 2017 ;134(4): 521-535.
 50. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Gliomas. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6): 315-329.
 51. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.
 52. Ernest NJ, Weaver AK, Van Duyn LB, Sontheimer HW. Relative contribution of chloride channels and transporters to regulatory volume decrease in human glioma cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005; 288: 1451–1460.
 53. Brat DJ, Aldape K, Bridge JA, Canoll P, Colman H, Hameed MR, et al. Molecular Biomarker Testing for the Diagnosis of Diffuse Gliomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2022 May 1;146(5):547-574.
 54. Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F, et al. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol.* 2018 Jul;136(1):153-166.
 55. Wu Z, Abdullaev Z, Pratt D, Chung HJ, Skarshaug S, Zgonc V, et al. Impact of the methylation classifier and ancillary methods on CNS tumor diagnostics. *Neuro Oncol.* 2022 Apr 1;24(4):571-581.

56. Hendrix J, Xiong Z. Intraventricular pilocytic astrocytoma in an adult patient. *Intractable Rare Dis Res.* 2020 Nov;9(4):260-262.
57. Barry W. Feig and C. Denise Ching. The MD Anderson Surgical Oncology Handbook. 6th edition, In: Ian E. McCutcheon. *Neurosurgical Malignancies: Treating Tumors of Brain and Spine and Their Effects on the Nervous System* 2019: 935-936.
58. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007 Aug;114(2):97-109.
59. Sawlani V, Patel MD, Davies, N. Multiparametric MRI: practical approach and pictorial review of a useful tool in the evaluation of brain tumours and tumour-like lesions. *Insights Imaging* 2020; 11: 84.
60. Hsu SH, Chou MC, Ko CW. Proton MR spectroscopy in patients with pyogenic brain abscess: MR spectroscopic imaging versus single-voxel spectroscopy. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1299–1307
61. Xu XX, Li B, Yang H-F. Can diffusion-weighted imaging be used to differentiate brain abscess from other ring-enhancing brain lesions? A meta-analysis. *Clin Radiol* 2014; 69: 909–915.
62. Gordillo N, Montseny E, Sobrevilla P. State of the art survey on MRI brain tumor segmentation. *Magn Reson Imaging.* 2013 Oct;31(8):1426-1438.
63. Türkoğlu Y. 0-18 Yaş Arası, Kliniğimize başvuran Merkezi Sinir Sistemi Tümörlü Yabancı Statüsünde Olan Hastalar İle Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşı Hastaların Karşılaştırmalı Analizi. Uzmanlık tezi, Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi., 2016
64. Toma K, Nakai T. Functional MRI in human motor control studies and clinical applications. *Magn Reson Med Sci.* 2002; 1: 109-120.

65. Le Matsuda K, Kokubo Y, Kanemura Y, Kanoto M, Sonoda Y. Preoperative Apparent Diffusion Coefficient of Peritumoral Lesion Associate with Recurrence in Patients with Glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2022 Jan 15;62(1):28-34.
66. Pauleit D, Langen KJ, Floeth F, Hautzel H, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, et al. Can the apparent diffusion coefficient be used as a noninvasive parameter to distinguish tumor tissue from peritumoral tissue in cerebral gliomas? *J Magn Reson Imaging*. 2004 Nov;20(5):758-764.
67. Ying Z, Li Y, Wu J, Zhu X, Yang Y, Tian H. et al. Loss of miR-204 expression enhances glioma migration and stem cell-like phenotype. *Cancer Res*. 2013; 73: 990–1000.
68. Klumpp D, Frank SC, Klumpp L, Sezgin EC, Eckert M, Edalat L, et al. TRPM8 is required for survival and radioresistance of glioblastoma cells. *Oncotarget*. 2017 Sep 30;8(56): 95896–95913.
69. Williams Parsons D., Siân J, Xiaosong Z, Jimmy CH, Rebecca J. Leary, Philipp Angenendt, et al. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science* 2008; 321(5897): 1807-1812.
70. Law MJ, Lower KM, Voon HPJ, Hughes JR, Garrick D, Viprakasit V, et al. ATR-X syndrome protein targets tandem repeats and influences allele-specific expression in a size-dependent manner. *Cell*. 2010 Oct 29;143(3): 367–378.
71. Iwase S, Xiang B, Ghosh S, Ren T, Lewis PW, Cochrane JC, et al. ATRX ADD domain links an atypical histone methylation recognition mechanism to human mental-retardation syndrome. *Nat Struct Mol Biol*. 2011; 18(7): 769–776.
72. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114(2): 97-109.

73. Xie Y, Tan Y, Yang C, et al. Omics-based integrated analysis identified ATRX as a biomarker associated with glioma diagnosis and prognosis. *Cancer Biol Med*. 2019 Nov;16(4):784–796.
74. Koschmann C, Calinescu AA, Nunez FJ, Mackay A, Fazal-Salom J, Thomas D, et al. ATRX loss promotes tumor growth and impairs nonhomologous end joining DNA repair in glioma. *Sci Transl Med*. 2016 Mar 2;8(328): 28.
75. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol*. 2014 Jul; 16(7): 896-913.
76. Cai X, Qin JJ, Hao SY, Li H, Zeng C, Sun SJ, et al. Clinical characteristics associated with the intracranial dissemination of gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018; 166: 141-146.
77. Dubrow R, Darefsky AS. Demographic variation in incidence of adult glioma by subtype, United States, 1992 –2007. *BMC Cancer*. 2011; 11: 325.
78. Bai J, Varghese J, Jain R. Adult Glioma WHO Classification Update, Genomics, and Imaging: What the Radiologists Need to Know. *Top Magn Reson Imaging*. 2020 Apr; 29(2): 71-82
79. Smits M, van den Bent MJ. Imaging Correlates of Adult Glioma Genotypes. *Radiology*. 2017 Aug; 284(2): 316-331.
80. Wang Y, Zhang T, Li S, Fan X, Ma J, Wang L, Jiang T. Anatomical localization of isocitrate dehydrogenase 1 mutation: a voxel-based radiographic study of 146 low-grade gliomas. *Eur J Neurol*. 2015 Feb; 22(2): 348-354.
81. Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas. *Handb. Clin. Neurol*. 2016; 134: 71–95.

82. Can E. Glial Tümörlerde Atrx Durumu ve MRG Bulguları Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, 2023.
83. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet.* 2015 May;47(5):458-468.
84. Cancer Genome Atlas Research Network; Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372(26):2481-2498.
85. Gittleman H, Sloan AE, Barnholtz-Sloan JS. An independently validated survival nomogram for lower-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2020 May 15;22(5):665-674.
86. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget.* 2012 Jul;3(7):709-722.
87. 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 May;3(7):95.
88. Weller M, Reifenberger G. Beyond the World Health Organization classification of central nervous system tumors 2016: what are the new developments for gliomas from a clinician's perspective? *Curr Opin Neurol.* 2020 Dec;33(6):701-706.
89. Liu N. Original Article Immunostaining of IDH-1 R132H and ATRX proteins in the classification of adult glioblastomas. *Int J Clin Exp Pathol.* 2016; 9(12): 12849–12854,
90. Cai J, Chen J, Zhang W, Yang P, Zhang C, Li M, et al. Loss of ATRX, associated with DNA methylation pattern of chromosome end, impacted

biological behaviors of astrocytic tumors. *Oncotarget*. 2015;6(20):18105-18115.

91. Ikemura, M. Utility of ATRX immunohistochemistry in diagnosis of adult diffuse gliomas. *Histopathology*, 2016. 69(2): 260-267.
92. Cancer Genome Atlas Research Network; Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2481-2498.
93. Shen G, Wang R, Gao B, Zhang Z, Wu G, Pope W. The MRI Features and Prognosis of Gliomas Associated With IDH1 Mutation: A Single Center Study in Southwest China. *Front Oncol*. 2020; 10: 852.
94. Wu, C.-C., et al., Predicting genotype and survival in glioma using standard clinical MR imaging apparent diffusion coefficient images: a pilot study from the cancer genome atlas. *American Journal of Neuroradiology*, 2018. 39(10): 1814-1820.
95. Gülten G, Yalçın N, Baltalarlı B, Doğu G, Acar F, Doğruel Y. The importance of IDH1, ATRX and WT-1 mutations in glioblastoma. *Pol J Pathol*. 2020;71(2):127-137.
96. Roux A, Tran S, Edjlali M, Saffroy R, Tauziède-Espariat A, Zanella M, et al. Prognostic relevance of adding MRI data to WHO 2016 and cIMPACT-NOW updates for diffuse astrocytic tumors in adults. Working toward the extended use of MRI data in integrated glioma diagnosis. *Brain Pathol*. 2021 Jul;31(4):e12929
97. Seong M, Kim ST, Noh JH, Kim YK, Kim H-J. Radiologic findings and the molecular expression profile of diffuse midline glioma H3 K27M mutant. *Acta Radiologica*. 2021;62(10):1404-1411.