



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YENİ DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ GLİAL TÜMÖR
SINIFLANDIRILMASININ KLİNİK SONUÇLARIMIZLA
DEĞERLENDİRİLMESİ VE GLİAL TÜMÖRLERİN
İMMÜNOGENETİK ÖZELLİKLERİNİN MR BULGULARI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

“Dr. Burak GEZER”

TIPTA UZMANLIK TEZİ

NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI

**Danışman
“Doç. Dr. Ender KÖKTEKİR”**

Konya-2017

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Burak GEZER

Uzmanlık Dalı : NÖROŞİRURJİ

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Ender KÖKTEKİR

Tezin Adı :Yeni Dünya Sağlık Örgütü Glial Tümör Sınıflandırılmasının Klinik Sonuçlarımızla Değerlendirilmesi Ve Glial Tümörlerin İmmünojenetik Özelliklerinin Mr Bulguları İle Karşılaştırılması

Dr. Burak GEZER hazırlamış olduğu tezini 28/07/2017 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: TEZ BAŞARILI ☒ TEZ BAŞARISIZ ()

Doç.Dr. Ender KÖKTEKİR

Jüri

Prof.Dr. Hakan KARABAĞLI

Jüri

Doç.Dr. Fatih KESKİN

Jüri

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YENİ DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ GLİAL TÜMÖR
SINIFLANDIRILMASININ KLİNİK SONUÇLARIMIZLA
DEĞERLENDİRİLMESİ VE GLİAL TÜMÖRLERİN
İMMÜNOGENETİK ÖZELLİKLERİNİN MR BULGULARI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

“Dr. Burak GEZER”

TIPTA UZMANLIK TEZİ

NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI

Danışman
“Doç. Dr. Ender KÖKTEKİR”

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 17102005 proje numarası ile desteklenmiştir.

Konya-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin kurgusu, hazırlanması ve yürütülmesinde çok önemli katkıları olan tez danışmanım, hocam Doç. Dr. Ender KÖKTEKİR'e;

Engin sabır ve hoşgörüsü ile her zaman yanımda olan, elime ilk bıçağı veren çok değerli hocam, Nöroşirurji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hakan KARABAĞLI'ya;

Bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, 1 yıl boyunca birlikte çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim çok değerli abim, Yrd. Doç. Dr. Mert ŞAHİNOĞLU'na;

Birlikte çalışmaktan ve çömezi olmaktan büyük keyif aldığım Dr. AliMUTLUKAN'a ve başta Dr. Yasin BÖCÜ olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Tez çalışmama verdikleri katkılardan dolayı Patoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Pınar KARABAĞLI ve Radyoloji Anabilimdalı Başkanı sayın Prof. Dr. YahyaPAKSOY'a;

Tez proje kapsamında verdiği mali destek için Selçuk Üniversitesi BAP Koordinatörlüğü'ne;

Eğitimim boyunca bir ekip olarak keyifle çalıştığımız, başta Hemşire Rabia ÖZDAMAR hanım olmak üzere tüm Nöroşirurji hemşireleri ve personellerine,

Son olarak, hak ve emekleri asla ödenmeyecek olan babam Mehmet GEZER ve annem Nuran GEZER başta olmak üzere sevgili aileme, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini hep arkamda hissettiğim ikinci ailem Hacı SAĞLAM ve Serpil SAĞLAM'a, sevgisi ve sabrıyla en zor günlerimde her zaman yanımda olup aldığım her kararda arkamda olan, benden desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Aslıhan GEZER ve neşe kaynağımız biricik kızım Asya Nihan'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vii
TEZ METNİ	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sinir Sisteminin Oluşumu	
2.2. Sinir Sisteminin Histolojisi	
2.3. Sinir Sistemi Anatomisi	
2.4. Sinir Sistemi Tümörleri	
2.4.1. Epidemiyoloji	
2.4.2. Klinik bulgular	
2.4.3. Beyin tümörlerinin sınıflandırılması	
2.4.4. Beyin tümörlerinin evrelendirilmesi	
2.4.5. Diffüz Gliomlar	
2.4.6. Diffüz astrositom ve anaplastik astrositom	
2.4.7. Glioblastomlar	
2.4.8. Oligodendrogliom	
2.4.9. Oligoastrositom	
2.4.10. Pediatrik diffüz gliom	
2.4.11. Diğer astrositomlar	
2.4.12. Nöronal and mix nöronal-gliyal tümörler	
2.5. Beyin Tümörlerinin Görüntülenmesi	
2.5.1. MR Perfüzyon görüntüleme	
2.5.1.1. Ekzojen takipçi yöntemi	
2.5.1.1.1. Dinamik görüntüleme	
2.5.1.1.2. Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme	

2.5.1.2. Endojen takipçi yöntemi	
2.5.1.3. Sekans	
2.5.2. MR Diffüzyon görüntüleme	
2.5.3. MR Spektroskopi Görüntüleme	
2.5.3.1. N-asetilaspartat	
2.5.3.2. Kolin	
2.5.3.3. Kreatin	
2.5.3.4. Myo-inositol	
2.5.3.5. Laktat ve Lipit	
2.5.3.6. Glial tümörün biyolojik davranışı ve MRS sonuçları	
2.5.3.7. DSÖ grade I gliomların spektroskopik özellikleri	
2.5.3.8. DSÖ grade II gliomların spektroskopik özellikleri	
2.5.3.9. DSÖ grade III gliomların spektroskopik özellikleri	
2.5.3.10. DSÖ grade IV gliomların spektroskopik özellikleri	
2.5.3.11. Manyetik rezonans spektroskopisinin kısıtlılıkları	
2.5.3.12. Nöroşirurjide manyetik rezonans spektroskopisi kullanımı	
2.6. Gliomlarda Prognostik Moleküler ve İmmünohistokimyasal Belirteçler	
2.7. Tedavi	
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Hasta Seçimi	
3.1.2. Çalışmaya alma kriterleri	
3.1.2. Çalışmadan dışlama kriterleri	
3. 2. Görüntüleme Protokolü	
3. 2.1. MR Spektroskopi İncelemesinde Kullanılan Sekanslar	
3. 2.1.1. Ölçümler	
3. 2.1.2. Ölçme ve Değerlendirme	
3.2.2. MR Perfüzyon Görüntüleme	
3.2.3. Diffüzyon MR Görüntüleme	
3.3. Patoloji Protokolü	
3.4. İstatistikî Çalışma	
4.BULGULAR	52
5.TARTIŞMA	88

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	98
7.KAYNAKLAR	99
8.ÖZET	118
9.SUMMARY	120



KISALTMALAR

a MRI:	MRS+DWI+PWI+CMRI
ADC:	Görünür difüzyon katsayısı
ASL:	Arteriyel spin işaretleme
AT:	Atipik teratoid
ATRX:	Alphatalasemi / zihinsel retardasyon sendromu X bağlantılı
BT:	Bilgisayarlı tomografi
c MRI:	Kontrast maddeli konvansiyonel MR
CE:	Kontrastlanma
Cho:	Kolin
Cr	Kreatin
DCE-MRG:	Dinamik kontrastlı perfüzyon ağırlıklı mr
DSC-MRG:	Dinamik susceptibilite kontrastlı perfüzyon ağırlıklı görüntüleme
DSÖ:	Dünya sağlık örgütü
DWI:	difüzyon MR
EGFR:	Epidermal growth faktör reseptörü
f DM:	Fonksiyonel difüzyon haritalaması
Gd:	Godolinyum
GFAP:	Glial fibriler asidik protein
HGG:	Yüksek gradeli tümör
IDH:	İzositrat dehidrogenaz
KBB:	Kan beyin bariyeri
Lac:	Laktat
LGG:	Düşük gradeli tümör
Lip:	Lipid
MGMT:	Metil guanin metil transferaz
mIns:	Myo-inositol
MPNST:	Malign periferik sinir kılıfı tümörü
MR:	Manyetik rezonans görüntüleme
MRS:	MR spektroskopi

NAA:	N-asetilaspartat
NAAG:	N-asetilasglutamat
PWI:	Perfüzyon MR
RT:	Rabdoid tümör
SSS:	Santral sinir sistemi



TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1	19
Tablo 2.2	21
Tablo 2.3	25
Tablo 2.4	44
Tablo 4.1	64
Tablo 4.2	67
Tablo 4.3	70
Tablo 4.4	71
Tablo 4.5	72
Tablo 4.6	73
Tablo 4.7	75
Tablo 4.8	76
Tablo 4.9	76
Tablo 4.10	77
Tablo 4.11	77
Tablo 4.12	78
Tablo 4.13	78
Tablo 4.14	79
Tablo 4.15	80
Tablo 4.16	81
Tablo 4.17	82
Tablo 4.18	82
Tablo 4.19	83
Tablo 4.20	83
Tablo 4.21	84
Tablo 4.22	85
Tablo 4.23	85

Tablo 4.24	86
Tablo 4.25	87
Tablo 4.26	87
Tablo 4.27	88
Tablo 4.28	88
Tablo 4.29	90
Tablo 4.30	91
Tablo 4.31	92
Tablo 4.32	92
Tablo 4.33	93
Tablo 4.34	93
Tablo 4.35	94
Tablo 4.36	96
Tablo 4.37	98
Tablo 4.38	98
Tablo 4.39	98

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer ve sekonder SSS tümörlerinin yıllık insidansı,100.000 kişide 10-20 arasındadır, SSS tümörleri erişkinde tüm kanserlerin %2'sini oluşturmaktadırlar. SSS tümörleri pediatrikpopülasyonda hematolojik malignitelerden sonra ikinci sıradagelmektedir.

Primer beyin tümörlerinin en yaygın türü olan gliomlar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından oluşturulan histopatolojik ve klinik kriterlere göre grade I'den IV'e sınıflandırılır. Bu tümör grubu, en sık görülen histolojik alt tipleri: astrositomlar, oligodendrogliomlar ve ependimomlardır. Genellikle benign olarak düşünülen DSÖ grade I gliomlar, tam cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilebilir ve nadiren de olsa daha yüksek grade lezyonlara dönüşür. DSÖ grade II ya da III grade gliomlar ise invaziv, yüksek gradeli lezyonlara dönüşür. Genellikle kötü prognoza sahiptirler. En invaziv form olan DSÖ grade IV tümörler (glioblastomlar), en kötü prognoza sahiptir.

Grade II astrositomlar ve oligodendrogliomlar sırasıyla grade III anaplastik astrositomlara ve anaplastik oligodendrogliomlara kadar ilerleyebilir. Grade III gliomlar genelde tedavi edilemez ve 3-10 yıllık bir ortalama sağkalıma sahiptir. Glioblastomlar (GBM'ler), de novo ortaya çıkan esas olarak "primer GBM'ler" (% 95) ve klinik olarak ayırt edilebilen grade II veya III astrositomlardan ilerlemiş olan "sekonder GBM'ler" de dahil olmak üzere grade IV astrositomlardır. Histopatolojik kriterlere dayanarak, daha önce düşük gradeli bir gliom teşhisi konan bir tümör olarak tanımlanan sekonder glioblastomu, primer glioblastomdan ayırmak imkansızdır. Başlıca bulgular, sekonder glioblastomlarda (>% 70) ve nadiren primer glioblastomlarda (<%5) izositratdehidrogenaz genleri, IDH1 ve IDH2'de ("IDH mutasyonu" her iki mutasyona atıfta bulunmaktadır) sıklıkla aktive edici mutasyonları içerir.Kısa süre önce yapılmış bir genom analizinde, glioblastomların yaklaşık %12'sinde IDH1 kodon 132'sinde somatik mutasyonlar tespit edilmiştir. Özellikle, DSÖ grade II ya da III sınıfı (astrositomlar ve oligodendrogliomlar) gliomların iki alt tipi, genellikle IDH mutasyonlarını taşır. IDH mutasyonları olan gliomlar klinik ve genetik olarak IDH geni olmayan (wild tip) gliomlardan farklıdır. Bu bulgu, IDH mutasyonlarının kök hücreden gliom gelişiminde erken ortaya çıktığını ve bunun da hem astrosit hem oligodendrositlere neden olabileceğini düşündürmektedir. Bunun aksine DSÖ grade I pilositik astrositomda IDH1 veya

IDH2'deki mutasyonlar belirlenmemiştir ve bu da bu tümörlerin farklı bir mekanizma ile ortaya çıktığını göstermektedir. Son zamanlarda, tüm morfolojik alt tipler boyunca uzanan grade II ve III glial tümörlerin % 70-90'ında IDH1 ve IDH2'deki nokta mutasyonları tespit edilmiştir.

Yakın zamanda Alpha Talasemi / Zihinsel Retardasyon Sendromu X-bağılantılı (ATRX) deaktivasyon değişiklikleri yetişkin GBM'lerin%7'sinde ve pediatrik glioblastomların %14-31'inde saptanmıştır. ATRX, telomerik kromatin içerisine histon varyantı H3.3'ün dahil edilmesini düzenleyerek normal telomerehomeostaz için kritiktir ve ATRX değişiklikleri glioblastomlارarasında telomerlerin fenotipinin alternatif uzatılması ile ilişkilidir.

MR spektroskopisi, kolin içeren bileşikler (Cho), kreatin ve kreatin fosfat (Cr), N-asetilaspartat (NAA) ve patolojik laktat seviyeleri gibi çeşitli metabolitlerin in vivo olarak ölçülmesine izin veren noninvaziv bir yöntemdir. Artan Cho ve azalmış NAA düzeyleri beyin tümörlerinde ortak bulgulardır ve çeşitli laktat ve lipid düzeyleri tespit edilebilir. MR spektroskopisi ile tümör malignitesinin tahmini hala tartışmalıdır, ancak yapılan bazı çalışmalarda Cho seviyesinin gliomların malignitesini tahmin etmede güvenilir bir indeks olabileceğini düşündürmektedir.

Gliomlarda klinik yaklaşımlar, bekle ve gör ile biyopsi veya cerrahi rezeksiyon yoluyla erken tanıya kadar değişmektedir. Daha sonraki tedaviler, uzun vadeli yan etkiler ihtimaline karşı dikkatle değerlendirilmelidir. Bu nedenlerle, non-invaziv, cerrahi öncesi tanı ve gradeleme, karar verme süreci ve klinik yönetimi açısından esastır. Kontrast maddeli konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (cMRI), serebral tümörlerin karakterizasyonu için kurulmuş ve yararlı bir araç olmasına rağmen, gliomların sınıflandırılması ve gradelendirilmesine duyarlılığı% 55-83 arasında değişmektedir. Yüksek gradeli gliom (HGG) ödem, kontrastlanma (CE) veya nekroz yokluğunda cMRI ile yanlışlıkla düşük gradeli gliom (LGG) olarak teşhis edilebilir. Aksine, CE, LGG'nin% 40'ına varan oranda bildirilmiştir. Ayrıca, cMRI, tümör derecesini tanımlamak için önemli özellikler olan kan hacmi, anjiyogenez, mikronekroz, sellülarite hakkında bilgi sağlamamaktadır.

Difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI ve PWI) ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) gibi gelişmiş MRI (aMRI), cerrahi öncesi gliomların değerlendirilmesi ve izleminde yaygın olarak kullanılmaktadır. CE'nin aksine artmış

perfüzyon genellikle kan-beyin-bariyer bütünlüğünden bağımsızdır ve tümör neoanjiyogenezisini tanımlar. DWI üzerinde görünür difüzyon katsayısı (ADC), hücreseliteye ters orantılıdır ve değişiklikler cMR'de görülmeden önce tümör infiltrasyonunu yansıtır. MRS, tümöre derecelendirmede kullanışlı kolinler (Cho), N-asetilaspartat (NAA) ve lipid / laktatmetabolitleri hakkında bilgi sağlar.

Nöropatoloji hala gliom tanısında altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, tümör heterojenitesi ve yetersiz temsili örneklerle bağlı sınırlamaları kabul edilmektedir.

Bu çalışmanın amacı glial tümörlerin yeni DSÖ glial tümör sınıflamasına göre immünojenetik özellikleri araştırmak ve bu sonuçların preop aMRI bulguları karşılaştırarak glial tümörlerde doğru tanı ve tedavi stratejisi geliştirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Sinir Sisteminin Embriyolojisi

Sinir sistemi intrauterin hayatın 3. haftasında orta dorsal bölgede, primitif çukurun önünde bulunan ektodermal kökenli nöral plak olarak belirir (1, 2). Nöral plağın kenarlarının yukarıya doğru kabarması ile nöral katlantılar ortaya çıkar, bu katlantıların orta çizgiye doğru yönelerek servikal bölgede birleşmeleri ve bu birleşimin sefalik ve kaudale doğru ilerlemesi sonucunda iki ucu açık bir tüp şeklinde olan nöral tüp meydana gelir. Nöral tüp açık olan kranial ucu embriyonik yaşamın 25. gününde, kaudal ucu ise 27. gününde kapanır (1). Bu katlanma ve kapanma sürecindeki hatalar nöral tüp defektlerini meydana getirir. Nöral tüpün kranial ucu beyni meydana getirir, beynin üç temel bölümü ön beyin (Porzensefalon), orta beyin (Mezensefalon) ve arka beyindir (Rombensefalon). Serebral hemiferler ve diensefalon ön beyinden köken alırken pons, serebellum ve medulla oblongata arka beyinden köken alır. Embriyonik mezensefalon ise erişkin mezensefalonu oluşturur. Geriye kalan nöral tüp kesimleri medulla spinalisi meydana getirir. Nöral tüpün lümeni serebral ventriküller ve medulla spinalisin santral kanalına dönüşür (3). Nöral tüp duvarını oluşturan nöroepitelyal hücreler primitif sinir hücrelerini oluşturur. Bu primitif hücrelerden glioblastlar protoplazmikastrositler ile fibriller astrositleri, nöroblastlar ise nöronları oluşturur. Ayrıca oligodendrogliaların da glioblastlardan oluştuğu düşünülmektedir. (2, 3)

2.2. Sinir Sisteminin Histolojisi

Nöral doku yapısal olarak 2 hücre tipinden oluşur, bu hücreler nöronlar ile nöroglial hücrelerdir (4). Nöronlar morfolojik olarak farklılık gösterebilen heterojen bir ailedir. Genel olarak perikaryon adını alan hücre gövdesi ile nöral iletilerin alınması ve iletilmesinden sorumlu olan akson ve dendritlerden oluşur. Temel fonksiyonları uyarıları almak, iletmek, nörotransmitterler ve diğer bilgisel molekülleri salgılamaktır.

Glial hücreler nöronların fonksiyon görebilecekleri ortamı oluşturan destek hücreleridir. Bu hücreler nöronları koruyan, destekleyen, santral sinir sisteminin immünolojik savunması ve nöronların nutrisyonunu sağlayan hücrelerdir. Bu grup içerisinde astrositler, oligodendrositler, Schwann hücreleri, ependimal hücreler ve mikroglialar bulunur. Oligodendrositler santral sinir sistemindeki, Schwann hücreleri ise periferik sinir sistemindeki myelin kılıf oluşumundan sorumludur. Ependimal hücreler ventriküller ile medulla spinalisin santral kanalının yüzeyini kaplar. Mikroglialar destek hücreleri arasında embriyolojik olarak farklı bir kökene sahip olup nöral tüpten değil kemik iliğindeki hematopoetik öncül hücrelerden köken alan, sinir sisteminde makrofajlara benzer görev yapan fagositik hücrelerdir.

Astrositler glial hücreler içerisinde sayısı en fazla olanlardır. Temel fonksiyonları sinir sisteminde yapısal desteğin sağlanması, onarım işlemleri,metabolik değişimler ve kan-beyin bariyerinin oluşumudur. Gri madde içerisinde yer alan protoplazmik astrositler ve beyaz madde içerisinde yer alan fibriller astrositler olarak iki tipe ayrılırlar.

2.3. Sinir Sistemi Anatomisi

Beyin, kranial kavitede posterior fossa içerisindeki beyin sapı ve serebellum ile beraber yer almaktadır ve 3 tabaka halindeki meninks tarafından kaplanmış durumdadır. Dura mater en dışta yer alan fibröz bir dokudur. Pia mater daha ince bir tabaka olup, beyin sulcuslarını saran en iç tabakadır. Bu iki zarın arasında ise pia mater ile bağlantılı araknoid mater bulunur. Pia mater ve araknoid mater leptomeninks olarak adlandırılır. Bu iki meninks arasında, içerisinde beyin omurilik sıvısını (BOS) bulunduran subaraknoid aralık mevcuttur. İntrakraniyal kavitede falks cerebri adı verilen dural katlantı beyni iki hemisfere ayırırken, tentorium adı verilen

sıkı dural katlantı ise supra ve infra tentorial kompartmanları birbirinden ayırmaktadır.

Santral sinir sisteminin (SSS) supratentoryal kısmı telensefalon ve orta hat yapılarını temsil eden diensefalondan oluşmaktadır. Diensefalon, talamus ve pineal bölgeden oluşmaktadır. Talamus sensoryel fonksiyonların iletiminden sorumludur. Lateralinde bulunan internal kapsül korteksten beyin sistemine spinal korda giden motor lifleri taşımaktadır.

Mezensefalon, klivusun üst parçasında tentoryal çentikte oturmaktadır ve mezensefalonun tektum parçası, kranial sinir çekirdeklerinin bir kısmını içermektedir (okulamotor, troklear, trigeminal). Pons, iki serebellar hemisfer arasında bilgi alışverişini sağlamaktadır ve mezensefalondan medulla oblangataya gelen ana uyarıları taşımaktadır. Serebellum pons bölgesinden gelişmektedir ve vermiş serebelli ve bilateral yarım kürelere ayrılmaktadır. Medulla oblangata ise pons, spinal kord ve serebellum arasındaki bağlantı yollarını oluşturmaktadır ve pek çok kranial sinir çekirdeğinin barındırmaktadır (5).

Frontal lob, parietal lobdan santral sulkus, temporal lobdan sylvian fissür ile ayrılırken, parietal ve oksipital loblar birbirinden calcarine sulkus ile ayrılmaktadır.

Serebrumda, primer motor ve duyu alanları santral sulkusun ön ve arkasında yer almaktadır. Pre ve post santral girus vücut ve yüzün motor ve duyu fonksiyonlarını kontrol etmektedir. Yüz lateralde, bacaklar medialde olacak şekilde organize olunmuştur ve bu oluşuma homunkulus adı verilmektedir.

Konuşma fonksiyonları primer olarak temporal ve frontal loblarda bulunan iki merkez tarafından kontrol edilmektedir. Brokanın motor konuşma sahası dominant frontal lobda sylvian fissürün hemen yukarısında yer almaktadır ve bu bölgenin hasarında motor afazi oluşmaktadır. Motor afazide konuşma tutuktur, okuduğunu anlama, kelime bulma ve tekrarlama bozulmuştur. Wernicke afazisi (sensoryel afazi) dominant temporal lobda sylvian fissürün posteriorunun hasarı sonucu oluşur, bu tür afazide ise konuşma akıcı fakat karmaşık ve anlaşılmazdır.

Temporal lobun medial kısmı (hipokampus ve forniks) yakın dönem hafıza ile ilişkilidir. Primer görme alanı ise oksipital lobun medial ve inferior yüzünde yer almaktadır.

Serebral hemisferler içerisinde bulunan lateral ventriküller, talamuslar ile hipotalamus arasında bulunan üçüncü ventrikül ve beyin sapı ile

serebellumunortasında bulunan dördüncü ventrikül, birlikte ventriküler sistemi oluştururlar.Lateral ventriküller foramen Monro ile üçüncü ventriküle, üçüncü ventrikül aquaduktus sylvius ile dördüncü ventriküle açılır. Dördüncü ventrikül posteriorda foramen Magendi, laterallerde ise foramen Luschka ile subaraknoid mesafeye açılır. Ayrıca dördüncü ventrikül kaudalde spinal kordun santral kanalı ile bağlantılıdır.(4, 6, 7)

2.4. Sinir Sistemi Tümörleri

2.4.1. Epidemiyoloji

Santral sinir sistemi tümörleri yeni tanı konulan tüm malignitelerin %2'sini, çocukluk çağı malignitelerinin ise %20'sini oluşturlar.(8)

Santral sinir sistemi tümörlerinin ilk 15 yaşta yaklaşık % 40-45'i erişkin yaş grubunda ise %50-60'ı astrositer kökenli tümörlerdir (9, 10). SSS tümörleri yaş dağılımı incelendiğinde çocukluk çağında pik yaptığı gözlenir. Yirmi yaşlarından 70 yaşına kadar giderek artan bir sıklık göstererek 70 yaşından sonra tekrar sıklığında azalma saptanır (10). Hemen tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlara göre hafif bir fazlalık saptanmaktadır. Histolojik tiplerine göre insidans incelemelerinde ise çocukluk çağı ile erişkinlerde belirgin farklılık gözlenmiştir.

Çocukluk çağında astrositom ve medulloblastomlar diğer tümörlerden daha sık saptanırken erişkin yaş grubunda ise glial tümörler ve meningiomlar belirgin olarak sık gözlenirler (11). İnsidans çalışmaları, yıllar içinde SSS tümörlerinin sıklığında hafif bir artış olduğunu göstermektedir. Bunun oluşumunda çevresel etkenlerin derecesinin ne olduğu tartışmalı olmakla beraber bilgisayarlı tomografi(BT) ve manyetik rezonans (MR) incelemelerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının tanıyı kolaylaştırması açısından bu durumu açıklayabileceği düşünülmüştür (9–11). SSS tümörleri yas, cins ve zaman içinde insidans oranlarında değişkenlik göstermekle birlikte popülasyonlar arasında da farklılık göstermektedir. Genetik ve çevresel etkenlerin önemli rol oynadığını gösteren kanıtlardan biri teknolojik olarak gelişmiş bir ülke olan Japonya'da, Amerika Birlesik Devletlerinden yaklaşık 3 kat daha az primer beyin tümörü saptanmasıdır (12). Aynı zamanda tüm Asya'da da SSS tümör sıklığı azdır. Beyaz ırkda SSS tümörü sıklığı siyah ırka göre belirgin olarak daha fazladır. Ailevi tümör sendromlarında belli herediter ve konjenital hastalıklar artmış bir SSS tümörü sıklığı ile birliktelik gösterir (Nörofibromatoz, Ataksiya Teleanjiektezi, Turcot sendromu gibi). Yine genetik

çalısmalarda kromozom 9 ve 10'da kayıplar gliomlarda saptanabilir. Literatürde çok sayıda çevresel ajanlarla SSS tümörleri sıklığı arasında ilişki kuran yayınlar mevcuttur. Çevresel faktörler içinde en iyi ortaya konulan faktör radyasyondur. İn utero dönemde, çocukluk çağında ya da erişkin çağda radyasyonla tedavi veya tanısıl amaç ile maruz kalma, artmış SSS tümörleri sıklığı ile birlikte (13).

2.4.2. Klinik bulgular

Beyin tümörlerinde klinik bulgular tümörün yer kaplayıcı etkisi ve BOS dolaşımını sekteye uğratması sonucunda artan kafa içi basınca bağlı genel belirtiler ve tümörün lokalizasyonuna göre ortaya çıkan fokal belirtiler olarak iki grupta ele alınır (14).

Kafa içi basınç artışı erken klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. En sık karşılaşılan bulgular baş ağrısı, bulantı-kusma, papilödem ve letarjidir (14, 15).

Baş ağrısı meninkslerde ağrıya duyarlı sinir uçlarının lokal gerilimi ve iritasyonu sonucu olabileceği gibi artan kafa içi basınca bağlı da olabilir. Sıklıkla bölgeseldir ve tümör yerleşimi hakkında ipucu verebilir. İntrakranial basıncın artmaya devam etmesi ile görme kaybı ortaya çıkabilir. Artışın en korkulan komplikasyonu hastanın yaşamını tehdit edebilecek olan herniasyonlardır. Ayrıca, bir diğer önemli semptom nöbetlerdir. Nöbetler tümörün kortekse yakınlığı ile de ilişkili olup farklı tümör tiplerinde farklı sıklıkta ortaya çıkarlar: oligodendrogliomlarda nöbet sıklığı %75-95 olarak bildirilirken glioblastomlarda bu oran %37'ye düşmektedir (14, 15). Genel olarak beyin tümörlü olguların %30'unda ilk belirti nöbetdir. Fokal belirtiler arasında frontal lob tümörlerinde kişilik ve duygudurum bozuklukları, anozmi, nöbetler, Broca afazisi; temporal tümörlerde Wernicke afazisi, kompleks parsiyel nöbetler, bellek bozuklukları; parietal tümörlerde duyu bozuklukları, vücut şeması bozuklukları, Gerstman sendromu, oksipital tümörlerde görme alanı defektleri sık karşılaşılan fokal semptomlardır. Posterior fossa tümörlerinde erken kafaiçi basınç artış bulguları, serebellar ve kranial sinir tutulumuna bağlı bulgular ile uzun traktus bulguları görülebilir (14, 16, 17). Serebellopontin köşe tümörleri fasial güçsüzlük, işitme kaybı ve sıklıkla unilateral serebellar bulgular şeklinde ortaya çıkabilirken sellar tümörlerde amenore, galaktore, akromegali gibi endokrin patolojiler ve hormonal değişiklikler sık rastlanan semptomlardır.

2.4.3. Beyin Tümörlerinin Sınıflandırılması

SSS tümörlerinin sınıflaması daha önce neredeyse tamamen patolojiye dayanmakta isede son DSÖ 2016 güncellemesi sonrası tümörlerin genetik özellikleri ve patolojik özellikleri kullanılarak yapılmıştır.(18) Glial tümörler sınıflandırılırken immünogenetik özellikler, tümörün köken aldığı hücre tipi, çoğunlukta olan neoplastik hücre tipi, farklılaşma derecesi ve tümörün lokalizasyonu kullanılır. İlk histopatolojik sınıflamayı 1926 yılında Bailey ve Cushing yapmıştır (14). Dünya Sağlık Örgütü'nün ilk defa 1979 yılında yayınladığı sınıflama yaygın kabul görmüş ve rutin olarak kullanılan sınıflama haline gelmiştir. Bu sınıflama 1993, 2000 , 2007 ve son olarak 2016 yıllarında güncellenmiştir.(tablo 1)

DSÖ 2016 sınıflamasında genotip en az fenotip kadar öneme sahiptir. Örneğin Oligodentrogliom, IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonlu tanımı yapıldığında; IDH1 veya IDH2 mutasyonu ve 1p ve 19q kromozomal kollarında kodelesyon bulunan, diffuz infiltratif, yavaş büyüyen gliom anlamına gelmektedir.

Tablo 2.1: DSÖ 2016 tablosu

<i>Diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler</i> Diffüz astrositom Diffüz astrositom IDH mutant Gemistositik astrositom IDH mutant Diffüz astrositom IDH wild tip Diffüz astrositom NOS Anaplastik astrositom Anaplastik astrositom IDH mutant Anaplastik astrositom IDH wild tip Anaplastik astrositom NOS Glioblastoma Glioblastoma IDH mutant Dev hücreli glioblastoma Gliosarkom Epiteloid glioblastoma Glioblastoma IDH wild tip Glioblastoma NOS Diffüz midline gliom Oligodendrogliom Oligodendrogliom IDH mutant ve 1p19q kodelesyon Oligodendrogliom NOS Anaplastik oligodendrogliom Anaplastik oligodendrogliom IDH mutant ve 1p19q kodelesyon Anaplastik oligodendrogliom NOS Oligoastrositik tümörler Oligoastrositom NOS Anaplastik Oligoastrositoma NOS <i>Diğer astrositik tümörler</i> Pilosittik astrositom Pilomiksoid astrositoma Subependimal giant cell astrositom Pleomorfik ksantroastrositom Anaplastik pleomorfik ksantroastrositom <i>Ependimal tümörler</i> Subependimom Miksopapiller ependimom Ependimom Ependimom RELA fusyon-pozitif Anaplastik ependimom <i>Diğer gliomlar</i> Üçüncü ventrikülün kordoid gliomu Anjiosentrik gliomlar Astroblastoma <i>Koroid pleksus tümörleri</i> Koroid pleksus papillomları Atipik koroid plaksus papillomu Koroid pleksus karsinomları	<i>Nöronal veya miks nöronal glial tümörler</i> Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör Gangliositoma Gangliogliom Anaplastik gangliogliom Displastik serebellar gangliositom Desmoplastik infantile astrositom ve gangliogliom Papiller glionöronal tümör Roset formu glionöronal tümörler Diffüz leptomeingoal glionöronal tümör Santral nörositoma Ekstraventriküler nörositom Serebellar liponörositom Paragangliom <i>Pineal bölge tümörleri</i> Pineositom Pineal parankimal tümör Pineoblastom Pineal bölgenin papiller tümörü <i>Embriyonal tümörler</i> <i>Medullablastom, genetik tanımlı</i> Medullablastom, WNT aktif Medullablastom, SHH aktif ve p53 mutant Medullablastom, SHH aktif ve p53 wild Medullablastom, nonWNT, non SHH Medullablastom grup 3 Medulloblastom grup 4 <i>Medullablastom, histolojik tanımlı</i> Medullablastom, klasik Medullablastom, desmoplastik nodular Medullablastom, ekstensif nodularity Medullablastom, large cell, anaplastik <i>Medullablastom, NOS</i> <i>Embriyonel tümör çok katmanlı roset form, C19MC altered</i> <i>Embriyonel tümör çok katmanlı roset form, NOS</i> <i>Medulloepitelyoma</i> <i>CNS nöroblastoma</i> <i>CNS ganglionöroblastoma</i> <i>CNS embriyonel tümör, NOS</i> <i>Atipik teratoid, rabdoid tümör</i>
---	--

Kranial ve parasipinal sinir tümörleri Schwannoma Melanotik schwannom Nörofibrom Perinörinom Hibrid sinir kılıf tümörü Malign periferik sinir kılıf tümörü Meningioma Menengioma Meningotelyal menengioma Fibröz menengioma Transizyonel menengioma Psammomatöz menengioma Anjiyomatöz menengioma Mikrositik menengioma Sekretuar menengioma Lenfoplasmatik yüzüklü, menengioma Metaplastik menengioma Kordoid menengioma Clear cell menengioma Atipik menengioma Papiller menengioma Rabdoid menengioma Anaplastik menengioma Mezenşimal, nonmeningotelyal tümörler Melenositik tümörler Meningeal melanositosis Menineal melanositoma Meningeal melanoma Meningeal melanomatosis	Lenfomalar Santral sinir sisteminin diffüz büyük B hücreli lenfoması İmmün yetmezlikle ilişkili lenfomalar İntravasküler büyük B hücreli lenfoma SSS' nin düşük gradeli B hücreli lenfoması SSS'nin Thücreli lenfoması Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK pozitif Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif Duranın MALT lenfoması Histiyositik tümörler Langerhans hücreli histiyositoz Erdheim-Chester hastalığı Rosai-Dorfman hastalığı Juvenil ksantogranüloma Histiyositik sarkoma GERM hücreli tümörleri Germinom Embriyonel karsinom Yolk sac tümör Choriokarsinoma Teratom Teratom, malign transformasyon Miks germ hücreli tümör Sellar bölge tümörleri Kraniofaringioma Granüler hücreli sellar bölge tümörü Pituositoma Spindle hücreli onkositoma Metastatik tümörler
---	---

DSÖ gradeleme sisteminde merkezi sinir sistemi tümörleri primer ve metastatik olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Primer tümörler arasında nöroepitelyal tümörler, kranial ve parasipinal sinir tümörleri, meninks tümörleri, sellar bölge tümörleri, germ hücre tümörleri, hematopoietik sistem tümörleri bulunmaktadır (20). Bu gruplar içinde en sık karşılaşılan grup nöroepitelyal tümörler olup, bu grubu astrositik, oligodendrogial, oligoastrositik, ependimal tümörler, koroid pleksus tümörleri, nöronal, mikst nöronal-gial, pineal ve embriyonel tümörler teşkil etmektedir.

2.4.4. Beyin tümörlerinin gradelendirilmesi

Bir tümörün grade'i malignite derecesini yansıtır ve tümörün biyolojik davranışlarını tahmin etmek için kullanılır (19, 20). Klinik pratikte tümör grade'i uygun tedavi seçimi, özellikle adjuvan radyoterapi ve

kemoterapi protokollerinin belirlenmesinde oldukça önemlidir. SSS tümörlerinin gradelendirilmesi histopatolojik değerlendirme ile yapılmaktadır, ancak DSÖ sınıflamasında bu gradeleme katı bir histolojik gradelendirilme sistemi olmaktan ziyade çok çeşitli neoplazileri içeren bir malignite skalası şeklindedir. Grade'i etkileyen parametreler sellülarite, nükleer atipi, mitotik indeks, tümörde kontrolsüz büyüme lehine bulguların, nekroz veya infiltrasyonun varlığı, immünojenetik sonuçlar ile tümör vaskülaritesidir (19, 20). DSÖ sınıflamasında SSS tümörleri gradelerinin özellikleri kısaca şu şekildedir:

Grade I:

- Düşük proliferasyon gösteren hücreler
- Mikroskopik görünümün normale yakın olması
- Düşük malignite, genellikle uzun sağkalım
- Sadece cerrahi rezeksiyon ile kür sağlanması mümkündür

Grade II:

- Görece yavaş büyüyen hücreler
- Komşu dokuların invazyonu mevcuttur.
- Düşük proliferasyon.
- Yüksek evreye progresyon olabilir

Grade III:

- Histolojik malignite bulguları
- Aktif anormal hücre yapımı
- Komşu dokuların invazyonu
- Nükleer atipi

Grade IV:

- Mitotik olarak aktif
- İleri derecede anormal mikroskopik bulgular
- Neovaskülarizasyon, nekroz
- Sıklıkla fatal

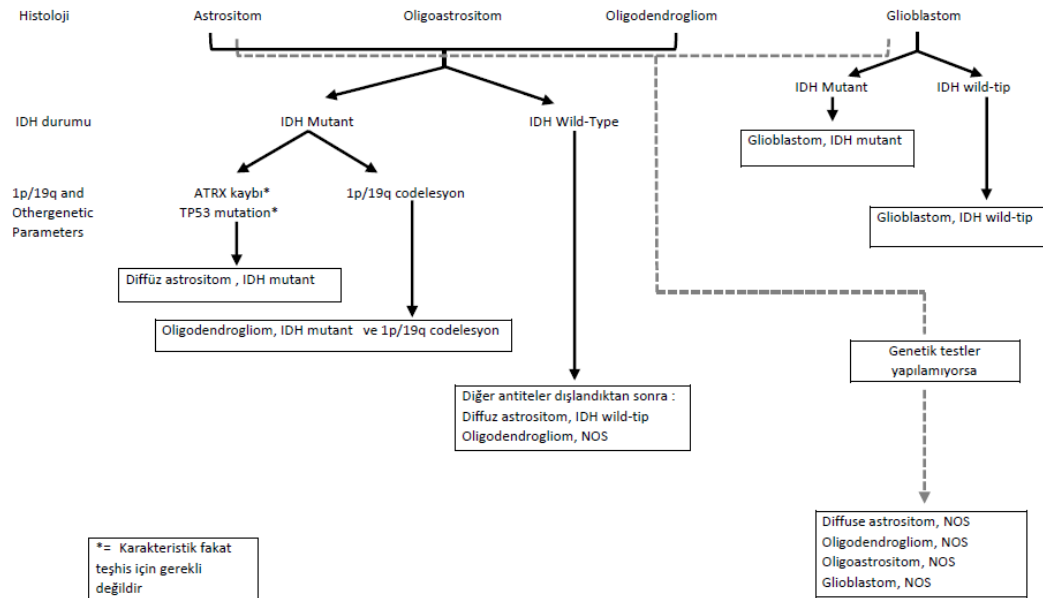
Tablo 2.2: DSÖ 2016 glial tümör sınıflamasında gradelendirme

Diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler		Nöronal veya miks nöronal glial tümörler	
Diffüz astrositom IDH mutant	II	Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör	I
Anaplastik astrositom IDH mutant	III	Gangliositoma	I
		Gangliogliom	I
Glioblastoma		Anaplastik gangliogliom	III
Glioblastoma IDH mutant	IV	Displastik serebellar gangliositom	I
Glioblastoma IDH wild tip	IV	Desmoplastik infantile astrositom ve gangliogliom	I
Diffüz midline gliom	IV	Papiller glionöronal tümör	I
Oligodendrogliom IDH mutant ve 1p19q kodelesyonII		Roset formu glionöronal tümörler	I
		Santralnörositom	II
		Ekstraventrikülernörositom	II
		Serebellarliponörositom	II
Anaplastik oligodendrogliom IDH mutant ve 1p19q kodelesyon	III	Pineal bölge tümörleri	
Diğer astrositik tümörler		Pineositom	I
Pilosittik astrositom	I	Pineal parankimal tümör	II veya III
Subependimal giant cell astrositom	I	Pineoblastom	IV
Pleomorfik ksantroastrositom	II	Pineal bölgenin papiller tümörü	II veya III
Anaplastik pleomorfik ksantroastrositom	III	Embriyonal tümörler	
Ependimal tümörler		Medullablastom	IV
Subependimom	I	Embriyonel tümör çok katmanlı roset form, C19MC altered	IV
Miksopapiller ependimom	I	Medulloepitelyoma	IV
Ependimom	II	SSS embriyonel tümör, NOS	IV
Ependimom RELA fusyon-pozitif	II veya III	Atipik teratoid, rabdoid tümör	IV
Anaplastik ependimom	III	Kranial ve parasipinal sinir tümörleri	
Diğer gliomlar		Schwannoma	I
Üçüncü ventrikülün kordoid gliomı	II	Nörofibrom	I
Anjiyosentrik gliomlar	I	Perinörinom	I
Koroid pleksus tümörleri		Malign periferik sinir kılıf tümörü	II, III veya IV
Koroid pleksus papillomları	I	Meningioma	
Atipik koroid plaksus papillomu	II	Meningioma	I
Koroid pleksus karsinomları	III	Atipik menengioma	II
		Anaplastik menengioma	III
		Sellar bölge tümörleri	
		Kraniofaringioma	I
		Granüler hücreli sellar bölge tümörü	I
		Pituositoma	I
		Spindle hücreli onkositoma	I

2.4.5. Diffüz gliomlar

DSÖ 2016 sınıflamasında hem fenotipe hem de genotipe dayalı bir sınıflamaya kayma, diffüz gliomların sınıflandırılmasında kendisini çeşitli şekillerde ifade eder (Şekil2.1). En önemlisi, DSÖ 2007 tüm astrositik tümörler tek grupta gruplanmış olsa da, DSÖ 2016' da tüm diffüze infiltrasyon gösteren gliomlar, yalnızca büyüme modelleri ve davranışları üzerine değil, aynı zamanda IDH1 ve IDH2 genlerinde paylaşılan genetik mutasyonlarına da dayanarak gruplandırılmıştır. Patogenetik bir bakış açısıyla, bu, hem fenotipe hem de genotipe dayanan dinamik

bir sınıflandırma sağlar; prognostik bir bakış açısından, benzer prognostik belirteçleri paylaşan tümörleri gruplar ve hasta yönetimi bakış açısından, biyolojik ve genetik açıdan benzer yapılar için terapilerin (geleneksel veya hedefli) kullanımına yönlendirir. Bu yeni sınıflamada dağınık gliomlar arasında DSÖ grade II ve grade III astrositik tümörler, grade II ve III oligodendrogliomlar, grade IV glioblastomlar ve çocukluk çağı diffüz gliomları yer almaktadır. Bu yaklaşım, daha sınırlandırılmış büyüme paternine, IDH gen ailesi değişikliklerine sahip olmamasına ve sıklıkla diffüz gliomlardan farklı olan BRAF değişiklikleri (pilositik astrositom, pleomorfik ksantastrositom) veya TSC1 / TSC2 mutasyonları (subependimal dev hücre astrositoması) olan astrositomları içermez. Başka bir deyişle, diffüz astrositom ve oligodendrogliomlar şimdi diffüz astrositom ve pilositik astrositomdan nosolojik olarak daha fazla benzer; tümörlerin soyağaçları yeniden çizildi. (18)



Şekil 2.1: Histolojik ve genetik özelliklere dayalı dağılmış gliomların sınıflandırılması için basitleştirilmiş bir algoritma (ayrıntılar için metin ve 2016 DSÖ'ye bakınız). Bu diyagramın bir uyarısı, "entegre" bir teşhis konusundaki moleküler imza tümörün histolojik özelliklerinden daha ağır basması nedeniyle teşhis "akışının" her zaman histolojiden genetik özelliklere kadar her zaman ilerlemesine neden olmamasıdır. Anaplastik diffüz gliomlar için benzer bir algoritma izlenebilir; * Tanı için karakteristik ama gerekli değildir.

2.4.6. Diffüz astrositom ve anaplastik astrositom

DSÖ grade II diffüz astrositomlar ve DSÖ grade III anaplastik astrositomlar artık her biri IDH-mutant, IDH-wild tip ve NOS kategorilerine ayrılmıştır. Grade II ve III tümörler için, IDH testi mevcutsa, büyük çoğunluk, IDH mutant kategorisine girer. Mutant R132H IDH1 proteini için immünohistokimyasal ve IDH1 kodonu 132 ve IDH2 kodon 172 gen mutasyonları için dizilim hem negatif hem de IDH1 kodon

132 ve IDH2 kodon 172 gen mutasyonlarının tek başına dizilim negatif ise lezyon IDHwild tipi olarak teşhis edilebilir. Bununla birlikte, diffüz astrositom, IDH-wildtipinin nadir bir tanısı olduğu ve böyle vakaların gangliogliomlar gibi düşük dereceli lezyonların yanlış tanılarından kaçınmak için dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini bilmek önemlidir; ayrıca, anaplastik astrositom, IDH-wild tipi, nadirdir ve bu tip tümörlerin çoğunda, IDH wild tip glioblastomanın karakteristik genetik bulguları bulunur (21,22). Son olarak, diffüz astrositom veya anaplastik astrositomda, IDH testi mevcut değilse veya tam olarak gerçekleştirilemiyorsa (örn., Mevcut sekanslama olmadan negatif immünohistokimyasal), bulgu diffüz astrositom, NOS veya anaplastik astrositom, NOS olarak adlandırılır.

Tarihsel olarak, DSÖ grade II diffüz astrositomlar ile DSÖ grade III anaplastik astrositomlar arasındaki prognostik farklılıklar oldukça önemli idi (23). Bununla birlikte, bazı yeni çalışmalar, IDH-mutant DSÖ grade II diffüz astrositomlar ile IDH-mutant DSÖ grade III anaplastik astrositomlar arasındaki prognostik farklılıkların belirgin olmadığını ileri sürmektedir (24,25). Bununla birlikte, bu, tüm çalışmalarda belirtilmemiştir (26). Şu anda DSÖgradelelendirmesi, hem IDH mutant hem de IDH-wild tip astrositomları için önerilir, IDH mutant olguların prognozu daha iyi görünmektedir.

Gliomatozis cerebri, 2016 DSÖ sınıflamasından ayrı bir varlık olarak silinmiş, daha ziyade IDH-mutant astrositik ve oligodendrogliyal tümörlerin yanı sıra IDH-wild tip glioblastomlar da dahil olmak üzere birçok gliomda bulunan bir büyüme paterni olarak düşünülmüştür (27,28). Bu nedenle, üç veya daha fazla serebral lob, yaygın bilateral büyüme ve infratentorial yapılara düzenli yayılım içeren geniş beyin infiltrasyonu, çeşitli diffüz gliom alt tiplerinin tartışılması sırasında yayılmanın özel bir örneği olarak belirtilmektedir. Bu tümörlerde olağandışı yaygın infiltrasyonun biyolojik temelini açıklığa kavuşturmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4.7. Glioblastomlar

Glioblastomlar, klinik olarak tanımlanmış primer veya de novo glioblastoma en sık eşleşen ve 55 yaşın üstündeki hastalarda predominate olan, (1)glioblastoma ,ilki IDH-wild tip (vakaların yaklaşık% 90'ı) içine 2016 SSS DSÖ'ye bölünmüştür (29); (2) glioblastom, daha önce düşük gradeli diffüz gliom öyküsü bulunan ve daha

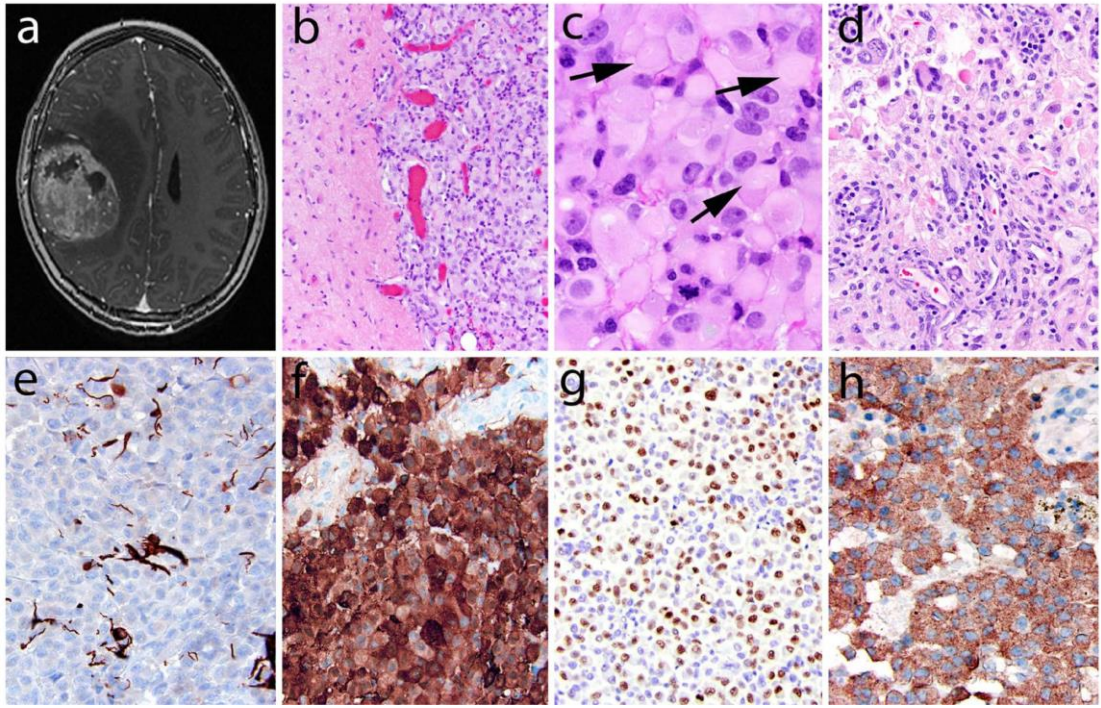
genç hastalarda tercihen ortaya çıkan sekonder glioblastomaya tekabül eden IDH mutanlığı (vakaların yaklaşık% 10'u) (29) (Tablo 2.3); ve (3) Glioblastom, NOS, tam IDH değerlendirmesinin yapılamadığı bu tümörler için ayrılmış bir tanı olarak üçe ayrılır.

Tablo2.3: IDH wild tip-mutant tip ayrımı

	IDH wild tip glioblastom	IDH mutant glioblastom
Sinonim	Primer glioblastom, IDH wild tip	Sekonder glioblastom, IDH mutant
Prekürsör lezyon	Tanımlanamaz, de novo gelişiyor	Diffüz astrositom, Anaplastik astrositom
Glioblastomlar arasındaki oranı	≈%90	≈%10
Ortalama tanı yaşı	≈62	≈44
Erkek/ kadın oranı	1,42:1	1,05:1
Klinik hikaye süresi	4 ay	15 ay
Ortalama yaşam süresi <i>Cerrahi + radyoterapi</i>	9,9 ay	24 ay
<i>Cerrahi + radyoterapi + kemoterapi</i>	15 ay	31 ay
Lokasyon	supratentoriyal	tercihen frontal
Nekroz	yaygın	sınırlı
TERT promotor mutasyon	%72	%26
TP53 mutasyon	%27	%81
ATRX mutasyon	istisna	%71
EGFR amplifikasyonu	%35	istisna
PTEN mutasyonu	%24	istisna

Sınıflamaya yeni glioblastom varyantı eklenmiştir: epiteloid glioblastom. IDH-wild tip glioblastom şemsiyesi altında dev hücreli glioblastom ve gliosarkom mevcuttur. Epiteloid glioblastomlar bol eozinofilik sitoplazma, veziküler kromatin ve belirgin nükleoliler (çoğunlukla melanoma hücrelerine benzeyen) ve değişken rhabdoid hücreler bulunan büyük epiteloid hücreler içerir (Şekil 2). Çocuklar ve genç erişkinler için tipik olarak yüzeyel serebral veya diensefalik kitleler halinde görülen

ve çoğu zaman bir BRAF V600E mutasyonu olan (immünohistokimyasal olarak saptanabilen) bir önyargı vardır (30, 31, 32). Bir dizide, rhabdoid glioblastomlar INI1 ekspresyonunun kaybına dayanarak benzer şekilde ortaya çıkan epiteloïd karşılıklarıyla ayırt edilirler (33). IDH-wild tip epiteloïd glioblastomlar genellikle EGFR amplifikasyonu ve kromozom 10 kayıpları gibi konvansiyonel yetişkin IDHwild tipi glioblastomların diğ er moleküler özelliklerinden yoksundur. (Şekil 2.2)

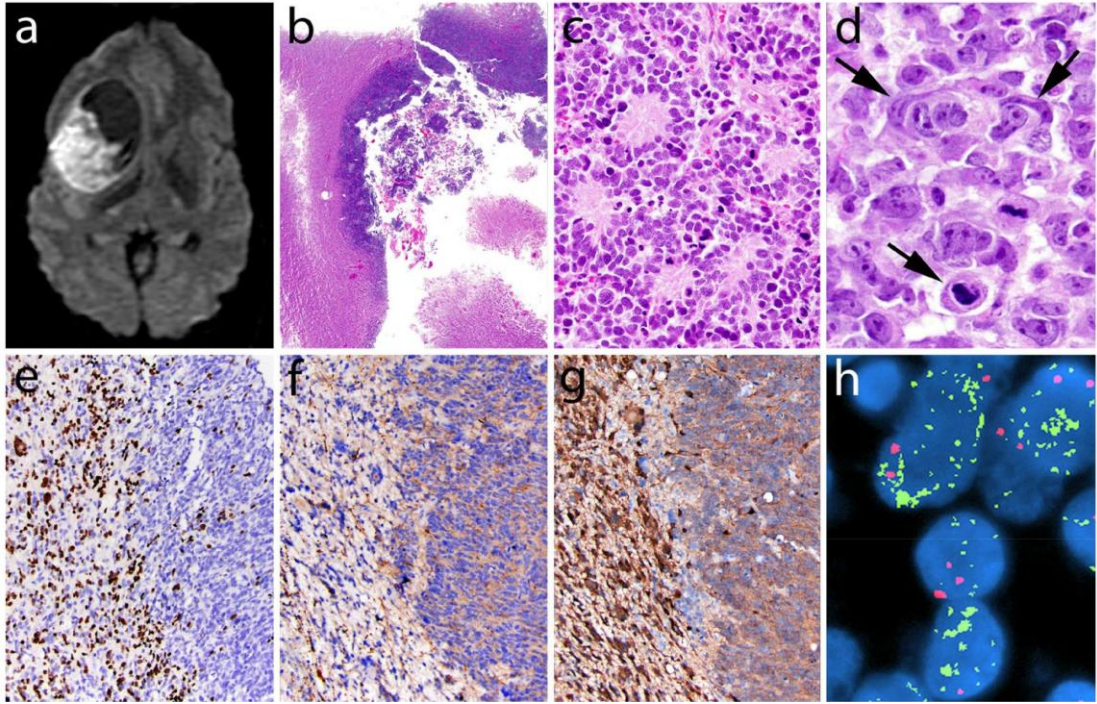


Şekil 2.2:Epitelyoid glioblastomalar (Ep-GBM). Sinirografik görüntüleme özellikleri spesifik olmasa da, birçok olgu kontrast sonrası T1 ağırlıklı MR görüntüsünde görüldüğü gibi (a) yüzeysel bir lokalizasyon ve keskin çizgi gösterir. Histolojik olarak, Ep-GBM de normal beyin ile ayrı bir sınır oluşturur, genellikle bir metastazı düşündürür (b). Bu mimiklik, bol miktarda eozinofilik sitoplazma, vezikül çekirdeği ve büyük melanom benzeri nükleolide sahip büyük epiteloïd hücreler içeren tümör sitolojisi ile komplike olur (c). Nadiren de olsa, tümör hücrelerinin bir alt kümesi ekstantrik çekirdekleri ve rhabdoid neoplazmalarla örtüşen paranükleer inklüzyonları gösterir (oklar). Bazı Ep-GBM'ler bitişik dokuda düşük dereceli bir prekürsörün özelliklerini göstermektedir; Bu örnekte, mitoz aktivitesinin olmamasına rağmen tuhaf dev hücreler de dahil olmak üzere pleomorfik ksantostositom, çok sayıda eozinofilik granüler vücut ve ksantum görünümlü vakuolize astrositler (d) de dahil olmak üzere fokal kanıt vardı. GFAP ifadesi genellikle sınırlıdır (e) ve tamamen eksik olabilir. Buna karşılık, S100 proteini güçlü şekilde eksprese edilir (f), oysa diğ er mela-noma belirteçleri tipik olarak negatiftir (gösterilmez). OLIG2 gibi diğ er glial belirteçler de pozitif (g) olabilir, ancak çoğu bu pro-te'in'den de yoksundur. EP-GBM'lerin yaklaşık yarısı bu örneğe göre BRAF V600E mutant proteinini ifade eder (h)

Primitif nöronal bileşeni olan glioblastom, glioblastomda bir model olarak eklenmiştir: daha önce literatürde PNET benzeri bileşeni olan glioblastom olarak adlandırılan bu model genellikle nöronal farklılaşmayı gösteren ilkel hücreleri içeren iyi sınırlanmış nodüllere sahip herhangi bir derecedeki diffüz astrositomdan (veya nadir durumlarda oligodendrogliom) oluşur. Homer Wright rozetleri, sinaptofizin pozitifliği ve GFAP ekspresyonu kaybı) ve bazen MYC veya MYCN amplifikasyonuna sahiptir (Şekil 3); Bu tümörler kraniospinal sıvı yayılımı

eğilimindedir (34). Klinik açıdan bakıldığında, bu modelin tanınması, tümör tohumlamasını ekarte etmek için kraniospinal eksenin değerlendirilmesine neden olabilir.

Küçük hücre glioblastomu / astrositom ve granüler hücre glioblastomu / astrositoması kalıp olarak kalır, bu hücrelerin çoğunlukla oligodendrogliom benzer ve genellikle EGFR amplifikasyonu sergileyen düzgün, aldaticı yumuşak küçük neoplastik hücreler ile karakterizedir. İkincisi makrofaj benzeri, lizozom açısından zengin tümör hücreleriyle granüller olarak bulunur. Her iki örnekte de, mikrovasküler proliferasyon veya nekroz yokluğunda bile, özellikle zayıf bir glioblastom benzeri prognoz vardır.



ŞEKİL 2.3: İlkel nöronal bileşenlere sahip glioblastomlar (GBM-PNC; b ve e-g solda astrositik bileşen ve sağdaki ilkel nöronal bileşen gösterir). Bu GBM-PNC'de, görüntüleme esas olarak ağız kenarlığı güçlendiren bir kütle de dahil olmak üzere konvansiyonel GBM'ye benzer; bununla birlikte, bu DWI MR görüntüsünde belirgin şekilde sınırlı difüzyon, daha hücresel ön elemeyi (a) vurgulamaktadır. Bu GBM-PNC'deki ilkel klon, aksi taktirde klasik diffüz astrositomda (b) oldukça hücresel bir nodül olarak görülebilir. Bu GBM-PNC'nin ilkel bölümünde iyi oluşturulmuş Homer Wright rozetleri görülür (c). Büyük hücre / anaplastik özellikler (medulloblastoma benzer şekilde) GBM-PNC'nin bir alt kümesinde görülür; Bu durumda (d) artmış hücre büyüklüğü, veziküler kromatin, makro-nukleoliz ve hücre-hücre sargısına (oklar) dikkat edin. Esas bileşen, tipik olarak, sinaptofizin pozitifliği (f; ayrıca Homer Wright rozetlerinin boyanmasına dikkat edilmelidir) gibi nöronal özelliklerin kazanılması ile birlikte GFAP (gösterilmemektedir) ve OLIG2 (e) de dahil olmak üzere glial markör ekspresyonu kaybı görüntüler. Olguların bir alt kümesi, IDH1 R132H mutant protein ekspresyonunu (g) içeren ikincil glioblastom özelliklerini gösterir. FISH, bu GBM-PNC'nin primitif odakları ile sınırlı MYCN gen amplifikasyonunu ortaya çıkarmıştır (yeşil renkte kırmızı, MYCN sinyallerinde centromere 2 sinyalleri)

2.4.8. Oligodendrogliom

Oligodendrogliom ve anaplastik oligodendrogliom tanısı hem bir IDH gen ailesi mutasyonu hem de 1p ve 19q kodelesyonu gösterilmesini gerektirir. Mutant

R132H IDH1 immünohistokimyasının yokluğunda, IDH1 kodonu 132 ve IDH2 kodonu 172'nin dizilimi bakılması önerilir. Test yetenekleri yokluğunda veya kesin olmayan genetik sonuçların belirlenmesinde, histolojik olarak tipik bir oligodendrogliom, NOS teşhisi konmalıdır. Diyagnostik olmayan genetik sonuçlara sahip bir anaplastik oligodendrogliom ortamında, glioblastomun genetik özellikleri için dikkatle değerlendirme yapılabilir (35). Histolojik olarak oligodendrogliom benzeyen çocukluktaki tümörlerin genellikle IDH gen ailesi mutasyonu ve 1p / 19q kodelesyonugöstermediği de bilinmektedir; bu tür tümörler moleküler düzeyde daha iyi anlaşılncaya kadar oligodendrogliom, NOS kategorisine dahil edilmelidir. Bununla birlikte, pilositik astrositom, disembriyoplastik nöroepitelyal tümör ve berrak hücreli ependimom gibi histolojik mimikleri hariç tutmaya özen gösterilmelidir.

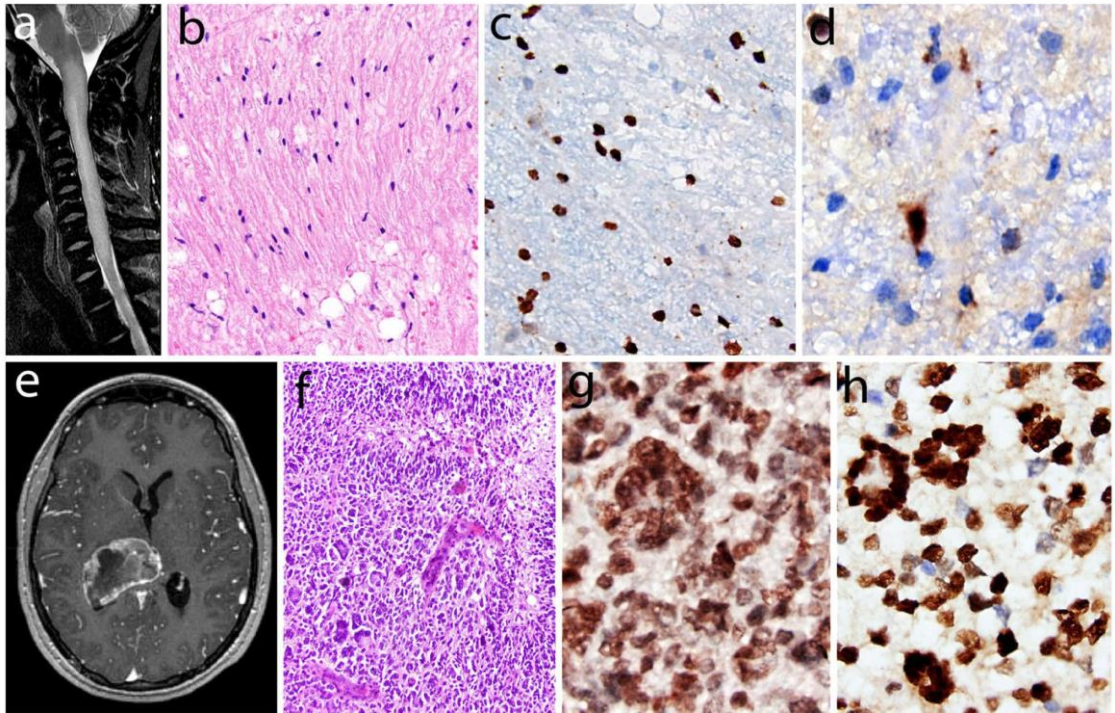
2.4.9. Oligoastrositom

DSÖ 2016 da oligoastrositom tanısı kesinlikle önerilmez. Hem histolojik özellikleri hem astrositik hem de oligodendroglial bileşen olduğu düşünülen tüm tümörler, genetik testi kullanarak astrositom veya oligodendrogliom olarak sınıflandırılabilir (36,37). Bu nedenle DSÖ grade II oligoastrositoma ve DSÖ grade III anaplastik oligoastrositomun teşhisi, NOS tanımlamaları ile tanımlanabilir ve bu da uygun tanı moleküler testlerinin yapılmadığı durumlarda olabilir. Literatürde, aynı tümörde spesifik olarak oligodendrogliom ve astrositom komponentleri fenotipik ve genotipik kanıtları olan nadir vakalar "gerçek" oligoastrositomlar bildirilmiştir (38, 39). Bu tür tümörlerin bir sonraki DSÖ sınıflandırmasının bir parçası olarak değerlendirilebileceğini onaylayan daha başka raporlar elde edilene kadar, bunlar oligoastrositom, NOS veya NOS anaplastik oligoastrositomun geçici birimleri içine dahil edilmelidir.

2.4.10. Pediatrik diffüz gliom

Geçmişte pediatrik diffüz gliomlar, benzer histolojik görünüşe sahip pediatrik ve erişkin gliomlar arasındaki davranış farklılıklarına rağmen, erişkin muadilleriyle gruplandırılmıştır. Pediatrik diffüz gliomlarda belirgin altta yatan genetik anormalliklerle ilgili bilgiler, bazı varlıkların histolojik açıdan benzer yetişkinlerden ayrılmasına izin vermeye başlamıştır (40, 41, 42). Birincisi çocuklarda (fakat bazen de yetişkinlerde) ortaya çıkan bir tümörün bir tanımı, histone H3 geni H3F3A'da

K27M mutasyonları veya daha az yaygın olarak ilgili HIST1H3B geninde diffüz büyüme paterni ve orta hat pozisyonu ile karakterizedir (örn. Talamus, beyin sapı ve omurilik) (Şekil 2.4) (43, 44). Bu yeni tanımlanmış glial tümör, diffüz orta hat gliomu, H3 K27M mutant olarak adlandırılır ve daha önce diffüz intrinsik pontin gliomu (DIPG) olarak adlandırılan tümörleri içerir. Bu fenotipik ve moleküler olarak tanımlanmış tümör kümesinin tanımlanması, bu mutasyonların etkilerine yönelik terapiler için bir mantığı ortaya koymaktadır.



ŞEKİL 2.4: Diffüz orta hat gliomları, H3 K27M mutanti. Bu tümörler çoğunlukla çocuklarda ve genç erişkinlerde beyin sapı (özellikle pons), omurilik (a-d) ve talamus (e-f) içerir. Morfolojik spektrum, bu iki örnekteki gibi geniş ölçüde değişir. Bu spinal lezyon, T2 ağırlıklı MR'de genişleme ve sinyal anomalileri olan, arttırılmayan intramedüller bir kitle olarak sunuldu (a). Sadece minimal hiperselülarite ve sitolojik atipi vardı (b), ancak tümör hücreleri H3 K27 mutant proteinini güçlü bir şekilde ifade ettiler (c) ve ATRX ekspresyonu kaybı gösterdiler (d). Aksine, talamik örnekte, kontrast sonrası T1 MR'de (e) bir jant arttırıcı kitle ve onun tolgoğrafisinde belirgin çok çekirdekli dev hücrelerle (f) klasik glioblastom özellikleri gösterilmiştir. H3 K27M-mutant protein ekspresyonuna (g) ek olarak, güçlü p53 boyaması (h)

2.4.11. Diğer astrositomlar

2016 SSS DSÖ'sine anaplastik pleomorfik ksantoastrositom, DSÖ grade III, pleomorfik tanımlayıcı başlık yerine farklı bir grup olarak eklenmiştir.

Geçmişte anaplastik özelliklere sahip ksantoastrositom, anaplastik olarak pleomorfik bir ksantoastrositomun gradelendirilmesi, 10 alan başına 5 veya daha fazla mitoz gerektirir; nekroz mevcut olabilir, ancak artmış mitotik aktivite yokluğunda nekrozun önemi açık değildir (45). Bu tür tümörleri olan hastalar DSÖ

grade II pleomorfik ksantoastrositomalara kıyasla daha kısa sağkalım sürelerine sahiptir.

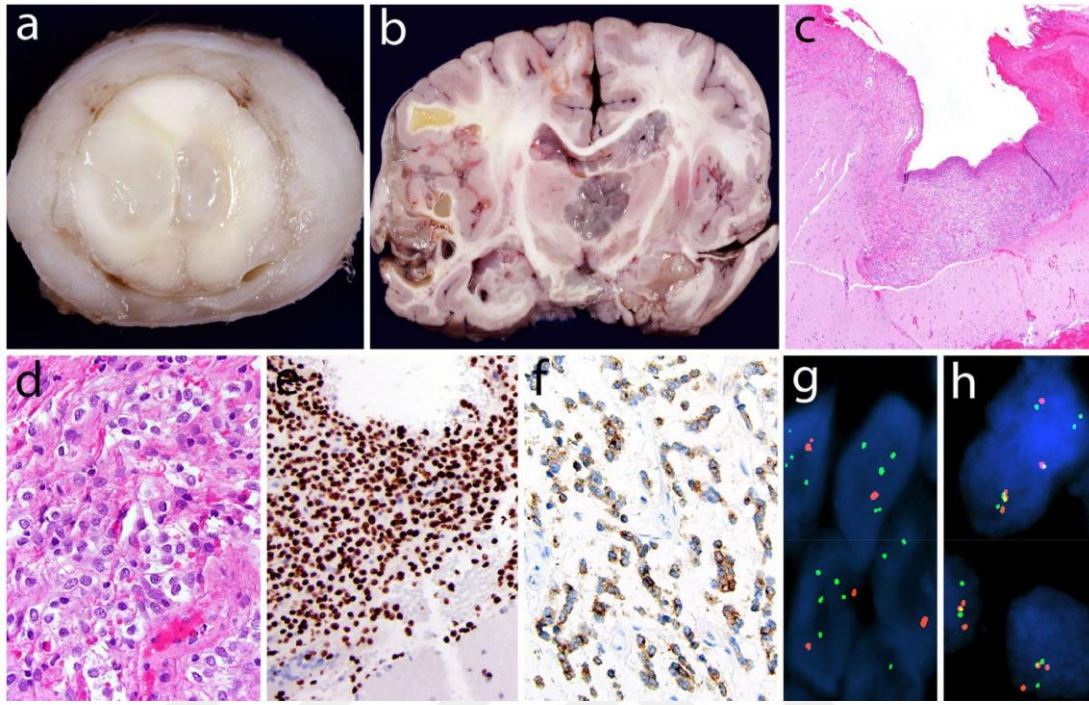
Pilomiksoid astrositomun da DSÖ 2016 da sınıflaması değiştirilmiştir. Daha önce DSÖ sınıf II olarak belirlenmiş olan son çalışmalarda, pilositik astrositolar arasında geniş histolojik ve genetik örtüşme göstermiş olmakla birlikte, bazılarının zamana göre olgunlaşması ve pilomiksoid varyantın daima klasik görünen suprasellar pilositik astrositomdandaha agresif bir seyir izlemesi belirgindir. Bu nedenlerden dolayı, pilomiksoid astrositomun DSÖ grade II'e otomatik olarak atanması gerektiği açık değildir ve yeni çalışmalara davranışlarını netleştirene kadar pilomiksoid astrositoların sınıflandırılması bekletilmiştir.

2.4.12. Nöronal and mix nöronal-gliyal tümörler

Yeni tanınmış grup diffüz leptomeningeal glionöronal tümör, literatürde çeşitli benzer terimlerle, belki de en yaygın olarak çocukluk çağı yaygın oligodendrogliyal leptomeningeal tümör olarak bilinen bir sınıftır(46). Bu tümörler, yaygın olarak omurilikte görülebilecek parenkimal bir bileşen (çoğunlukla çocuklarda ve adolesanlarda) bulunan veya olmayan diffüz leptomeningeal hastalık ile kendini gösterir ve genellikle OLIG2 ve S-100'e ek olarak sinaptofizin ekspresyonu ile histolojik olarak oligodendrogliomu anımsatan monomorfik berrak hücreli glial morfoloji gösterirler (Şekil 2.5) (46). Olguların bir alt kümesinde ek bir nöronal bileşen tespit edilebilir. Lezyonlar genellikle tek başına veya bazen 19q ile kombine edilen kromozom kolu 1p'nin silinmesinin yanı sıra BRAF füzyonlarını barındırır (47). Bununla birlikte, IDH mutasyonu yoktur. Bu tümörlerin nosolojik konumu günümüzde biraz belirsizdir; bazı patolojik ve genetik özellikler, pilositik astrositoma veya glionöronal tümörler ile bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Prognoz değişken olup, tümörler nispeten yavaş büyüme gösterirken sekonder hidrocefali nedeniyle önemli morbidite gösterirler.

Yeni tanımlanmış bir mimari görünüm, gangliyon hücresi tümörleri ile ilişkili olabilen multinodüler ve vakuolize kalıptır. Serebrumun multinodüler ve vakuolize tümörü olarak bildirilmiştir (48), bunlar düşük gradeli lezyonlardır ve bu doğada daha da hatalı olabilirler. Bunlar, gözle görülür bir vaküolasyona sahip çok sayıda tümör nodülünden oluşur ve bazı durumlarda gangliyon hücreleri de dahil olmak üzere tümör hücreleri glial veya nöronal farklılaşmayı gösterir. Bu lezyonların MSS

neoplazmaları arasındaki nazal yerini anlamak için daha fazla karakterize edilmesi gerekmektedir.



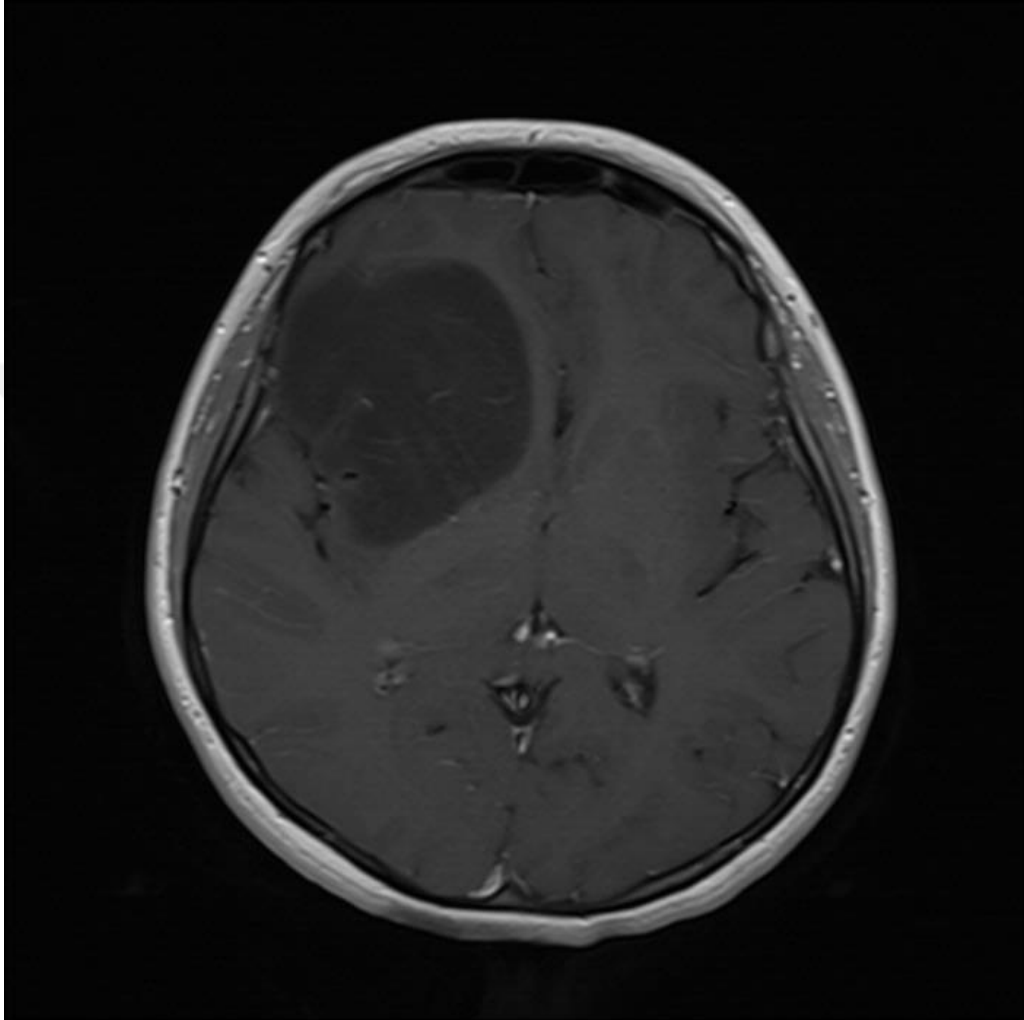
Şekil2.5: Yaygın leptomeningeal glionöral tümörler (DLGNT). Otopside bu DLGNT hastası perivasküler Virchow-Robin boşluklarında intra-ventriküler kiteller ve değişken kistik, mukoid intraparenkimal uzantıların yanı sıra geniş çapta genişleme ve spinal (a) ve serebral (b) subaraknoid boşluk fibrozisine sahipti (brüt fotoğraflar Dr. William McDonald, Minneapolis, MN, USA). DLGNT biyopsi örneği oligodendrogliomu benzeri sitolojik özellikleri olan leptomeningeal infiltrat (d) gösterdi (d). DLGNT hücreleri, değişken sinaptofizin immünreaktivitesi (f) ile birlikte OLIG2-pozitifdir (e). Floresans in situ hibridizasyon (FISH) ile tespit edilen yaygın genetik değişiklikler arasında, kromozom 1p silinmesi (g; yeşil 1q sinyalleri kadar kabaca yarısı kadar kırmızı 1p gösteren tümör hücreleri) ve BRAF füzyon / duplikasyon (h; artmış kırmızı BRAF ve yeşil KIAA1549 kopya sayıları, Sarı füzyon sinyallerine ek olarak)

2.5. Beyin Tümörlerinin Görüntülenmesi

Beyin tümörleri, tedavi yöntemlerinden en az yarar gören ve en az sağ kalım oranlarına sahip tümörlerden biridir (49). Tümörlerin preoperatif olarak karakterizasyonu ve gradelendirilmesi tedavi şeklini belirlemede, operasyon planında, biyopsi yapılacak tümör segmentinin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Beyin tümürlü olgularda sağkalımı etkileyen en önemli unsurlarda biri doğru tanı ve gradeleme ile uygun tedaviyi seçmektir, erken tanı ve doğru gradelemede görüntüleme giderek önem kazanmaktadır.(50)

Kontrast maddeli konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (cMRI)(Bak. şek 1) , serebral tümörlerin karakterizasyonu için kurulmuş ve yararlı bir araç olmasına rağmen, gliomların sınıflandırılması ve gradelendirilmesine duyarlılığı % 55-83 arasında değişmektedir (51, 52). HGG'de ödem, kontrastlanma

(CE) veya nekroz yokluğunda cMRI ile yanlışlıkla LGG olarak teşhis edilebilir. Aksine, CE, LGG'nin %40'a varan oranda bildirilmiştir (53). Ayrıca, cMRI, tümör derecesini tanımlamak için önemli özellikler olan kan hacmi, anjiyogenez, mikronekroz, sellülarite hakkında bilgi sağlamamaktadır (52).



Şekil 2.6: kontrastlı konvansiyonel mr

Difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI ve PWI) ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) gibi gelişmiş MRI (aMRI), cerrahi öncesi gliomların değerlendirilmesi ve izleminde yaygın olarak kullanılmaktadır (54). CE'nin aksine artmış perfüzyon genellikle kan-beyin-bariyer bütünlüğünden bağımsızdır ve tümör neoanjiyogenezisini tanımlar (55). DWI üzerinde görünür difüzyon katsayısı (ADC), hücreseliteye ters orantılıdır ve değişiklikler cMR'de görülmeden önce tümör infiltrasyonunu yansıtır(55). MRS, tümöre gradelendirmede kullanışlı kolinler (Cho), N-asetil aspartat (NAA) ve lipid / laktat metabolitleri hakkında bilgi sağlar (51).

2.5.1. MR perfüzyon görüntüleme

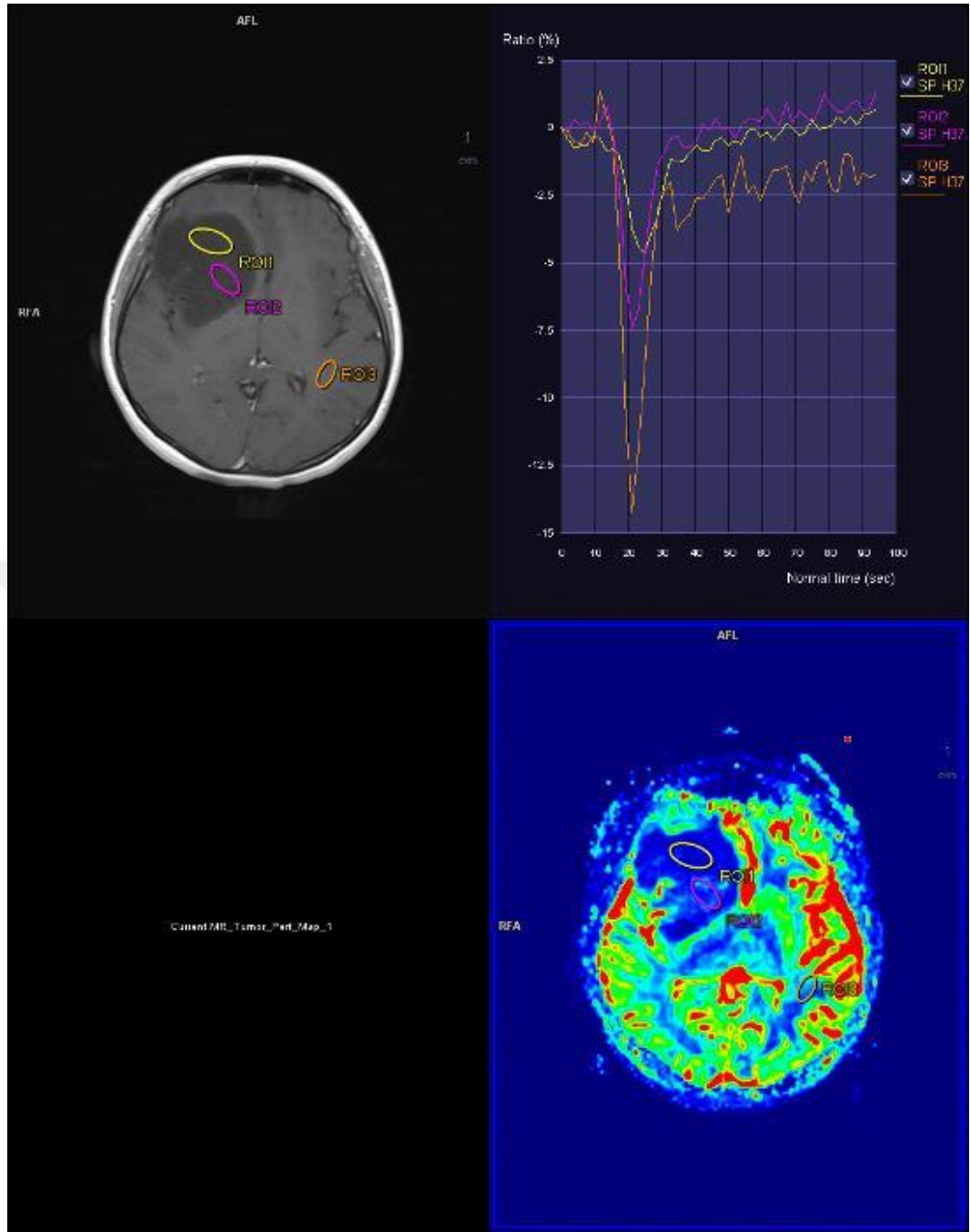
Perfüzyon, kapiller düzeyde kan ile doku arasındaki metabolit ve oksijen alışverişini ifade ederken, serebral perfüzyon 100 gr beyin dokusundan belirli zamanda geçen kanın miktarı olarak tanımlanır. Perfüzyon görüntüleme yöntemleri incelenen doku ya da organa ulaşan kanın hemodinamisini fonksiyonel olarak görüntüleyen yöntemlerdir. PWI tekniği (Bak şekil2.7) mikroskopik düzeydeki kan akımına duyarlıdır (57). Perfüzyon kanın dokudaki transportuyla ilişkili olduğundan beyine giden kanın takip edilmesi esasına dayanan vasküler takipçi metodları kullanılarak beyin dokusuna ait perfüzyon miktarı ölçülebilmektedir. Bu amaçla kullanılan 3 tip vasküler takipçi mevcuttur (58, 59, 60):

- 1- Yayılabilir Ajanlar
- 2- İntravasküler kompartmanda kalanlar
- 3- Mikrokürecikler

Yayılabilir ajanlar, vasküler ağ aracılığıyla dokuya girmekte ve venler aracılığı ile dokuyu terk etmektedir, SPECT, bazı pozitron emisyon tomografisi ve Xenon BT perfüzyon görüntülemede kullanılmaktadır. İntravasküler kompartmanda kalanlar, dokuya girmeyip inceleme boyunca intravasküler kompartmandadır, intravasküler alan enjeksiyonuna kinematik model de denmektedir, MR ve BT perfüzyon görüntülemede kullanılmakta olup, günümüzde intravasküler kompartmanda kalan gadolinyum kullanımı yaygındır (61). Mikrokürecikler belirli bir zamanda mikrovasküler ağı hapsolurlar.

Kanın beyin dokusuna ulaşması ve yayılmasının değerlendirilmesinin sağlamak için kanın işaretlenmesi iki ayrı yöntemle yapılmaktadır:

1. Ekzojen takipçi yöntemi
2. Endojen takipçi yöntemi.



Şekil 2,7: perfüzyon mr görüntüleme

2.5.1.1. Ekzojen takipçi yöntemi

1. Dinamik görüntüleme

- Dinamik susceptibilite kontrastlı perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (DSC-MRG)
- Dinamik kontrastlı perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (DCE-MRG)

Dinamik görüntüleme yönteminde gadolinyum (Gd) ile işaretlenmiş kanın dokuya girişi ve dokudan çıkışı analiz edilir (62). Gd'un metabolize edilememesi ve absorbe olmaması nedeniyle dokudan ilk geçişi sırasında yakalanması ve analiz edilmesi mümkün olmaktadır (60).

Kontrast maddenin kapiller düzeyde veya kan beyin bariyerinin bozulması sonucunda dokular arasında bulunması sonucunda kontrast madde kaynaklı sinyal değişiklikleri oluşmaktadır, bu sinyal değişikliklerinin ölçülmesi neticesinde kodlanmış renk haritaları oluşturulmakta kalitatif ve kantitatif değerlendirme yapılabilmektedir.

2.5.1.1.1. Dinamik susceptibilite kontrastlı perfüzyon ağırlıklı görüntüleme

Bolus verilen Gd'nin T2/T2* suseptibilite etkisinden faydalanarak kontrast maddenin dokuya ulaştığında dokuda meydana getirdiği sinyal azalmasında yola çıkarak perfüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturulur (63, 64). Manyetik suseptibilite etkisi paramanyetik kontrast maddelerin spinlerde dephasing oluşturmaları ve T2/T2* sekanslarda sinyal kaybı oluşturmalarıdır. Sinyal kaybı dokudaki kapillerin sayısına ve içerisindeki Gd miktarına bağlıdır. T2A SE sekanslarda kontrast maddeye duyarlılık daha azdır, anlamlı sinyal değişikliği için 2-4 kat daha fazla kontrast madde kullanmak gereklidir. Bu nedenle daha çok T2* etkilerinden faydalanılır (58). Gd'un beyin dokusundan geçerken oluşturduğu sinyal değişikliği yüksek konsantrasyonlarda oluşmakta ve vasküler yatağa ilk geçişte seyrelmesi nedeniyle ortadan kalkmaktadır bu nedenle sinyal değişikliği çok kısa sürede tekrarlayan görüntüler olarak ölçülmektedir (60, 65).

Dinamik suseptibilite kontrast perfüzyon görüntüleme tekniğinde İV paramanyetik kontrast ajan, otomatik enjektörle genelde 5 ml/sn hızla verilir. Perfüzyon parametrelerinin ölçülebilmesi için İV kontrast madde vermeden önce, 10-15 saniye sonra, ve kontrast sonrası ardışık kesitler (saniyede 10) alınır.

2.5.1.1.2. Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme:

Bu perfüzyon tekniğinde amaç, doku ya da lezyon içerisindeki endotelial permeabilitenin ölçülmesidir. DSC-MRG'den farklı olarak T1A görüntüler kullanılarak yapılır. KBB'nin bozulduğu patolojilerde Gd kapiller ağdan çıkarak doku ve interstisyum içine geçiş göstermekte, oluşturduğu güçlü dipol-dipol etkileşimle T1 relaksasyon süresinin kısalmasına ve T1A görüntülerde sinyalin yükselmesine neden olmaktadır. Bu etkiye relaksitivite olarak tanımlanır, Gd

relaksitivite etkilerinin "susceptibility" etkilerinden daha güçlü olması nedeniyle, T1A puls sekansları T2 ya da T2* görüntülere daha düşük doz Gd kullanılır. Gd dokuya geçtikten sonra daha uzun aralıklarla, her 15-20 sn'de bir tekrarlayan görüntüler alınması nedeniyle inceleme süresi daha uzundur (61, 50, 66).

2.5.1.2. Endojen takipçi yöntemi

Endojen takipçi yöntemi olarak Arteryel spin işaretleme (ASL), kullanılmaktadır. ASL'de egzojen bir kontrast ajana gerek yoktur ve noninvaziftir (67). Bu teknikte, Arteryel kan içinde akan su protonları inceleme alanına girmeden önce özel radyofrekans pulsarı ile manyetik olarak işaretlenmesi tekniği ile endojen kontrast kullanılmış olur.

Endojen takipçi metodu 2 teknikle yapılabilmektedir:

1. Sürekli işaretleme (Continuous labeling); RF pulsun proksimaldeki arterler içindeki suya devamlı olarak uygulanması esasına bağlıdır.
2. Aralıklı işaretleme (Pulsed or intermittent labeling); kısa bir RF uygulaması ile, belirli bir bekleme sonrası distalde incelenecek kesitin görüntülenmesi

Manyetik olarak işaretlenmiş kandaki su protonlarının neden olduğu sinyalkaydından alınan görüntüler ve işaretlenmemiş su protonları ile elde edilen görüntüler arasındaki sinyal değişikliklerinin ölçülmesi ile hemodinamik parametreler elde edilmektedir (66). ASL'de işaretlenen su DSC tekniğinden farklı olarak sadece intravasküler alanda kalmayarak beyin parankimine de difüzyon göstermektedir.

Endojen takipçi metodu software problemleri nedeniyle her MR cihazındamevcut olmaması, uzun çekim süreleri gerektirmesi nedeni ile rutin kullanımdadeğildir (75).

Perfüzyon görüntülemeye ölçülen hemodinamik parametreler:

Serebral kan hacmi (Cerebral blood volume=CBV): Belirli bir bölgedekikan volümünü ifade eder ve birimi ml/100 gr beyin dokusudur. CBV haritalarkonsantrasyon zaman eğrilerinin altında kalan alanın matematik integrasyonu ileelde edilir.

Serebral kan akımı (Cerebral blood flow=CBF): Belirli bir bölgedenbirim zamanda geçen kan miktarını ifade eder ve birimi ml/100 gr beyindokusu/dakikadır.

Ortalama geçiş zamanı (Mean transit time=MTT): Kontrast maddeninbelirli bir bölgeden ortalama geçiş zamanı olup birimi saniyedir. Beyin

parankimiboyunca akan kanın arterden girişı ile venden çıkışı arasında kat ettiği mesafe ile ilgili olup hem CBV hem de CBF ile ilişkilidir ($MTT = CBV/CBF$).

Pik zamanı (Time to peak= TTP): verilen kontrast maddenin beyindokusunun bir bölgesinde pik değeri ne ulaşması için geçen süre.

Bu parametreler kontrast miktarı, kontrastın verilış hızı, kan volümü ve kardiyak output gibi faktörlerden etkilendiği için görecelik anlamındaki “relative” kelimesinin “r” harfi ile ifade edilirler ($rCBV$, $rCBF$, $rMTT$).

Sonuç olarak ölçüm yapılan belirli bir bölgedeki kan akımının gerçek sayısal değerlerini tespit etmek mümkün değildir. Bu nedenle elde edilen sayısal değerleri, simetrik taraf ile karşılaştırarak değerlendirme yapılmalıdır. Ancak simetrik tarafta da patoloji olması durumunda kantitatif değerlendirmenin hatalı sonuç vereceği göz önünde bulundurularak kontrast maddenin verilış hızı ve miktarı sabit tutularak standardizasyon sağlanmaya çalışılır (58, 68)

2.5.1.3. Sekans

Ekoplanar Görüntüleme (EPI) yöntemi sayesinde manyetik alan gradientleri hızlıca çevrilebilmesi sayesinde Perfüzyon MR sinyallerinin toplanması kolaylaşır. Bu amaçla SE ya da GRE sekanslar kullanılmaktadır. SE sekanslar kapiller yatağa duyarlıdır, bu nedenle tümör anjiogenezinin değerlendirilmesinde daha duyarlıdır, ayrıca artefaktlara da daha az duyarlıdır, ancak tüm beyni taramak için daha fazla zaman gereklidir. GRE sekanslar orta ve geniş çaplı damarlara da duyarlıdır, GRE sekanslarda görüntüleme süresi daha kısa ayrıca kullanılan kontrast madde miktarıda daha azdır, ancak $T2^*$ duyarlılık etkisinin daha fazla olması nedeniyle artefaktlara daha duyarlıdır (60, 65, 69, 70), hem kapiller hem de büyük damarlara ait sinyal alabildiğinden özellikle venöz yapılardan sinyal alınması ile CBV değerleri normalden fazla ölçülebilmektedir (67).

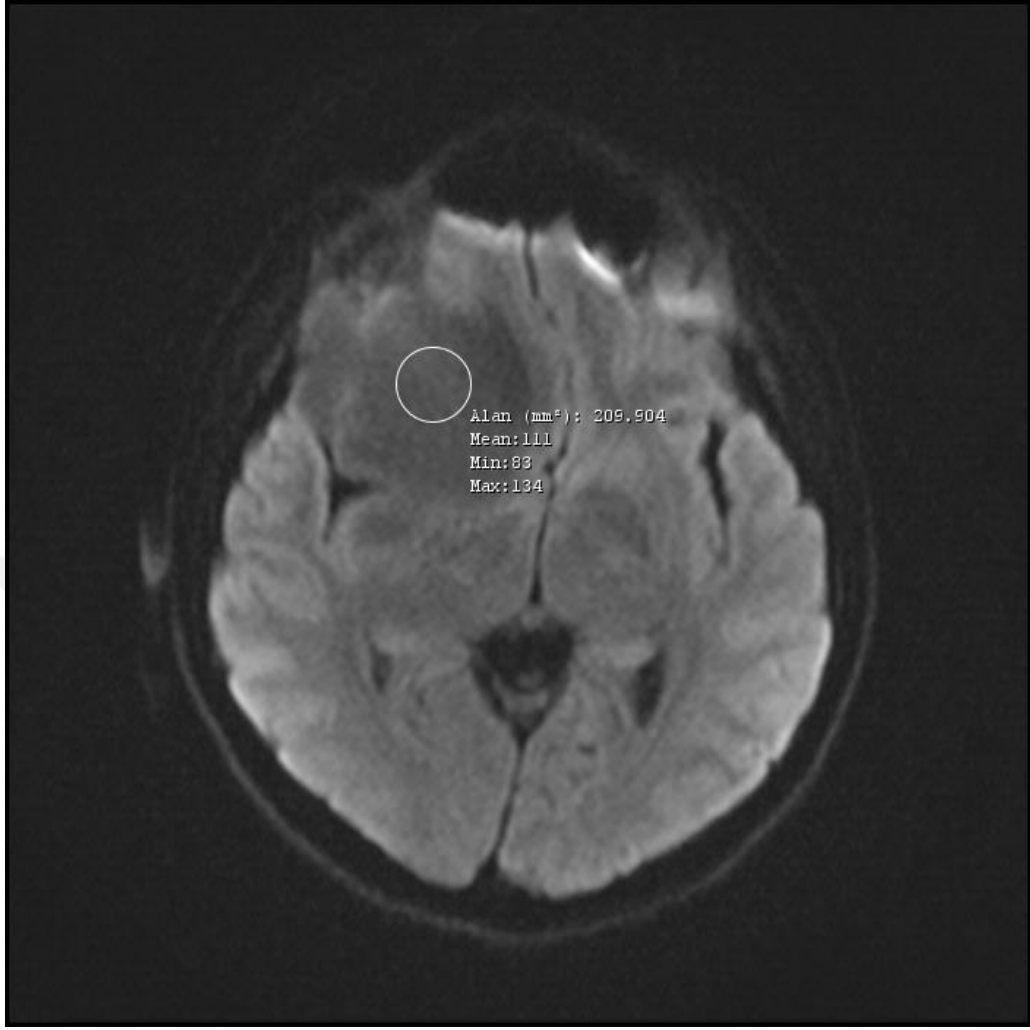
2.5.2. Diffüzyon Ağırlıklı MR görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MR) noninvaziv olarak geniş bir beyin tümörü özelliklerini (morfolojik ve fizyolojik) elde edebilmekte ve terapötik yanıtı değerlendirmek için tercih edilen bir teknik haline gelmiştir (71). MR, anatomik görüntüler kullanılarak tümör volümünün tahmin edilmesi için rutin olarak kullanılır, ancak difüzyon ağırlıklı (DWI) MRI dizileri kullanılarak hesaplanan suyun görünür difüzyon katsayısını (ADC) kullanarak tümöre bağlı ödem ve tümör hücre sitesi de ölçülür (72, 73). Difüzyon görüntüleme, farklı kemoterapilere (74, 75, 76) yanı sıra

radoterapiye gliom yanıtını değerlendirmek için başarıyla kullanılmıştır (76). Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar, DWI-MR'nin makroskopik hacimsel tepkiden önce gelen tedavi edilen tümörlerde erken hücrel değişiklikleri saptayabilen hassas bir biyolojik belirteç olduğunu göstermiştir. Tam tümör analizi, terapötik yanıtı değerlendirebilmek için en sık uygulanan tekniktir ve tipik olarak tedavi sonrası (veya tedavi ortasında) ortalama tümör ADC değerlerinde (Bak. şekil) ön-tedavi değerlerine göre farklılıkları karşılaştırır. Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar, difüzyon değişikliklerinin aynı tümör içinde zamanla artabileceğini ve azalabileceğini göstermiştir ki bu, GBM'lerin tedaviye yüksek heterojen yanıtının bir sonucudur (77, 78). Tümörün tüm ADC değerindeki ortalama değişimin değerlendirilmesi, tedaviye yanıt olarak tümör ADC değerlerinde farklılıklar (artış / azalma) nedeniyle ADC önleminin duyarlılığının azalmasına neden olabilir.

ADC haritaları (Bak. Şek 2.8) kullanılarak gliom hastalarında terapötik yanıtı değerlendirmek, sitotoksik tedaviye tümör reaksiyonunun mekansal olarak bağımlı olduğunu gözlemlenmiştir (79). Kayıtlı uzunlamasına difüzyon ADC haritaları (79-80) kullanarak fonksiyonel difüzyon haritası (fDM) olarak adlandırılan ilk vöksel tabanlı yaklaşımı geliştirmesine yol açmıştır. Vöksel-by-vöksel analiz yaklaşımı, histogram analizi gibi tüm tümör hacmi tekniklerine göre belirgin avantajlara sahiptir; çünkü, tek tek tümör vöksellerinin, tedavi sırasında ADC değerlerindeki değişime bağlı olarak sınıflandırılmasına izin verir (79). Kemoterapiye maruz kalan 9L kemirgen gliom modelinin yanı sıra beyin tümöründe sağ kalımın erken vekil biyolojik belirteçleri olarak fDM'nin etkililiğini kanıtlanmıştır (78, 80).

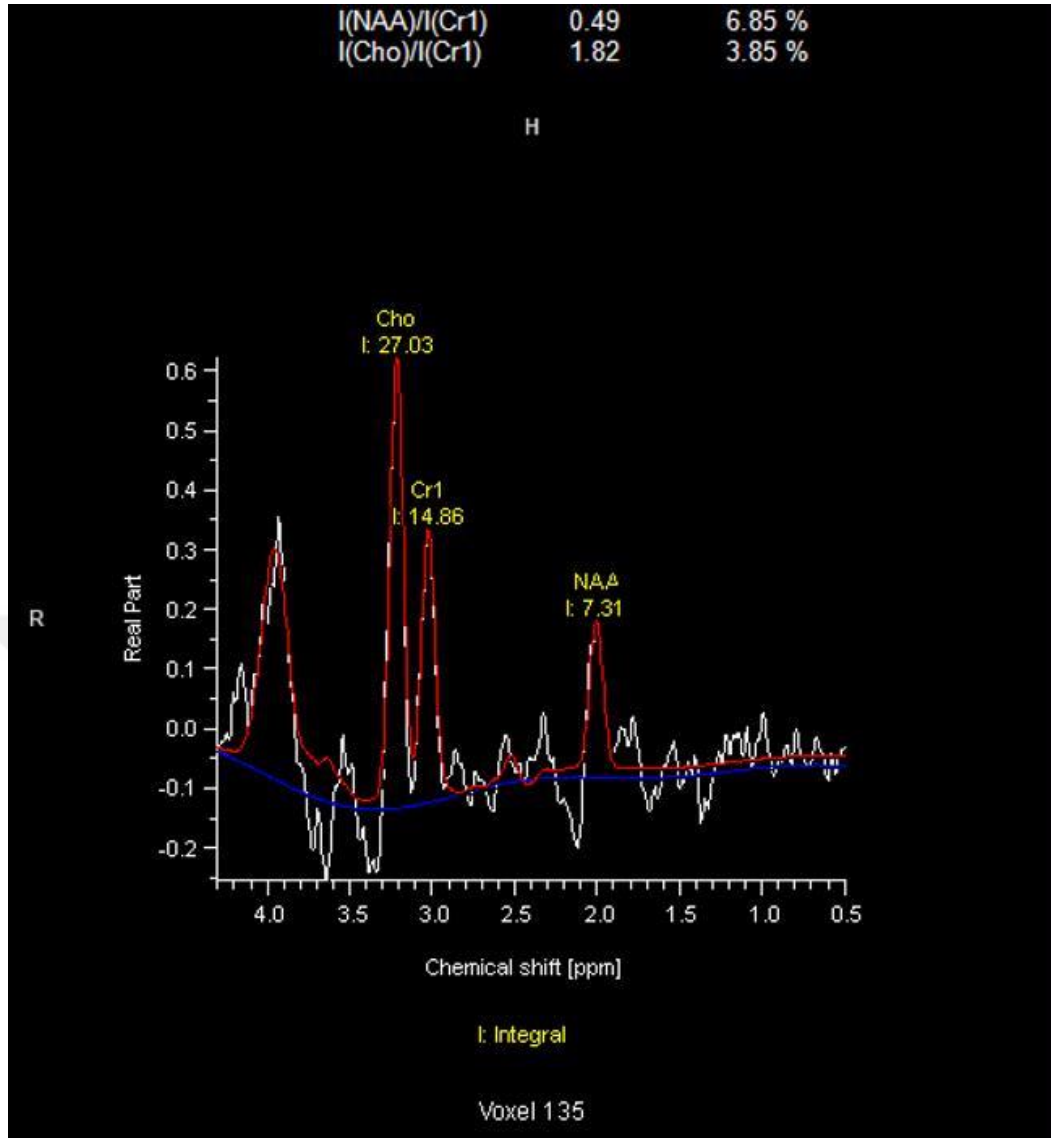
HGG'ler, morfolojik ve genetik yapılarında belirgin şekilde heterojendir. Bu nedenle, sitotoksik ve radyasyon tedavilerine, tümör bölgelerinde ödem, nekroz ve anjiyogenez düzeylerinde yükselme ile sonuçlanan uzamsal olarak heterojen bir yanıt ortaya koymaktadırlar; bunlar, tedavi etkinliğini saptamada güçlük çekmektedir. DWI-MRI gibi gelişmiş niceliksel MR teknikleri, tümörün spesifik bir özelliğine, bu durumda tümör hücreliliğe odaklanarak, tümörlerin yanıt izleme için güçlü bir yaklaşım olarak vaat ettiğini göstermiştir (81). Tedaviyi takiben tümör içindeki fizyolojik değişiklikler niceliksel MR ile görselleştirilebilmesine rağmen, bu teknikleri, hastanın sağkalımının vekil bir biyobelirteç olarak kullanımı, en akıllı metriği sağlamak için verilerin en iyi şekilde nasıl analiz edileceğini bilmenin belirsizliklerinden dolayı engellenmeye devam etmektedir (82).



Şek.2.8: Difüzyon mr ADC katsayısı

2.5.3. MR Spektroskopisi Görüntüleme

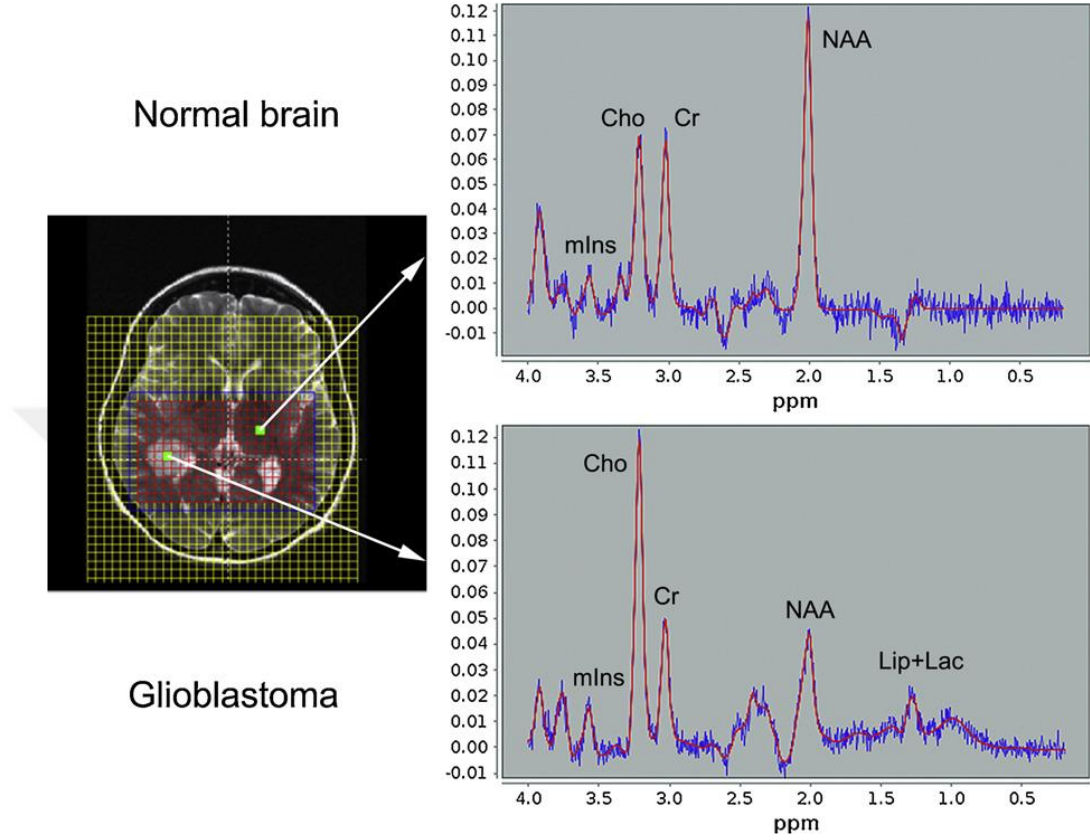
In vivo manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) (Bak. Şekil2.9), çoğu beyin tümörü tipinin ve sınıflarının belirlenmesinde önemli bir rol oynamaya başlayan MR yöntemlerinden biridir. MRS prensibi, spesifik izotopların, örneğin ^1H , ^{13}C veya ^{31}P spektrumlarının ölçülmesiyle metabolit tespitine dayanır. Metabolit konsantrasyonları her "sağlıklı" doku için nispeten sabittir ancak patolojik durumlar sırasında metabolizma bozuklukları nedeniyle kayabilir. İnvaziv ve güvenli olmadığı için MRS, beyin gliomlu hastalarda, özellikle cerrahi prosedür için kontrendikasyonlar varsa ya da belirgin alanlarda veya komorbiditelerde tümörün yerleşimine bağlı olarak önemli riskler varsa büyük avantaj sağlamaktadır.



Şekil 2.9: MR spektroskopisi

Rutin in vivo MRS görüntüleme, insan vücudunun tüm dokularında yüksek manyetik duyarlılığı ve varlığı nedeniyle proton çekirdeğinin (^1H) yaydığı sinyallerin ölçümünü kullanır. MRS incelemesinin sonucu, frekansına göre sinyal yoğunluğunun bir grafiği olarak görülebilen bir spektrum (Şekil 2.10). Farklı metabolitlerin veya bir molekülün farklı protonlarının proton sinyalleri MR spektrumundaki farklı pozisyonlarda (frekanslar) oluşabilir. Dağılımların frekans eksenindeki birbirleriyle olan ilişkisindeki kayması kimyasal kayma olarak bilinir. Manyetik alan şiddetine bağlı bir frekans ölçeği yerine, x eksenindeki spektral tepelerin konumunu tanımlamak için yaygın olarak "milyon başına parça" veya "ppm" ölçeği kullanılır. Her metabolit, sinyallerinde kimyasal kayma değerlerine ait karakteristik bir kümeye sahiptir. Öte yandan, her metabolitin

konsantrasyonu karşılık gelen sinyal amplitüdüne yani ilgili MRS spektral eğrisi altındaki alana bağlıdır.



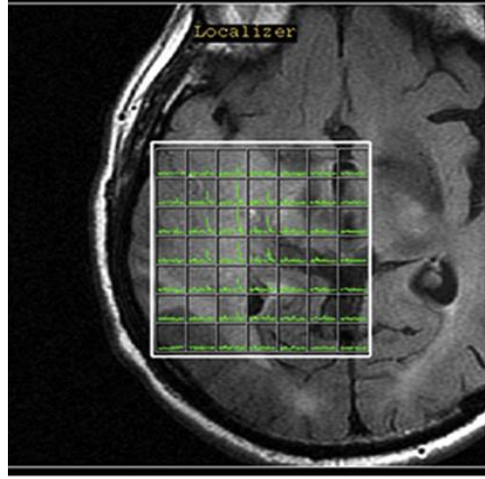
Şekil 2.10:Normal beyin ve glioblastomun proton tekli voksel spektroskopisi: frekansına göre sinyal yoğunluğunun grafikleri (mIns = miyo-inositol zirvesi, Cho = kolin zirvesi, Cr = kreatinin piki, NAA = N-asetilaspartatın piki, Lip + Lac = lipidlerin ve laktatın pik noktası).

MR spektrumu, voksel veya ilgi hacmi (VOI) olarak adlandırılan örnek bir cildin doğasına göre farklı iki farklı spektroskopik teknikle elde edilebilir. Tek voksel spektroskopisi (SVS), MRS tarafından örneklenecek, iyi tanımlanmış hacimsel bir kübik şekil (voksel) elemanı kullanır. Diğer yandan; Çoklu voksel spektroskopisi birden çok bitişik uzaysal bölgeden aynı anda birden fazla MR spektrumu elde eder. Bu yöntem bazen manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme (MRS) veya kimyasal kayma görüntüleme (CSI) olarak bilinir (Şekil 2.11).

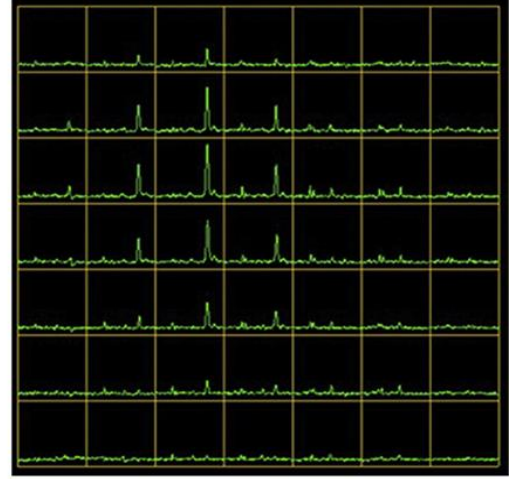
İnsan beyni, çok sayıda farklı metabolitten oluşan karmaşık bir yapıdır, ancak bunların sadece bir kısmı rutin olarak kullanılan görüntüleme yöntemleriyle tanımlanabilir. Standart bir beyin protonu MRS'de tanımlanabilen metabolitler, N-asetilaspartat (NAA), N-asetilaspartil glutamat (NAAG), gamma-aminobütirik asit

(GABA), aspartat (Asp), glisin (Gly), kolin (Cho), kreatin (Crc), fosfokreatin (PCr), glutamat (Glu), glutamin (Gln), miyo-inositol (mIns), taurin (Tau), laktat (Lac), glükoz (Glc), alanin (Ala), fenilalanin (Phe), histidin (His), lipidler (Lip) ve asetat. Bununla birlikte, bazıları (GABA, Asp, Gly, Glc, Ala, Phe, His gibi) genellikle güvenilir şekilde nicelle  tirilemez veya tespiti özel   l  m kurulumu gerektirmez. Bu nedenle, bunlardan sadece birkaçı klinik MRS'de ölçülebilir ve NAA, Cho, Cr,mIns, Lac ve Lip da dahil olmak üzere gliomların tanısında klinik önemi vardır.

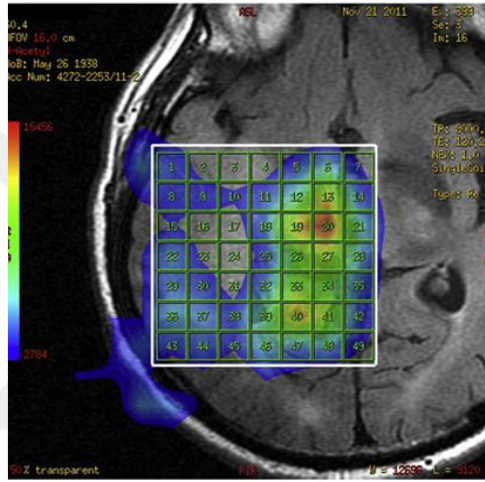




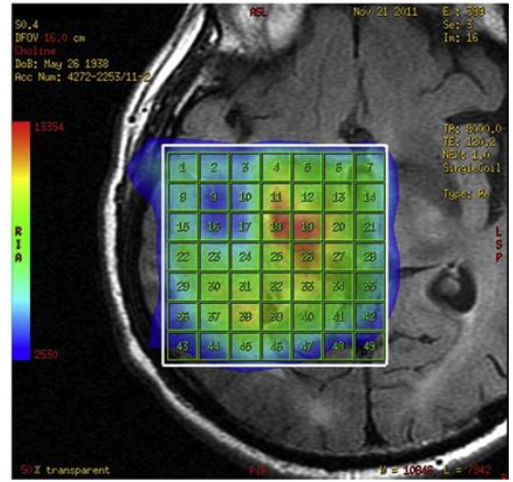
localizer



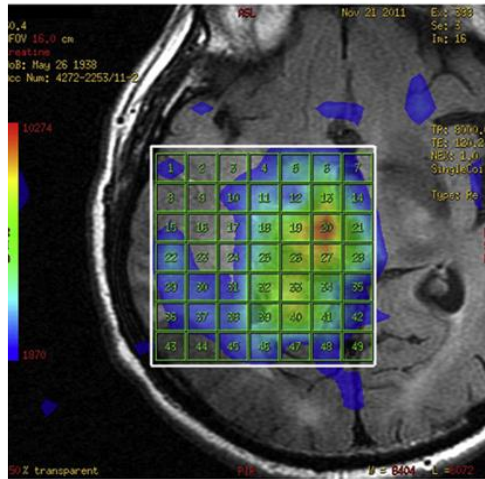
spectral map



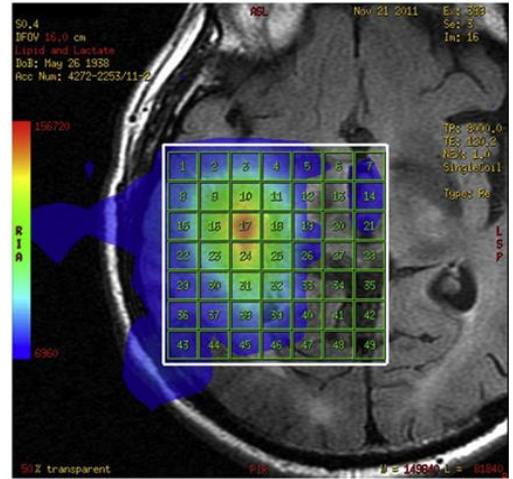
NAA



Cho



Cr



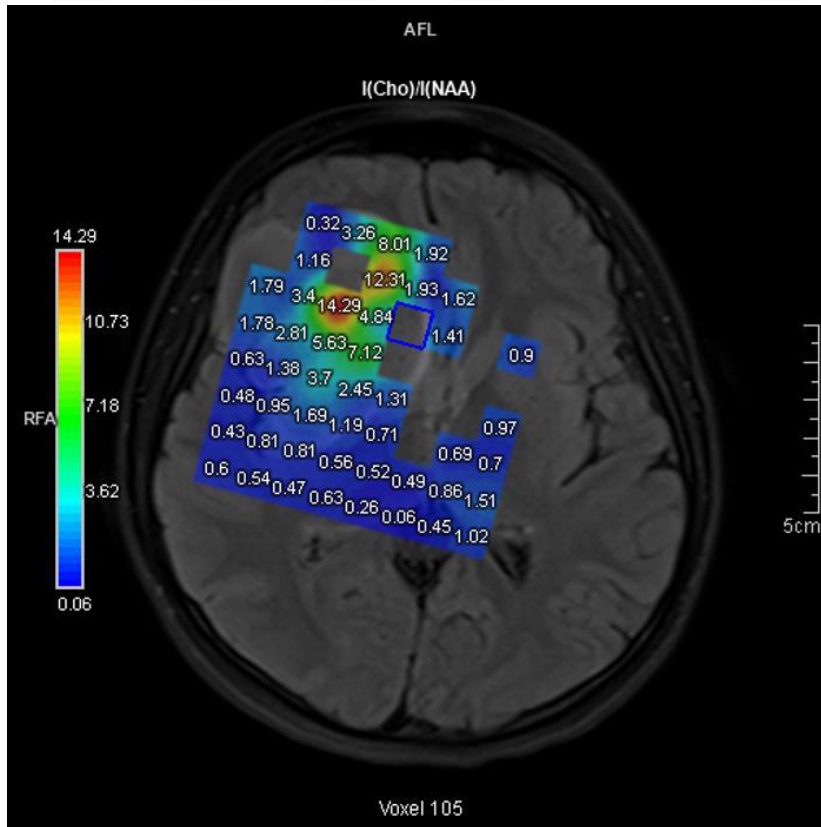
Lip+Lac

Şekil 2.11: Proton manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme: Metabolit miktarına (NAA = N-asetilaspartat, Cho = kolin, Cr = kreatin, Lip-Lak = lipidler ve laktat) göre çoklu bitişik uzaysal bölgelerin ve renk kodlu haritaların oluşturduğu çoklu veksle spektroskopisi.

	NAA	Cho	Cr	mins	Lip	Lac	Cho/NAA	Cho/Cr
Grade I	0	+	0	+	0	0/+	+	+
Grade II	-/-	0/+	-	++	0	0	++	0/+
Grade III	---	++	-/-	0	0/+	++	+++	++
Grade IV	---	-/+++*	---	---	+++	+++	+/+++*	+++

tablo 2.4: Metabolit konsantrasyonlarının semitantitatif olarak değerlendirilmesi ve oranlarının sağlıklı beyin dokusu ile karşılaştırılması: 0 önemli olmayan değişiklikler, + / ++ / +++ mimörartış / artış / major artış işaretleri, - / - / --- işaretler minör azalma / Azalma / mayor azalma, * nekroz dahil / nekroz hariç.

Beyin, farklı yapı ve fonksiyonlara sahip farklı alanlardan oluşan heterojen bir organdır. Böylece, sağlıklı bireylerde metabolit konsantrasyonu, farklı yaş gruplarına ve normal insan beyninin farklı bölgelerine göre değişir (83). Dahası, bireyler arasında ortak biyolojik değişkenlik varlığı, farklı hastaların aynı beyin bölgelerindeki metabolit konsantrasyonlarında farklılıklara neden olabilir. Mutlak metabolit konsantrasyonunun tahmini ile spektral niceleme, daha ziyade, bazı spesifik ön koşulları olan teknik bir sorundur ve uygulanması potansiyel tuzaklara yatkındır. Birçok durumda mutlak metabolit konsantrasyonları yerine metabolit oranları (örn. Cho/Cr (Bak. Şekil 2.12) veya NAA/Cr (Bak. Şekil 2.13) oranları) kullanılarak MRS'nin karşılaştırılabilir veya hatta artmış duyarlılığı ve özgüllüğü elde edilebilir (84).



AFL

$I(\text{Cho})/I(\text{Cr1})$

4.27

3.24

2.21

1.18

0.14

RFA

0.69 2.22 2.78 1.2

1.92 2.24 1.16 1.9 1.58

1.2 2.48 2.38 1.84 1.71 2.07

1.45 1.9 2.13 2.21

0.74 1.13 1.82 4.27 1.69

0.82 0.7 1.34 1.59 1.15

0.97 0.94 0.93 1.78 1.25 1.05 1.12 1.47

1.38 1.9 1.02 0.98 0.47 0.14 0.67 1.75

1.16

0.92

1.62 1.78

5cm

Voxel 136

2.5.3.1. N-asetilaspartat

NAA, nöronların mitokondriyumunda üretilen ve nöronal sitoplazmaya ve aksonlar boyunca taşınan aspartik asidin bir türevidir; Bu nedenle hem gri hem de beyaz madde bulunur. NAA olgunlaşmamış oligodendrositler ve astrosit öncü hücrelerde bulunmasına rağmen, esas olarak nöronlarda sentezlenir ve depolanır ve buna nöronal bir belirteç ya da nöronal yoğunluğun ve yaşayabilirliğin bir işareti denir (85). Aynı zamanda birden fazla rolü olan SSS'deki en yoğun moleküllerden biridir. NAA, nöronal mitokondride enerji metabolizmasının kolaylaştırılmasına katılır ve oligodendrositlerdeki yağ asidi ve steroid sentezi için bir asetat kaynağı

olup miyelin lipid sentezi için önemlidir (86). NAA'nın diğer fonksiyonları arasında nöronal osmoregülasyon ve akson-gliyal sinyalizasyon bulunur. NAAG için nöronal bir öncül olduğu ve beyin azot dengesinde yer alabileceği konusunda bazı öneriler vardır (87,88). NAAG sinir sisteminde nörotransmitter ve / veya diğer nörotransmitterlerin etkilerinin bir modülatörü olarak görev yapan yaygın bir nöropeptiddir (88). Bununla birlikte, bu iki metabolitin (NAA ve NAAG), yaygın olarak kullanılan in vivo MRS görüntülemesinde ayırt edilemez.

Literatürde tNAA'nın insan beyinde heterojen bir dağılıma sahip olduğu belirtilmiştir. Bu bölgesel farklılıklar NAAG dağılımındaki farklılıklar ile ilişkilidir; konsantrasyonu, serebrumdan omuriliğe genel kaudal bir artış gösterirken beyaz maddede gri maddeden daha yüksektir (89). Öte yandan, NAA dağılımı homojentir çünkü beyin korteksindeki nispeten sabit nöronal hücre yoğunluğuna paraleldir ve böylece belirli bir kortikal alan için NAA'nın spesifik bir fonksiyonunu engeller (89).

Bir nöronal belirteç olarak, NAA konsantrasyonu, yüksek hacimli lezyonlar, bunama, hipoksi veya multipl skleroz gibi nöronların tahribatı ile azalır. NAA konsantrasyonundaki azalma ile nöronal yoğunluğun azalmasıyla bağlantılı artan gliom gradenin arasındaki ilişki nedeniyle, NAA'nın önemli bir tanı işareti olarak kullanılması mümkündür (90). Dolayısıyla, NAA yüksekliği, beyin tümörlerinin iyi prognozuyla ilişkilidir (91). NAA ayrıca primer beyin tümörlerinin metastazdan ve nöronal olmayan tümörlerden, metabolitin MR spektrumunda yoksun olduğu bölgelerden ayrılması için yararlı bir belirteçtir. Bunun bir istisnası glioblastomdur, çünkü bu aşırı derecede malign olan gliyal orijinli tümörün NAA seviyesi çok düşüktür (92).

2.5.3.2. Kolin

Kolin (Cho) hücre zarı yoğunluğunun ve bütünlüğünün, yani fosfolipidlerin sentezi ve parçalanmasının metabolik bir marker olarak kullanılır. Sinyali, 3.2 ppm'lik spektral zirve ile MRI ile gliom görüntülemesinde ayırtedici en önemli unsurlardan biri olarak düşünülür. MRS, hücre membranının büyük makromoleküllere dahil edilmemiş birkaç kolin içeren bileşiklerden oluşan toplam Cho (tCho) saptamaktadır: fosfokolin (PCho), gliserofosfokolin (GPCho) ve serbest kolin (fCho) (93). Sadece hücre zarlarının sentezinin habercisi olan PCho, hücrelerin kanserojen ve malign transformasyonu ile ilişkilidir, çünkü Cho hücrelerini

büyütmek için Cho'u PCho'ya dönüştüren enzim olan kolin kinazın yüksek ekspresyonu gereklidir (94). Buna karşılık, fCho, zar membran sentezi için tekrar kullanılabilen bir hücre membranının bozunma ürünüdür.

Yayınlanan çalışmalara göre, beynin farklı bölgelerindeki Cho sinyali yoğunluğunda beyaz ve gri madde arasında olduğu gibi farklılıklar vardır (89,95). Farklı çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde bu durum dikkate alınmalıdır, çünkü bazı tutarsızlıklar uzamsal tabanlı olabilir.

MKI67 olarak da bilinen Ki-67 proteini, çoğalma için hücresel bir belirteçtir; bu nedenle, Ki-67 pozitif hücrelerin daha yüksek oranı, gliomların daha malign olmalarına karşılık gelir (96). Gliomlarda Ki-67 pozitifliği ile Cho seviyeleri arasında bir korelasyon olduğu kanıtlandığından, yüksek hücre yoğunluğuna sahip yüksek dereceli gliomlar Cho seviyesinde bir artışa işaret etmektedir (97). Cho düzeyindeki artış, tümör için spesifik bir bulgu değildir; çünkü yoğunluğu, enfeksiyonlu ve enfektif olmayan enflamatuar benign intrakranyal lezyonlar gibi artmış membran çoğalması ile gelişen beyinde veya neoplastik olmayan süreçlerde de yükselir (98). Öte yandan, hücre zarı hasarı olan lezyonlarda; iskemik veya demiyelinize beyin alanları; Cho seviyesi azalır (90). Dahası, bazı yazarlar glial neoplazmaları Cho/Cr oranlarının yükselmesi olmadan tanımlamışlardır (99).

2.5.3.3. Kreatin

Kreatin (Cr), öncelikle böbrekler ve karaciğerde amino asitlerden sentezlenen ve kanla periferik dokulara organlara taşınan bir enerji metabolizması markırı olarak adlandırılır (100). Nöronlar ve glial hücrelerde bulunan fosfokreatin (PCr) ve Cr miktarını temsil eden toplam Cr, MR spektrumunda esas olarak 3.0 ppm'de bulunan yükseklik olarak görülebilir (101).

Cr, intrakranyal boşluğun birincil bir metaboliti olmadığından, MRS ile ölçülen beyin konsantrasyonu periferik Cr uygulamasında veya beyin semptomatolojisini bu yolla tetikleyen bazı sistemik hastalıkların bir sonucu olarak yapay olarak etkilenebilir (102,103). Yayınlarda HGG'lerdeki Cr seviyesinde azalma, tümörlü dokunun yüksek metabolik istekleri ile ilgili olarak bahsedilmiş olsada Cr, beyindeki hücresel enerjisel metabolizmanın nispeten sabit bir elementidir ve sıklıkla

in vivo MRS, örneğin Cho/Cr, NAA/Cr, mIns/Cr veya Lip/Cr gibi metabolit oranlarını hesaplamak için bir referans metabolit olarak kullanılır (104).

2.5.3.4. Myo-inositol

Myo-inositol (mIns), astrositler tarafından sentezlendiğinden ve osmangülatör sistemine katıldığından yetişkin beyindeki astrositlerin veya glial hücre markörünün markeri olarak tanımlanabilen basit bir şekerdir (105). Muhtemelen beyin hacminin korunmasına katkıda bulunur (106). MRS yardımı ile mIns, spektrumun 3,5 ppm'inde bulunan ana bileşenlere sahip bir piklerden oluşan bir multiplet olarak algılanabilir.

MR spektrumunda saptanan inç yüksekliği, belirgin astrogliosis ile ilişkili serebral hastalıklarda bulunabilir (107). Özellikle LGG'de yüksek seviyede prognoza sahip olan gliomlarda, glial hücrelerin yetersiz enerji metabolizması ürünü olan gliomda, yani grade III gliomlarda ve çoğunlukla grade IV gliomlarda progresif azalma görülür (108). Dolayısıyla, mIns seviyesinin serebral astrositomların gradelendirilmesinde önemlidir. Myo-inositol, gliom invazyonunda da önemli bir rol oynamaktadır. Seviyesindeki değişiklikler, protein kinaz C yoluna bağlıdır ve aktivasyonu matriks metalloproteazlar da dahil olmak üzere bir proteolitik enzim zincirini başlatır. Matrix metalloproteaz-2'nin, serebral gliomlarda lokal saldırganlığa aracılık ettiği gösterilmiştir; bu, metalloproteaz inhibitörleri ile tedavi edilerek diğer yandan %90'a düşebilir (109).

2.5.3.5. Laktat ve Lipit

Laktat (Lac) ve lipidlere (Lip) anaerobik metabolizma belirteçleri denir. Lac, anaerobik glikolizin bir işaretidir ve sağlıklı beyin dokusunda bulunmaz. 1.31 ppm'de MR spektrumunda çift zirve olarak sunulan Lac seviyeleri ile gliom grade'iarasında doğrudan bir korelasyon vardır (110). Glial tümörlerin malign dönüşümü, göreceli iskemi ile birlikte hücre yoğunluğunda bir artış ile birlikte yüksek Lac seviyesine neden olur. Tümörlü dokuda iskemi daha fazla ilerledikçe, 0.9 ve 1.5 ppm arasındaki Lip MRS pikleri artar; nekroz varlığını ve miyelin kılıflarının bozulmasını belirtir (111). Böylece, MRS tarafından tespit edilen Lip seviyesi, doku hasarının şiddetini yansıttığı görülmektedir.

Lip ve Lac'ın gliom gradelendirmesinde önemli bir teşhis potansiyelinden bağımsız olarak, yükselmeleri spesifik olmayan bir bulgudur ve sadece anaerobik metabolizma ve / veya nekroz varlığını gösterir. Örneğin, Lac konsantrasyonundaki yükselme, iskemik bölgelerde veya mitokondriyal sitopatilerde birlikte bulunabilir. Lip sinyalleri, beyin apselerinde de bulunabilir (112).

2.5.3.6. Glial tümörün biyolojik davranışı ve MRS sonuçları

Glial tümörler SSS'nin en sık görülen primer tümörleridir. Histolojik grade en önemli prognostik göstergelerden biri olmaya devam etmekle birlikte, sitogenetik değişiklikler rolüne artan bir ilgi var. Bu nedenle, her gliom sınıfında tümör dokusunda metabolizma değişikliklerini yansıtan bazı belirli hücresel özellikler bulunur. Gliomların klasik MR görüntüleme ile radyolojik derecelendirmesi, % 55 ile % 83 arasında değişen bir duyarlılığa sahiptir (113). Özgüllüğün düşük olmasına rağmen, MRS ile metabolit seviyelerindeki belirgin farklılıkların saptanması, gliom gradının belirlenmesinde duyarlılığı artırabilir, bu da tedavi planlaması ve prognozu açısından önemli etkilere neden olabilir. Günümüzde, beyin glial tümörleri, DSÖ sınıflandırma sistemine göre dört katmanlı bir sistemde sınıflandırılmıştır (grade I, grade IV). Bu sınıflandırma, çeşitli histolojik özelliklerle genetik değişiklikler eşliğinde değerlendirildiğinde malignite derecesini öz önüne alır (114).

2.5.3.7. DSÖ grade I gliomların spektroskopik özellikleri

Grade I, tek başına cerrahi olarak çıkartılarak tedavi edilebilen, proliferatif potansiyeli düşük (örneğin pilositik astrositom) iyi sınırlanmış glial lezyonları ifade eder. Pilositik astrositomun katı kısımları üzerinde yapılan MRS'nin önceki raporlarında Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarında yükselmeler olduğu belgelenmiştir (115,116). Tümör özütleri kullanılarak in vitro yüksek Cho/NAA oranı da gözlenmiştir (117). Bununla birlikte, pilositik astrositomda tCho'nun daha yüksek değerleri malignitesini yansıtmamaktadır. İn vivo ve in vitro çalışmalar, GPCho'nun pilositik astrositomda baskın kolin içeren metabolit olduğu, bununla birlikte tümör malignitesinin, yani PCho'nun ana biyolojik belirteçinin nispeten düşük olduğunu bazı çalışmalarda ispatlanmıştır (118).

Supratentorial ve infratentorial pilositik astrositom arasında anlamlı fark bulunmayan düşük Cr konsantrasyonu seviyesi vardır (119). Pek çok çalışma

beyindeki tümörlerde metabolit düzeylerini göreceli sabitliği nedeniyle Cr'ya oranı olarak ifade etmiş olmasına rağmen, gliomlarda Cr toplam konsantrasyonu modifiye edilebilir. Örneğin Hattingen ve ark. Cr'nin artmış seviyesinin, LGG'lerde tümör hücrelerinin infiltratif büyümesine karşı glial hücrelerin reaksiyonunun bir sonucu olabileceğini öne sürmüştür (120). Bu bağlamda, pilositik astrositom infiltratif aktiviteden yoksun iyi sınırlandırılmış bir tümördür ve bu, grade II gliomlarla karşılaştırıldığında MRS'nin düşük Cr düzeyini açıklayabilir. Daha yüksek MIns değeri, grade I gliomların bir sonraki MRS özelliğidir (117). Genellikle nekroza sahip olmayan tümörün selim histolojisine rağmen, bazı çalışmalarda bir laktat sinyali saptanmıştır (115).

2.5.3.8. DSÖ grade II gliomların spektroskopik özellikleri

Grade II gliomlar genellikle doğalarında infiltratiftir. Genellikle kendilerini MR görüntülemeye kontrast geliştirmeyen lezyonlar olarak gösterirler ancak neoanjiogenezis alanlarını yansıtan kontrast tutulumunun varlığı tartışmalı prognostik önemi ile bildirilmiştir (121,122). Düşük seviyedeki proliferatif etkinliğe rağmen, genellikle tekrarlar çünkü çevreleyen beyindeki diffüz bir infiltrasyon onları ameliyatla tedavi edilemez kılar ve yüksek doz radyoterapiye rağmen lokal kontrol veya sağkalımda hiçbir iyileşme yoktur (123). Grade II gliomlar genellikle düşük gradiyanlı gliom olarak düşünülmesine rağmen yüksek gradeli malignite eğilimi gösterir;bu nedenle, derecelendirilmiş gliomlardan önemli ölçüde farklıdır. Grade II gliomların yaklaşık% 70'i tanıdan 5-10 yıl sonra grade III ve IV hastalığa dönüşür (124).

Beyin parankiminin beyaz cevher yolları, kan damarlarının bazal membranı veya diğer bazal membrana benzer yapılar boyunca sürekli büyümesi ve infiltrasyonu, grade II gliomların karakteristik özelliğidir (125, 126). Bu tümör invazyonu, hem nöronların hem de akson yolları boyunca yer diğer hücrelerin yer değiştirmesine, sapmasına ve tahrip edilmesine neden olur. NAA, sinir dokusunun nöronal bileşeninin bütünlüğünü yansıttığından, grade I gliomlara kıyasla grade II gliomlardaki NAA konsantrasyonundaki azalmayı temsil eden MR spektrumundaki NAA zirvesinde bir düşüş vardır.

Genellikle, tümör hücrelerinin proliferasyonuna bağlı olarak gliom hücre sel yoğunluğunun artması, Cho içeren bileşiklerin daha yüksek MRS piki ile

bağlantılıdır. Bununla birlikte, kitle etkisi değişen ve MR görüntülerinde kontrastlanma yetersizliği olan glial neoplazmalar, dolayısıyla tipik olarak grade II gliomlar, sağlıklı bir beyindeki değerlere kıyasla Cho veya Cho/Cr oranında yükselme göstermezler (127). Bazı gliomların bu alışılmadık MR spektroskopik modeli, mİns düzeyinde belirgin bir artış ile bağlantılıdır (128). Yine de, Cho ve NAA nispi düzeylerinin tümör proliferasyon indeksi Ki-67 ile korelasyonu, MRS'yi, biyopside uygun agrega hedefleri olan agresif büyüme ile grade II glioma bölgelerinin saptanmasında yardımcı olur (129).

Cr, grade II gliomlar için iyi bir prognostik değere sahip bir metabolittir. Konsantrasyonu, tümör progresyonunun ve malign tümör transformasyonunun önemli bir öngörücüsüdür. Cr değerlerinde azalma olan gliomlar, düzenli veya artmış Cr seviyesine sahip tümörlere göre progresyonsuz aralık ve daha sonra malign transformasyona daha uzun süre sahiptir ,(120). Öte yandan, MRS ile ölçülen kreatin içeren bileşiklerin normalleştirilmiş0.93'den daha büyük konsantrasyonu,LGG 'lere işaret ettiği görülmektedir (130).

2.5.3.9. DSÖ grade III gliomların spektroskopik özellikleri

DSÖ grade III anaplastik astrositom, kolayca tanımlanabilen nükleer düzensizliklerle belirgin hiperselülarite sergileyen yüksek gradeli gliom örneğidir (131). Hücre yoğunluğu düşük gradeli infiltratif astrositomalardan anlamlı olarak daha yüksektir, ancak grade III gliomaların ana temsilcisi olan anaplastik astrositomun kritik mikroskobik özelliği mitotik figürlerin varlığıdır (132).

“Grade II gliomlara kıyasla, grade III gliomlarda yüksek hücre yoğunluğunda ilerleyici bir artış, Cho konsantrasyonunda ilave bir artış olur. Grade III gliomaların infiltratif bir büyümesine bağlı olarak, bu tümörler bir çekirdek kitle ve sayıya göre perifere doğru azalan invaziv hücrelerin penumbrasından oluşur (133). Anaplastik gliomun histopatolojik özelliği, tümör çevresindeki dokudan merkeze doğru NAA seviyesinde sürekli bir düşüşe neden olur. Bu, nöronal dejenerasyon veya nöronal yapıların tümör dokusuyla ilişkili olarak nispeten azalması ile ilişkili olabilir (134). Grade II gliomlara benzer şekilde, normal Cr konsantrasyonu, grade III gliomaların progresyonsuz sağkalımı için tek bir bağımsız prognostik faktördür (130). Öte yandan, düşük dereceli astrositomlarla karşılaştırıldığında anaplastik astrositomalarda düşük mİns düzeylerine doğru bir eğilim vardır (108).

Lipidlerin ve laktatın tümör malignitelerinin belirteçleri olduğu bilinmektedir. Lipid seviyeleri grade IV gliomların histopatolojik bir özelliği olan nekrozla korelasyon göstermesine rağmen, nekroz öncesinde bazı tümör hücrelerinin hipoksik stresinin neden olduğu grade III gliomlardaki mobil lipidlerde bir artış vardır (135,136). Kan kaynaklarının yetersiz olması maligntransformasyondan sonra hızla bölünen birçok hücrenin hipoksik stresine neden olur; dolayısıyla, lipid MRS sinyallerindeki artış, nekroz öncesinde malign transformasyonun erken belirteci olabilir.

2.5.3.10. DSÖ grade IV gliomların spektroskopik özellikleri

Glioblastom, kontrolsüz hücre proliferasyonu ve diffüz infiltrasyonu olan en malign DSÖ grade IV gliom tümörüdür. Belli bir mikrovasküler çoğalmaya rağmen, artan tümör volümü ve bir mikro-tromboz işlemi varlığına bağlı kan kaynağı sınırlıdır; bu nedenle geniş hiper hücrel alanlarla çevrili nekroz odakları, grade III ve grade IV gliomlar arasında ayırım yapmaya izin veren glioblastomanın en tipik özelliğidir (137, 138).

Hipoksik stres altındaki tümör hücreleri ya anaerobik glikolizis ve anjiyogenezisi içeren uyarlanabilir yanıt geliştirebilir ya da apoptozu ve nekrozu teşvik ederek hücre ölümüne uğrarlar (139). Anaerobik glikolizis bir yan ürünü olan Lac, hipoksik tümör metabolizmasını, tümör infiltrasyonunu ve büyümesini belirtirken, hücrel yıkım ve nekroz MR spektrumlarında Lip varlığı ile ilişkilidir. Bu nedenle, glioblastomanın tipik MRS özelliği, yüksek bir Lac ve Lip değeridir.

Nekroz toplam glioblastoma hacminin %80'inden fazlasını oluşturabileceğinden, yaşamsal tümör dokusunun hacminde, yaşamsal hücrelere bağımlı olan Cho ve diğer metabolit seviyelerinde değişken depresyon eşliğinde önemli bir azalma vardır (140). Bu gerçek, gliom grade'inin III'den IV'e ilerlemesine rağmen, MRS ile ölçülen yaygın olarak kullanılan metabolit oranlarının (Cho / NAA, Cho / Cr) azalmasına neden olur. Cho / NAA indeksi 2'den yüksek bölgelerin MRS bulgusu ve eşzamanlı olarak yükselmiş Lac ve Lip düzeyleri kötü prognoz ile ilişkilidir (141). Bu nedenle, anaerobik glikolize bağlı yüksek hücre yoğunluğu bölgelerinin varlığı, glioblastomalı hastaların sağkalımını öngörmede en önemli parametredir (142). Gliom gradelendirmesindeki ilerleme, glioblastomada en düşük değer olan inç düzeyinde düşüş ile bağlantılıdır (108). Glial neoplastik hücreler

tarafından erken infiltrasyon yapıldığından şüphelenilen hafif astrositoz ile uyumlu glioblastoma hastalarının kontrateral normal görünen beyaz cevherinde konsantrasyonda bir artış olduğu bildirilmiştir (143).

2.5.3.11. Manyetik rezonans spektroskopisinin kısıtlılıkları

MRS, glial tümörlerin tanısı ve derecesi için kullanışlı bir non-invaziv yöntem olmasına rağmen, bazı kısıtlamalar vardır. MRS ile ölçülen spesifik metabolitin yerel ortalama konsantrasyonu, derecenin ilerlemesi ile artan tümörün heterojenliğinden etkilenebilir. Bu yöntemin verimliliğini etkileyen diğer faktörler kullanılan MR muayene protokolü gibi MR cihazlarının teknik parametrelerine bağlıdır ve bu da her bölüm için farklı olabilir. Örnekleme için ilgi bölgenin bölgeselleştirilmemiş bir protokolünden veya perifokal ödemden, canlı tümörün yaşanamayan kısımlarından, kalsifikasyonlar, kistik kısım, kanama ve bitişik kemik yapılarından voksel kontaminasyon önleme yönteminden bahsedebiliriz. Bazı çalışmalar bu genel kısıtlamaları, daha az etkili voksel boyutu elde edebilen 2D veya 3D MR spektroskopik görüntüleme yöntemini kullanarak kısmen çözmüştür (144). Bununla birlikte, bu yöntemler, satın alma parametrelerindeki kurumlar arası farklılıklar (örn. Yankı ve tekraralama süreleri) ve işlem sonrası algoritmaları gibi aynı şekilde dikkate alınması gereken diğer sınırlamalardan ve belirli tuzaklardan muzdariptir.

Farklı manyetik alan şiddetine sahip makinelerden elde edilen spektrumlarda oldukça önemli farklılıklar vardır. Mevcut veriler çoğunlukla 1.5 T ila 3 T MRS tarayıcılardan türetilmiştir. Daha yüksek manyetik alan kuvveti sinyal-gürültü oranını artırır ve kimyasal kayma yayılımını genişletir. Bu gerçek, MR spektrumlarındaki bitişik metabolit zirvelerinin ayırma doğruluğunu artırabilir ve daha fazla metabolitin güvenilir şekilde tayinini mümkün kılar (145). Bu durum, örneğin Cho içeren bileşiklerin (GPCCho, PCho ve Cho) toplam Cho sinyaline göreceli katkılarının, yüksek gradeli ve düşük gradeli gliomlarda önemli derecede farklı olması nedeniyle, ilave tanısal değeri olabilir.

MRS'nin anormal metabolik değişikliklere karşı çok duyarlı olduğunu, ancak özgüllüğü nispeten düşük olduğunu anlamak önemlidir. Cho/Cr oranının %97.5'e ulaşmasıyla elde edilen yüksek duyarlılık, primer beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde MRS'yi çok popüler hale getirir, ancak ayrı bir tanı yöntemi

olarak spesifitesi yaklaşık %12.5'tir (121). Ayrıca Gonzalez-Bonet, yüksek gradeli gliomların MR spektroskopisi ile tanımlanmasında duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerinin sırasıyla %89.8, %88.2, %95.3 ve %79.7 olduğunu bildirmiştir (146). MR spektroskopisinin tanısal doğruluğu hakkında yapılan çok az sayıda çalışmadan dolayı, stereotaktik beyin biyopsisinin olabileceği sonucuna varacak yeterli veri yoktur. Klinik olarak ilgili sonuçlar elde etmek için MRS'deki bulguları yapısal MR görüntüleme veya perfüzyon ve difüzyon MR teknikleri gibi diğer MR yöntemleriyle ilişkilendirmek de çok önemlidir.

2.5.3.12.Nöroşirurjide manyetik rezonans spektroskopisi kullanımı

MRS, nöroşirürjik prosedürlerin, özellikle stereotaktik beyin biyopsilerinin hedeflenmesi için kullanılabilecek, sadece invaziv olmayan bir tanı aracı değildir. MRI kılavuzluğunda stereotaktik biyopsi tümörlerin heterojenliğinden dolayı olguların% 0.8 ile %18.6'sında tanısız kabul edilir ve stereotaktik biyopsi sonrası cerrahi rezeksiyon sonrası histopatolojik tanımlar arasındaki tutarsızlık oranı%3 ile %49 arasında değişir (147). MRI destekli tekniklerle karşılaştırıldığında, Çernov, meslektaşları ile birlikte, sırasıyla MRS destekli stereotaktik beyin biyopsilerinin tanısal verimi ve teşhis doğruluğundaki artışı sırasıyla%90'dan%100'e ve% 67'den %79'a kadar artırdığını bildirmiştir (148). Farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını kanıtlamamış olsalar da, bazı diğer yazarlar MR spektroskopisinin, gliom cerrahisinde tek başına konvansiyonel anatomik MR ile karşılaştırıldığında tam olarak tümör infiltrasyon zonunu tanımlamak için yararlı olabileceği sonucuna varmıştır (148).

Sonuç olarak, MR spektroskopisi, özgüllüğü düşük, ancak standart bir MR çalışmasını taklit eden çok yüksek duyarlılığı olan bir görüntüleme tanı yöntemidir. Standart bir beyin protonu MRS'de tanımlanabilen birkaç metabolit vardır, ancak bunlardan sadece birkaçı NAA, Cho, Cr, mIns, Lac ve Lip da dahil olmak üzere gliom tanısında klinik olarak anlamlıdır. Her sınıfın gliomları bazı özel MRS özelliklerine sahip olmakla birlikte, düşük gradeli gliomlar genellikle nispeten yüksek bir NAA konsantrasyonu, düşük bir Cho seviyesi ve Lac ve Lip eksikliği ile karakterizedir. Cr konsantrasyonundaki artış, düşük progresyonlu ve malign transformasyona sahip düşük gradeli gliomları belirtir. Bir gliom grade'inde ilerleme, bir taraftan NAA ve mIns düzeylerinde aşamalı azalmaya, diğerinde ise III. grade kadar Cho düzeyinde yükselmeye yansımaktadır. Glial tümörlerin malign dönüşümü

ayrıca grade III (çoğunlukla grade IV gliomlar) MR spektrumlarında Lac ve Lip'in varlığı eşlik eder. Sonuç olarak, MRS, Cho ve NAA düzeylerinin bir Ki-67 histopatolojik çoğalma indeksi ile olumlu bir korelasyona sahip olması nedeniyle agresif büyüme veya iyileştirme ile glioma bölgelerinin saptanması için yararlı bir yöntemdir. Bu nedenle MRS, beyin biyopsilerinin hedeflenmesi için de uygun bir yöntemdir.

2.6. Gliomlarda Prognostik Moleküler ve immüno-histokimyasal belirteçler

Sadece morfolojik kriterlere dayanarak yapılan tanısal değerlendirmelerde yaşanan karışıklık nedeni ile son on yılda gliomların alt gruplara ayrılmasında, oligodendrogliomların gradelendirilmesinde, gliomların prognozlarını ve KT'ye verecekleri yanıtı belirlemede genetik moleküler ve immünohistokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan markerlar 1p-19q kromozomlarında delesyon, izositrat dehidrogenaz 1 ve 2 (IDH 1 ve 2) gen mutasyonu, TP53 mutasyonu, metilguanin-DNA metiltransferaz(MGMT), epidermal growth faktor reseptör (EGFR) over ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi'dir.

Tümörlerin glial kökenli olduğunu belirlemek amacıyla öncelikle immünohistokimyasal olarak glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonu gösterilmelidir. Hem düşük grade hem de anaplastik tiplerinde oligodendrogliomlar 1p ve 19q kromozomlarında %50-70 oranında heterozigotluk kaybı göstermektedir (149). Anaplastik oligodendrogliomlu hastalarda 1p ya da hem 1p hemde 19q'da heterozigotluk kaybı daha uzun sağkalım ve KT'ye duyarlılığı gösterir (150). Smith ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oligodendrogliomlu hastalarda tümör derecesinden bağımsız olarak 1p ve 19q kromozomlarında birlikte heterozigotluk kaybının istatistiksel olarak da sağkalımı uzattığı kanıtlanmıştır. Ancak aynı çalışmada 1p-19q kodelesyonu oligodendrogliomlu hastalarda uzun sağkalımla ilişkili olmasına rağmen astrositomlu ya da oligoastrositomlu hastalarda sağkalıma etkisinin olmadığı gösterilmiştir (151).

Glial neoplastik hücrelerin mitotik aktivitesini değerlendirmede nükleer proliferasyon ilişkili nonhiston protein olan Ki-67 kullanılır. Bu protein proliferatif hücrelerin aktif fazında (G1, G, G2, M) eksprese olur. Hücrelerin dinlenme fazında eksprese olmadığından büyüyüp çoğalan hücreleri büyüyüp çoğalmayan hücrelerden ayırmayı sağlar. Hazırlanan preparatlarda Ki-67 indeksi hesaplanır. Yapılan

çalışmalarda Ki-67 indeksi tümörlokalizasyonu ve histopatolojik derecesinden bağımsız olarak prognostik bilgi sağlamaktadır.LGG'lerde genellikle düşük olarak bulunan Ki-67 indeksi anaplastik astrositomlarda >%10,GBM'lerde %15-20 oranında izlenirken, diffüz astrositomlarda %4 oligodendrogliomlarda ise%3-%5 arasında bulunur. LGG'de daha yüksek oranları tümörün agresifliği ileilişkilidir.

IDH 1ve 2 gen mutasyonları LGG'lerde rapor edilmiştir. IDH 1 mutasyonu DSÖ grade II veIII astrositom ve oligodendrogliomlarda %70 oranında bulunmuştur. Çalışmalarda sekonder GBM'lerin IDH 1 mutasyonu pozitif olan LGG'li tümörlerden geliştiği görölmüştür(152). IDH 2 mutasyonu ise nadir olup LGG'lerde %2 oranında görölmektedir. IDH 1 ve 2 genmutasyonları uzun sağkalım süresi ve KT'ye iyi yanıt ile ilişkili bulunmuştur (153).

DNA tamir proteini MGMT tümör hücrelerinin alkileyici kemoterapötik ilaçlara(temozolomid) karşı direncinden sorumludur. Proteinin metilasyonu ile inaktif hale gelmesisonucu tümör hücrelerinin KT'ye duyarlılığı artar ve sağ kalım süresi uzamaktadır.LGG'li diffüz astrositumlu hastalarda >%60 oranında p53 mutasyonu mevcuttur.GBM'li hastalarda p53 mutasyonu sağkalım için kötü prognostik faktördür. Ayrıca GBM'lihastalarda MGMT ekspresyonu yaparak temozolomide olan duyarlılığı düşürür (154).

Düşük dereceli astrositom ile gliosis ayırımının yapılamadığı durumlardaimmünohistokimyasal yöntemlerle p53 ve IDH 1 ekspresyonu araştırılarak tümör tanısıkonulabilir. IDH mutasyonu ve MGMT metilasyonun birlikteliği ile sağ kalım süresi 2 katartarken bu ikisine p53 mutasyonunun eklenmesi malign dönüşüm riskini artırmakta ve sağkalımı azaltmaktadır (155). GBM'li hastalarda yaklaşık %50 oranında görülen vekemoterapötik ilaçlara dirençten sorumlu EGFR gen amplifikasyonu görölür.

Pignatti ve arkadaşları ile Pouratian ve arkadaşlarının LGG'li hastalarda yaptığıalışmalarda araştırmacılar kötü prognostik faktör olarak 5 kriter belirlemişler. > 40 yaş,astrositik tümör tipi, 6 cmdenfazla tümör boyutu, orta hattın karşısına geçen tümör, cerrahi öncesi tanı sırasında nörolojik defisit olması kötü prognostik kriterler olara belirlenip hastaların sahip olduğu kriter sayısına göre skorumlama yapılmış. Her bir kriterin 1puan olduğu çalışmada 0-2 puan alanlar düşük riskli hasta grubunu oluştırmakta ve sağ kalımsüreleri ortalama 7,7 yıl, 3-5 puan arasında olanlar ise yüksek riskli hasta grubunuoluştırmakta ve ortalama sağ kalım süreleri 3,2 yıl olarak bulunmuştur (156, 157).

2.7. Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı hastada işlevsel kayıp yaratmadan ya da işlevsel kayıp oluşmasını önlemektir (158). Çıkarılan tümör dokusunun oranı arttıkça nöbet kontrolü sağlanmakta, tümörün patolojisine bağlı farklılıklar göstermekle birlikte tümörün nüks etme olasılığı azalmakta, nüks etmesi için gereken süre ve survey süresi uzamaktadır. Cerrahi rezeksiyon sonrasında bazı özel teknikler tümörün daha etkin olarak ve daha az işlevsel kayıp oluşturarak çıkartılmasına yardımcı olmaktadır. Bu teknikler arasında hasta uyanık halde iken yapılan beyin ameliyatı ve beyin haritalama yöntemleri, intraoperatif MR görüntüleme, nöronavigasyon sistemleri ve nöromonitorizasyon sayılabilir.

Tümörün rezeke edilmesinin yeri veya büyüklüğü itibarıyla mümkün olmadığı durumlarda (broca veya presantral girus yerleşimli tümörler gibi), tümörün bir bölümünün önemli işlevleri yerine getiren bölgelere komşu ya da bu bölgelerin içinde olduğu durumlarda bu bölgedeki tümörün rezidü olarak bırakılması tercih edilebilmekte ve rezidü olarak bırakılan bu tümörün tekrar büyümesinin önlenmesi ya da en azından geciktirilmesi için radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır. Bu durumlarda cerrahi rezeksiyon sonrası RT alanlar ile sadece progresyon sırasında RT alanlar arasında yapılan çalışmada sağkalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (159).

Radyoterapiye bağlı aylar-yıllar içinde gelişen lökoensefalopati nedeniyle hastalarda ilerleyici dezoryantasyon, kişilikte bozulma, yürüme ve dengede kayıp, üriner inkontinans gelişebilmektedir. Bu nedenle LGG'li hastalarda radyasyon lökoensefalopatisini önleme amacıyla cerrahi sonrası tümör progresif sürece girene kadar RT ertelenmelidir. HGG'li tümörlerde ise cerrahi tedavi sonrası genellikle tedaviye RT ve alkileyici kemoterapötik ilaçlar eklenmektedir (159).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 17.01.2017 tarihli Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülmüş olup kurulun konu ile ilgili 2017/01 sayılı kararı ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda onaylanmıştır.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya 01.01.2010 - 01.04.2017 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Nöroşirurji bölümüne başvuran, preop dönemde MRI çekimleri yapılan, opere edilen, patolojisi grade II, grade III, grade IV glial tümör olarak gelen 114 hasta (64 erkek, 50 bayan) alınmıştır. 50 hastaya tümör protokolü olarak preop dönemde MR spektroskopi, MR perfüzyon, MR diffüzyon çekilmiş, sonuçları hastane bilgi sisteminden elde olunmuştur. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve patolojik tanıları ve dereceleri hastanemizin bilgi sisteminden elde edilmiştir.

Tüm hastaların patolojik tanısı Selçuk Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda alınmıştır.

3.1.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1) 01.01.2010- 01.04.2017 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmuş olmak
- 2) Sadece cerrahi tedavisi kliniğimizde yapılmış ve patoloji sonucu grade II, grade III, grade IV gliom olmak
- 3) Preop dönemde hastanın mr görüntüleri ve patoloji preparatlarının bilimsel çalışmalarda kullanımı için onam alınmış olmak
- 4) Preop dönemde MRI çekilmiş olmak
- 5) Karnowsky performans skalası 70 üzerinde olması
- 6) Operasyon sırasında total ya da gross total tümör eksizyonu yapılmış olmak
- 7) Grade III ve Grade IV hastaların postoperatif dönemde onkolojik tedavi almış olması (Toplam 54-66 Gy RT, eşzamanlı Temozolamid almış ve sonrasında 6 kür daha Temozolamid tedavisi almış olması)

3.1.2. Çalışmadan dışlama kriterleri

- 1) Çalışmaya katılmayı kabul etmemiş olmak
- 2) Araştırmaya alınma kriterlerine sahip olmayan kişiler
- 3) Karnowsky performans skalası 70 altında olması
- 4) Operasyon sırasında subtotal ya da biyopsi yapılmış olması
- 5) Patolojisi oligoastrositom olan hasta grubu, CNS DSÖ 2016'da önerilmemesi sebebi ile çalışma grubuna alınmamıştır.

3. 2. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ

Çalışmaya alınan hastalara SÜTF Hastanesi Radyoloji bölümü MR ünitesinde SİEMENS-AERA 1,5 T MR görüntüleme cihazı ile MRS incelemeleri yapılmıştır.

3. 2. 1. MRSpektroskopi İncelemesinde Kullanılan Sekanslar

Öncelikle aksial-sagittal-koronal planlarda 5 mm kesit kalınlığı ile TSE T2A görüntüler (TR:4300 msn, TE:87 msn),T1A (TR:500 msn, TE:10 msn) T2 Flair (TR :9000 msn, TE:10 msn) elde edilmiştir.

3. 2. 1.1. Ölçümler

MR spektroskopik ölçümler spektral rezolüsyonun etkilenmemesi amacıyla kontrastverimi öncesinde yapılmıştır. Spektroskopik incelemede VOİ seçimi öncesi alınan aksial, koronal ve sagittal TSE T2 görüntülerde tümör hücrelerinin yoğun olarak izlendiğini düşündüğümüz tümörün solid kesimlerini içeren koyu gri alanların VOİ'ye dahil olduğu incelemeler çalışmaya dahil edilmiştir. Tümör dokusunun hemorajik, kistik-nekrotik alanlarından dolayı solid komponentine yönelik spektrumun elde edilememesi sonucu spektrumu optimum kalitede olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. VOİ'nin manyetik alan homojenitesinin etkilenmemesi için ventrikül, vasküler yapı, kemik, metalik materyallerden uzak bir alanaya yerleştirilmesine özen gösterilmiş ve karşılaştırma amaçlı karşı hemisfere yerleştirilen VOİ ile eşit hacimde olmasına dikkat edilmiştir.

3. 2.1.2. Ölçme Ve Değerlendirme

MRS incelemede önceden MR bilgisayar ünitesi tarafından otomatik olarak hesaplanan ve PDF olarak kaydedilen Cho/NAA ve Cho/Cre değerleri

kaydedilmiştir. SÜTF hastanesinde tanı alan tüm hastalara kraniyotomi ile sağ kalıma büyük ölçüde katkısı olan mümkün olan en geniş rezeksiyon uygulanarak lezyonların kitle etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmış ve böylece çıkarılan tümör dokusunun tüm alanlarının değerlendirilebilmesi ile en doğru patolojik tanının konulması sağlanmıştır. Böylece stereotaktik biopsinin patolojik tanı koymadaki düşük duyarlılığı giderilmiş ve patolojik olarak daha güvenilir sonuçlar elde edilmiştir.

3.2.2. MR Perfüzyon Görüntüleme

DSK perfüzyon incelemesinde, hastalara antekubital venden 18 G kanülle damaryolu açtıktan sonra 0,2 mmol/kg dozunda ve 3 ml/sn injeksiyon hızıyla gadolinyumlu kontrast madde otomatik enjektörle bolus infüzyon şeklinde verildi. Ardından 4 ml/sn hızda 20 ml serum fizyolojik verildi. T2* gradient ağırlıklı (TR:1610, TE: 30) sekansında görüntüleme yapıldı. Postprosesing aşamasında “Arterial Input Function” tanımlaması yapılarak seçtiğimiz serebral arterin intensite eğimi ile perfüzyon parametreleri ve fonksiyon haritaları oluşturuldu.

Perfüzyon MR görüntüleme süresi toplam 1 dk 27 sn olup bu süre içerisinde gradiyent eko ekoplanar görüntüleme (GRE-EPI) sekansı ile toplam 1280 ham görüntü elde edildi.

Bu ham görüntüler iş istasyonuna (Siemens Medical Solutions, Forchheim, WIA) aktarıldıktan sonra bu cihazda değerlendirildi, rCBV haritaları elde edildi. Daha sonra perfüzyon haritalarında lezyonun solid kesimine, perfüzyonun en yüksek olduğu bölgeye ve diğer serebral hemisferde bu bölgenin simetriğindeki beyaz cevhere ROI (Region of interest), bazal ganglionlar lokalizasyonundaki lezyonlar için karşı serebral hemisferdeki bazal ganglionlara yerleştirilerek CBV ölçümleri yapıldı. Relatif serebral kan hacim oranı (rCBV) lezyondan alınan en yüksek ROI'nin karşı hemisferdeki normal beyaz cevherden alınan ROI'ye bölünmesi ile elde edildi.

3.2.3. Diffüzyon MR Görüntüleme

Bi-komissural, tek atışlı eko-düzlemsel dizi, 3 dikey doğrultu, b değerleri 0-500-1000 s / mm². CMRI ve ADC harita görünümüne dayanarak tümörün solid koomponentine; içerisine kistik alan ve damar girmeyecek şekilde; Roi alanları yerleştirildi. Alınan ADC katsayı değerleri, Siemens Syngo E11 de değerlendirilerek $\times 10^{-3} \times 10^{-3}$ mm²/sn olarak kaydedildi.

3.3. Patoloji Protokolü

Çalışmaya 01.01.2010 - 01.04.2017 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Nöroşirurji bölümünde opere edilen, patolojisi grade II, grade III, grade IV glial tümör olarak tespit edilen 114 hastanın Patoloji Anabilim Dalında arşivlenen parafin bloklar ve preparatlar kullanıldı. Her olguda tümörü en iyi temsil eden preparatların blokları belirlenerek Leica RM2255 model mikrotom cihazı ile 4 mikron kalınlığında kesildi. 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 p53, Ki-67, IDH1 ve ATRX immünohistokimyasal olarak boyandı. Boyama prosedürü ve antikor özellikleri tablo 3.1'de gösterilmiştir. Boyanan preparatlar Olympus BX53 marka, çift başlıklı ışık mikroskobunda 2 patolog (PK, TG) tarafından değerlendirildi.

Tablo3.1: Boyama prosedürü ve antikor özellikleri

	P53	Ki-67	IDH1	ATRX
Antikor özellikleri	Mouse monoklonal, Anti p53 antibody, DO7, BioGenex	Mouse monoklonal, Anti Ki-67 antigen, DAKO, Clone MIB1	Mouse Anti-Human Isocitrate Dehydrogenase (IDH)(cloneH09), Master diagnostica	ATRC (D-5): SC- 55584, Santa Cruz Biotechnology, ING
Konsantrasyon	1/100	Konsantre	Kullanıma hazır	1/50
Ön işlem	60 dk EDTA	30 dk Sitrata	60 dk EDTA	60 dk EDTA
İnkübasyon Süresi	24 dk	44 dk	44 DK	60 dk

İmmünohistokimyasal olarak Ki-67(MIB-1) ekspresyonu 1000 hücrede kuvvetli nükleer pozitif hücreler sayılarak yüzde olarak hesaplanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak p53 ekspresyonu değerlendirilirken nükleer koyu kahverengi boyanma pozitif kabul edildi. Buna göre boyanmanın %50'den az olması negatif, % 50 ve üzeri ise pozitif kabul edildi.

p53 ile yapılan immünohistokimyasal boyamada kontrol grubu olarak over seröz karsinomu alındı. Ki-67 antikoruna ile yapılan immünohistokimyasal boyamada kontrol grubu olarak tonsil dokusu kullanıldı.

IDH1 ve ATRX antikoruna ile yapılan immünohistokimyasal boyamada daha önce pozitif ve negatif olduğu bilinen 2 olgu, pozitif ve negatif kontrol grubu olarak

kullanılmıştır. Her iki mutasyonda preparatlarda tümör alanları işaretlenerek değerlendirildi.

3.4.İstatistiksel incelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18,0 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 verilerek gruplar arasında Chi-square testi kullanıldı. İki ayrı grubun belli bir değişkene ait ölçümlerini karşılaştırmak için normal dağılan gruplar için Student-t testi kullanıldı. Çoklu grupların karşılaştırılması için, One-Way ANOVA testiyle birlikte TUKEY ve Tamhane's T2 testi yapıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede spearman korelasyon analizi kullanıldı. Bağımlı bir değişkeni etkileyen bağımsız değişkenler modeli değerlendirilirken lineer regresyon analizi kullanıldı. Survival analizlerde Kaplan-Meier testi Log Rank (Mantel Cox) analiziyapıldı. Cut off değerleri belirlemede Roc curve analiziyapıldı. Korelasyon katsayısı (r); 0,000-0,249 arası zayıf; 0,250-0,499 arası orta; 0,500-0,749 arası güçlü; 0,750-1,000 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 01.01.2010-15.04.2017 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Nöroşirurji bölümüne başvuran kliniğimizce opere edilen hastalar içerisinde histopatolojik tanısı grade II, grade III ve grade IV glial tümör olarak tespit edilen 114 hasta alındı. Bu hastaların tamamına IDH1 ve ATRX immünojenetik çalışmalar yapıldı. Hastalar retrospektif olarak incelenerek Ki-67 ve P53 boyaması yapılanlar ayrıca değerlendirmeye alındı. Ayrıca hastaların MR görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi, 50 tanesinin aMRI görüntülemeleri retrospektif olarak çıkarıldı ve bu değerler ile patolojik sonuçlar arasında istatistiksel çalışmalar yapıldı.

Hastaların 64 tanesi erkek (%56,1), 50 tanesi kadındı (%43,9). Hastaların yaş ortalaması $51,3 \pm 16,9$ (en düşük 17, en yüksek 84) idi. Hastaların 54 tanesi (%47,4) takip sırasında öldü, 60 tanesi ise (%52,6) araştırma sonuçlandığında halen

yaşamaktadır. 37 hastanın patolojisi astrositom (32,5), 14 tanesi oligodendrogliom (%12,2) ve 63 hastanın patolojisi glioblastom idi (%55,2). Hastalardan 25'i grade II (%21,9), 26'sı grade III, 63'ü ise (%55,3) grade IV idi. Tüm hastalara IDH1 ve ATRX boyaması yapılmış olup 47 tanesi IDH mutant (%41,2) ve 67 tanesi IDH wild tip (%58,8) olarak tespit edildi. 25 tanesi ATRX mutasyonu pozitif (%21,9), 89 tanesi ATRX mutasyonu negatifti (%78,1). Retrospektif olarak değerlendirildiğinde 75 hastaya p53 bakıldığı; bu hastaların 56 tanesi p53 negatif, (%74,7), 19 tanesinin ise (%25,3) p53 pozitif olduğu görüldü.



Tablo4.1: Grade II, III, IV tümörlerin yaş, aMRI bulguları ve Ki-67 proliferasyon değeri ile karşılaştırılması

		N	ortalama	Std. sapma	Minimum	Maximum	P (ANOVA)	P (Post Hoc Testleri)		
^a Yas	Grade II	25	42,04	18,07	17,00	70,00	<0,001	Grade II	Grade III	0,99
	Grade III	26	43,46	16,97	17,00	75,00			GradeIV	<0,001
	Grade IV	63	57,73	13,34	20,00	84,00		Grade III	Grade II	0,99
	Toplam	114	51,04	16,93	17,00	84,00			GradeIV	<0,001
^b Tümör volümü	Grade II	25	34,09	19,27	12,50	91,00	0,363	GradeIV	Grade II	0,45
	Grade III	26	42,06	22,21	14,50	91,00			Grade III	0,93
	GradeIV	63	40,22	21,70	9,00	103,00		Grade II	Grade III	0,38
	Toplam	114	39,30	21,32	9,00	103,00			GradeIV	0,45
^b PWI (rCBV)	Grade II	11	1,40	0,41	1,10	2,50	<0,001	Grade III	Grade II	0,24
	Grade III	7	2,03	0,54	1,30	3,00			GradeIV	0,01
	GradeIV	32	3,08	0,91	1,80	6,00		GradeIV	Grade II	<0,001
	Toplam	50	2,57	1,05	1,10	6,00			Grade III	0,01
^b Cho/Cre	Grade II	11	3,02	1,31	2,00	6,00	0,268	Grade II	Grade III	0,98
	Grade III	7	3,17	1,48	1,50	5,20			GradeIV	0,31
	GradeIV	32	3,88	1,78	1,50	9,00		Grade III	Grade II	0,98
	Toplam	50	3,59	1,67	1,50	9,00			GradeIV	0,57
^b Cho/NAA	Grade II	11	5,37	4,20	2,40	14,00	0,055	GradeIV	Grade II	0,14
	Grade III	7	4,89	3,71	2,10	12,00			Grade III	0,14
	GradeIV	32	8,02	3,83	1,90	18,00		Grade II	Grade III	0,96
	Toplam	50	7,00	4,06	1,90	18,00			GradeIV	0,14
^b DWI ADC (*10 ⁻³ x10 ⁻³ mm ² /sn)	Grade II	11	107,36	44,52	56,00	177,00	<0,001	Grade III	Grade II	<0,001
	Grade III	7	193,43	23,56	159,00	228,00			GradeIV	1,00
	GradeIV	32	191,81	55,49	122,00	350,00		GradeIV	Grade II	<0,001
	Toplam	50	173,46	60,65	56,00	350,00			Grade III	1,00
^a Ki67	Grade II	25	2,64	1,34	1,00	5,00	<0,001	Grade II	Grade III	<0,001
	Grade III	26	15,96	13,62	0,00	60,00			GradeIV	<0,001
	GradeIV	63	29,33	16,94	2,00	70,00		Grade III	Grade II	<0,001
	Toplam	114	20,43	17,82	0,00	70,00			GradeIV	<0,001

^a=Tamhane Test, ^b=Tukey Test

Grade II, III ve IV tümör grupları arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı idi (p <0,001). Bu fark grade II ile IV ve grade III ile IV arasında anlamlı iken (p <0,001); grade II ile III arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Grade II, III ve IV tümör grupları arasında tümör volümü karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Grade II, III ve IV tümör grupları arasında CBV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ($p < 0,001$) Grade IV tümörleri için PWI rCBV oranı cut off (sınır) değeri 2,05 idi. (sensitive %90, spesifite %78) (şekil 4.1)

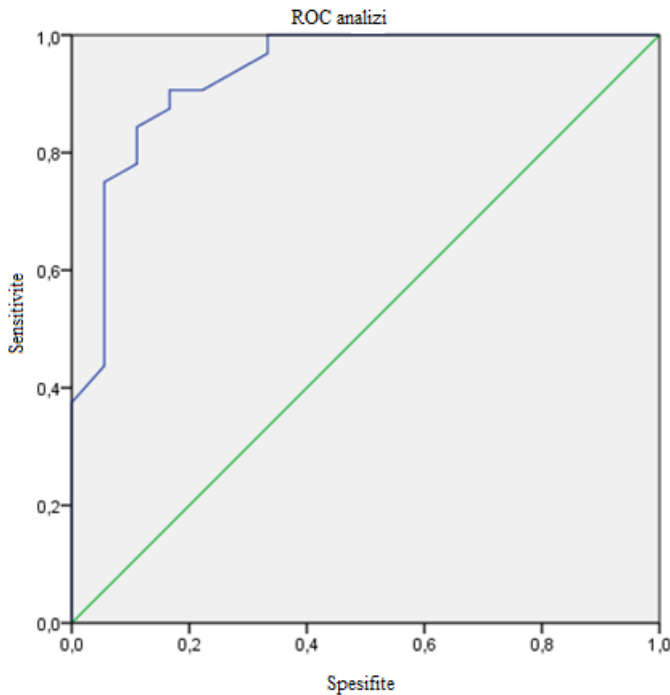
Grade II, III ve IV tümör grupları arasında Cho/NAA oranı karşılaştırılınca istatistiksel olarak fark saptanmadı ancak tümör grade'ı arttıkça Cho/NAA oranı artmakta idi ($p = 0,055$).

Grade II, III ve IV tümör grupları arasında Cho/Cr oranı karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p > 0,05$)

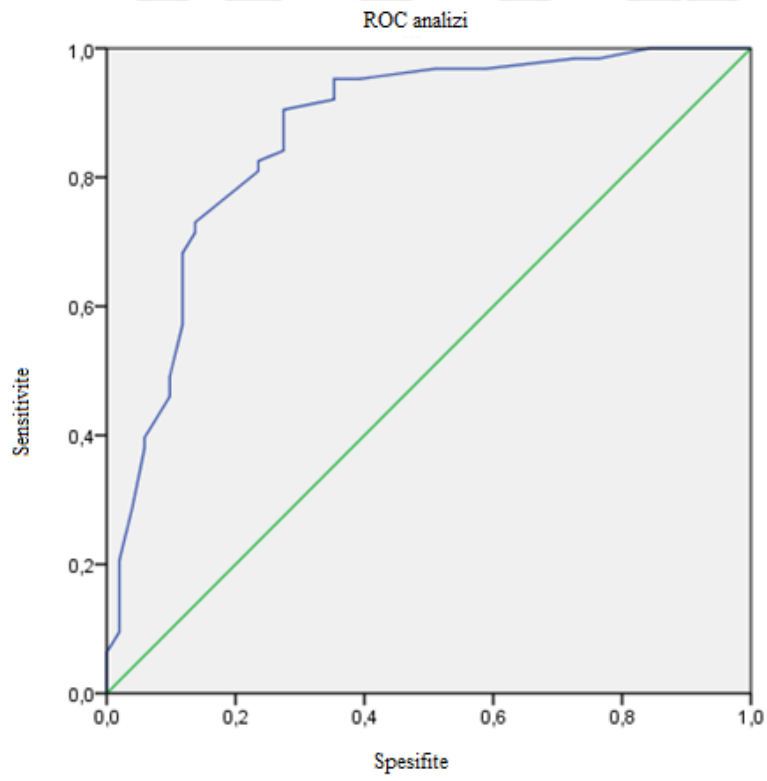
Grade II, III ve IV tümör grupları arasında DWI ADC katsayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$). Bu fark grade II ile III ($p < 0,001$) ve grade II ile IV arasında ($p < 0,001$) mevcutken grade III ve grade IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,005$).

Grade II, III ve IV tümör grupları arasında Ki-67 proliferasyon değeri tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Ayrıca grade IV için Ki-67 cut off değeri %11 idi (%90 sensitivite, %73 spesifite) (şekil 4.2).

Şekil 4.1: Grade IV PWI rCBV değeri cut off değeri ROC analizi grafiği



Şekil 4.2: Grade IV için Ki-67 proliferasyon değeri cut off değeri ROC analizi grafiği



Tablo 4.2: IDH mutand ve wild tip açısından MRI bulguları ve Ki-67 nin karşılaştırılması

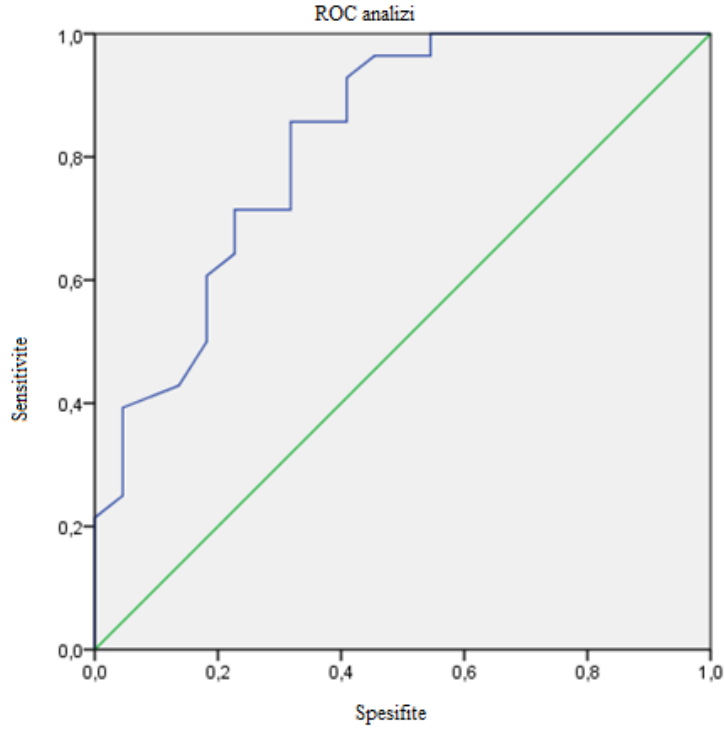
IDH		N	ortalama	Std. sapma	Min-max	t	p
Tümör volümü	Mutand	47	36,24	21,63	9,00-91,00	-1,29	0,20
	Wild tip	67	41,44	21,01	11,0-103,0		
PWI rCBV)	Mutand	22	1,92	0,75	1,10-3,50	-4,51	<0,001
	Wild tip	28	3,07	0,99	1,60-6,00		
Cho/Cr	Mutand	22	3,24	1,19	1,50-6,00	-1,32	0,19
	Wild tip	28	3,86	1,94	1,50-9,00		
Cho/ NAA	Mutand	22	6,33	4,27	2,20-17,00	-1,04	0,30
	Wild tip	28	7,53	3,88	1,90-18,00		
DWI ADC ($\times 10^{-3} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$)	Mutand	22	159,05	71,12	56,0-326,0	-1,51	0,14
	Wild tip	28	184,79	49,39	122,0-350,0		
Ki67	Mutand	47	10,36	10,81	0,00-42,00	-5,72	<0,001
	Wild tip	67	27,49	18,43	1,00-70,00		

IDH mutant ve wild tip arasında tümör volümü, Cho/Cr, Cho/NAA, DWI ADC katsayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$)

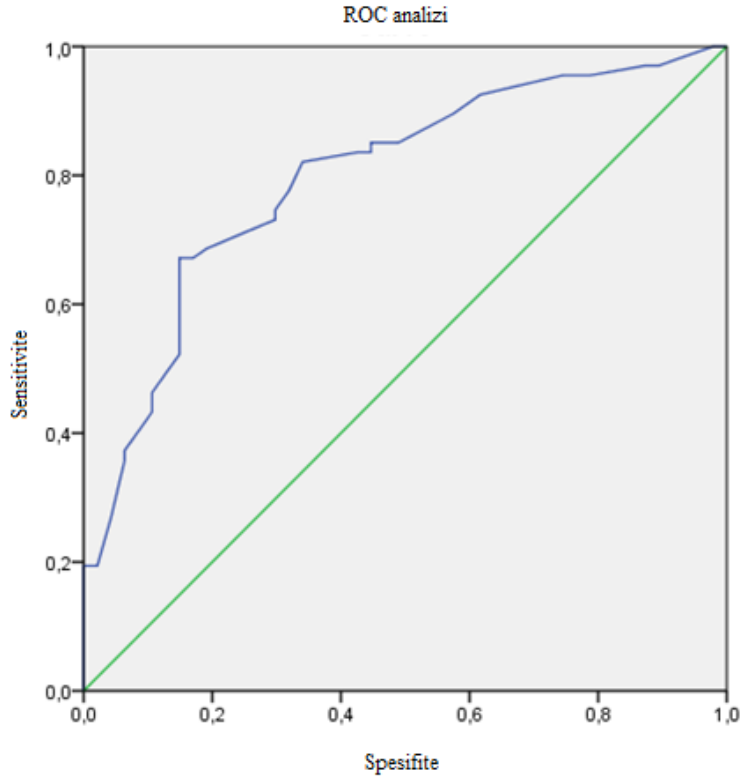
IDH mutant ve wild tip arasında PWI rCBV değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). IDH mutant olanlarda rCBV değeri ortalama $1,92 \pm 0,75$ iken, IDH wild tip olanlarda rCBV değeri $3,07 \pm 0,99$ idi. Bu çalışmamızda IDH mutant-wild tip ayrımında PWI rCBV değeri cut off değeri 2,15 idi. (sensitive %85 sipesifite %64) (şekil 4.3)

IDH mutant ve wild tip arasında Ki-67 proliferasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). IDH mutant olanlarda Ki-67 ortalama $10,36 \pm 10,81$ iken IDH wild tip olanlarda ortalama $27,49 \pm 18,43$ idi. Bu çalışmamızda IDH mutant-wild tip ayrımında Ki-67 proliferasyon cut off değeri %11 idi. (sensitive %82 sipesifite %66) (şekil 4.4)

Şekil 4.3: IDH mutand wild tip ayrımında PWI rCBV cut off değeri ROC analizi



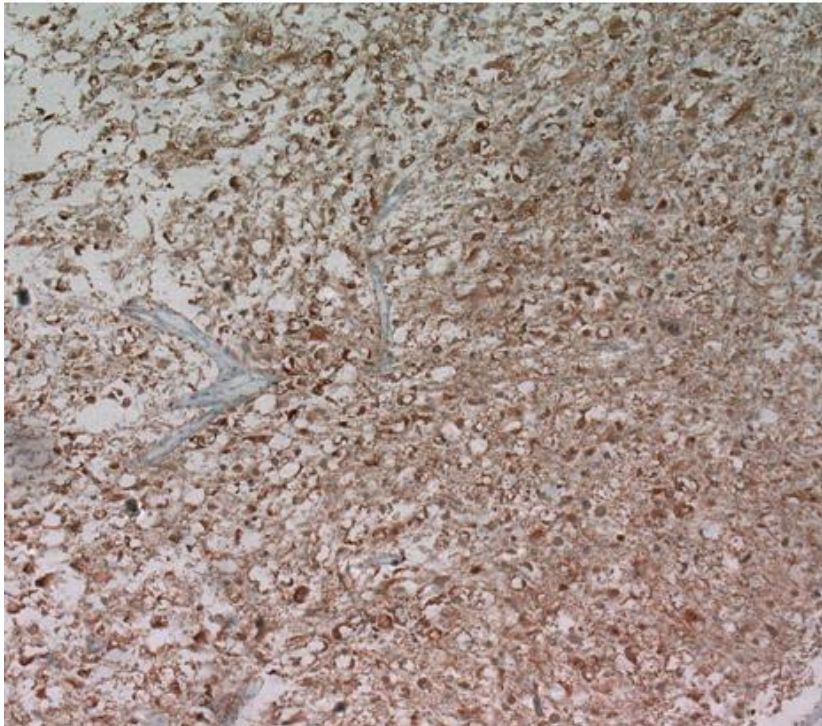
Şekil 4.4: IDH mutand wild tip ayrımında Ki-67 değeri cut off değeri ROC analizi



Tablo 4.3: Grade II IDH mutand ve IDH wild tip tümörlerin aMRI verileri ve Ki-67 proliferasyon değeri ile karşılaştırılması

IDH		N	ortalama	Std. sapma	t	p
Tümör volümü	Mutand	19	29,72	18,50	-2,165	0,041
	Wild tip	6	47,92	15,79		
Perfuzyon(rCBV)	Mutand	11	1,40	0,41	a	a
	Wild tip	0*				
Cho/Cr	Mutand	11	3,02	1,31	a	a
	Wild tip	0*				
Cho/ NAA	Mutand	11	5,37	4,20	a	a
	Wild tip	0*				
Diffuzyon (*10 ⁻³ x10 ⁻³ mm ² /sn)	Mutand	11	107,36	44,52	a	a
	Wild tip	0*				
Ki67	Mutand	19	2,47	1,15	-1,119	0,27
	Wild tip	6	3,17	1,83		

Grade II IDH mutand ve wild tip arasında tümör volümü açısından anlamlı fark mevcuttu($p<0,05$). Tümör volümü grade II IDH mutand olanlarda ortalama $29,72 \pm 18,50 \text{ cm}^3$ iken; IDH wild tip olanlarda tümör volümü ortalama $47,92 \pm 15,7 \text{ cm}^3$ idi. Diğer veriler grade II IDH wild tip tümör protokolojisi ile MR çekilmiş hiç vakamız olmaması sebebi ile yapılamadı. Grade II IDH mutand(Şekil4.5) ve wild tip arasında Ki-67 proliferasyon değeri açısından anlamlı fark yoktu.

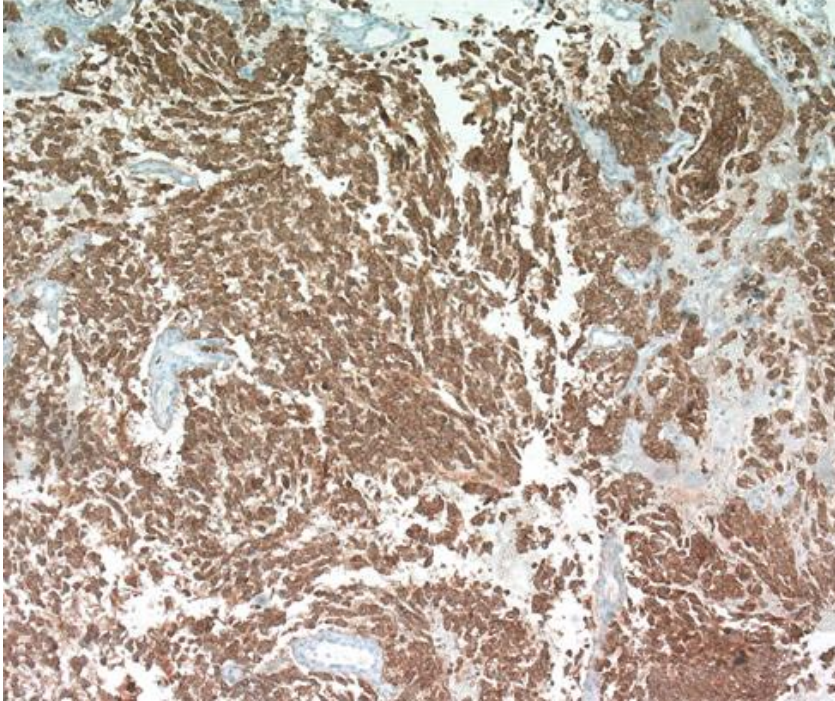


Şekil4.5: Grade II IDH mutand tümör görünümü (x100)

Tablo 4.4: Grade III tümörlerde IDH mutand ve wild tip tümörlerin aMRI verileri ve Ki-67 proliferasyon değeri ile karşılaştırılması

IDH		N	ortalama	Std. sapma	t	p
Tümör volümü	Mutand	19	40,82	22,69	-0,462	0,64
	Wild tip	7	45,43	22,19		
PWI (rCBV)	Mutand	4	2,08	0,70	0,241	0,81
	Wild tip	3	1,97	0,35		
Cho/Cr	Mutand	4	3,30	1,53	0,664	0,81
	Wild tip	3	3,00	1,73		
Cho/ NAA	Mutand	4	4,28	2,53	0,111	0,65
	Wild tip	3	5,70	5,47		
DWI ADC (*10 ⁻³ x10 ⁻³ mm ² /sn)	Mutand	4	206,25	20,79	2,066	0,94
	Wild tip	3	176,33	15,82		
Ki67	Mutand	19	13,42	10,01	-1,617	0,119
	Wild tip	7	22,86	19,90		

Grade III IDH mutand(şekil4.6) ve wild tip arasında tümör volümü, PWI rCBV değeri, Cho/Cr ve Cho/NAA oranı, DWI ADC katsayısı ve Ki-67 proliferasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.(p>0,05)



Şekil4.6: Grade III IDH pozitif mikroskopik görünüm (x100)

Tablo 4.5: Grade II ve III tümörlerde IDH mutand ve wild tip tümörlerin aMRI verileri ve Ki-67 proliferasyon değeri ile karşılaştırılması

IDH		N	ortalama	Std. sapma	t	p
Tümör volümü	Mutand	15	1,58	0,56	-1,121	0,27
	Wild tip	3	1,97	0,35		
PWI (rCBV)	Mutand	15	3,09	1,32	0,108	0,915
	Wild tip	3	3,00	1,73		
Cho/Cr	Mutand	15	5,08	3,77	-0,244	0,811
	Wild tip	3	5,70	5,47		
Cho/ NAA	Mutand	15	133,73	59,64	-2,379	0,032
	Wild tip	3	176,33	15,82		
DWI ADC (*10 ⁻³ x10 ⁻³ mm ² /sn)	Mutand	38	7,94	8,96	-1,560	0,125
	Wild tip	13	13,77	17,43		

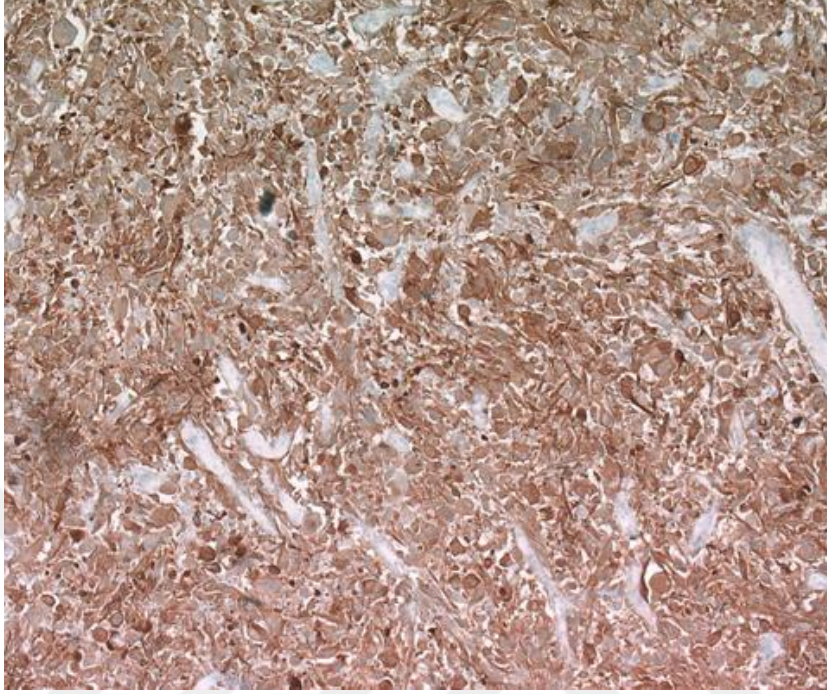
Grade II ve III IDH mutand ve wild tip arasında tümör volümü, PWI rCBV değeri, Cho/Cr oranı ve DWI ADC katsayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Grade II ve III IDH mutand ve wild tip arasında Cho/NAA oranı açısından anlamlı fark mevcuttu.(p<0,05)

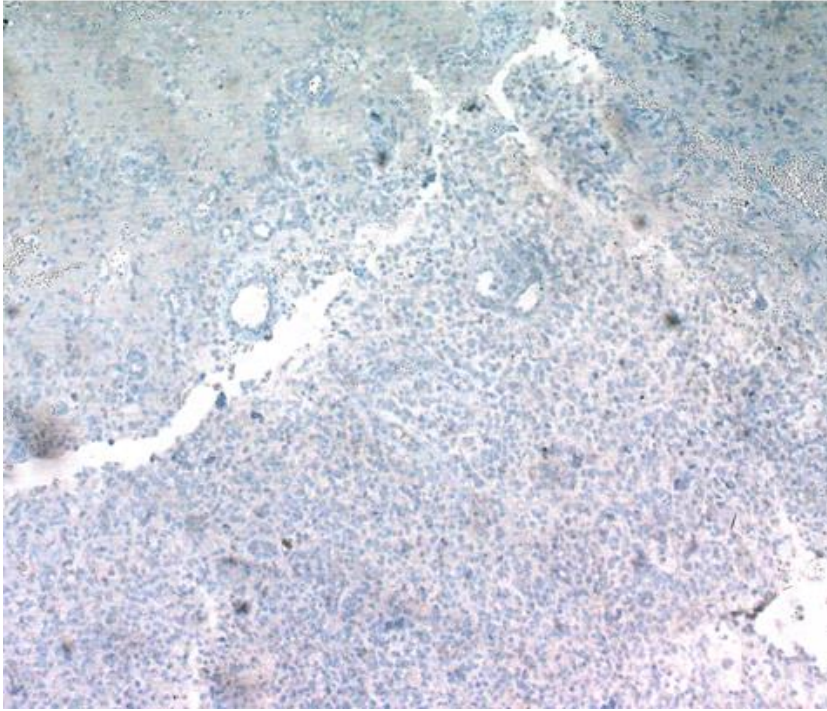
Tablo 4.6: Grade IV tümörlerde IDH mutand ve wild tip tümörlerin aMRI bulguları ve Ki-67 proliferasyon değeri ile karşılaştırılması

IDH		N	ortalama	Std. sapma	t	p
Tümör volümü	Mutand	9	40,33	24,32	0,016	0,987
	Wild tip	54	40,20	21,49		
Perfuzyon(rCBV)	Mutand	7	2,66	0,56	-1,431	0,16
	Wild tip	25	3,20	0,96		
Cho/Cr	Mutand	7	3,56	0,84	-0,528	0,60
	Wild tip	25	3,96	1,97		
Cho/ NAA	Mutand	7	9,00	4,27	0,762	0,45
	Wild tip	25	7,74	3,74		
Diffuzyon (*10 ⁻³ x10 ⁻³ mm ² /sn)	Mutand	7	213,29	66,09	1,165	0,25
	Wild tip	25	185,80	52,09		
Ki67	Mutand	9	20,56	12,50	-1,705	0,93
	Wild tip	54	30,80	17,22		

Grade IV IDH mutand (şekil4.7) ve wild tip (şekil 4.8) arasında tümör volümü, PWI rCBV değeri, Cho/Cr, Cho/NAA oranı, DWI ADC katsayısı ve Ki-67 proliferasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.($p>0,05$)



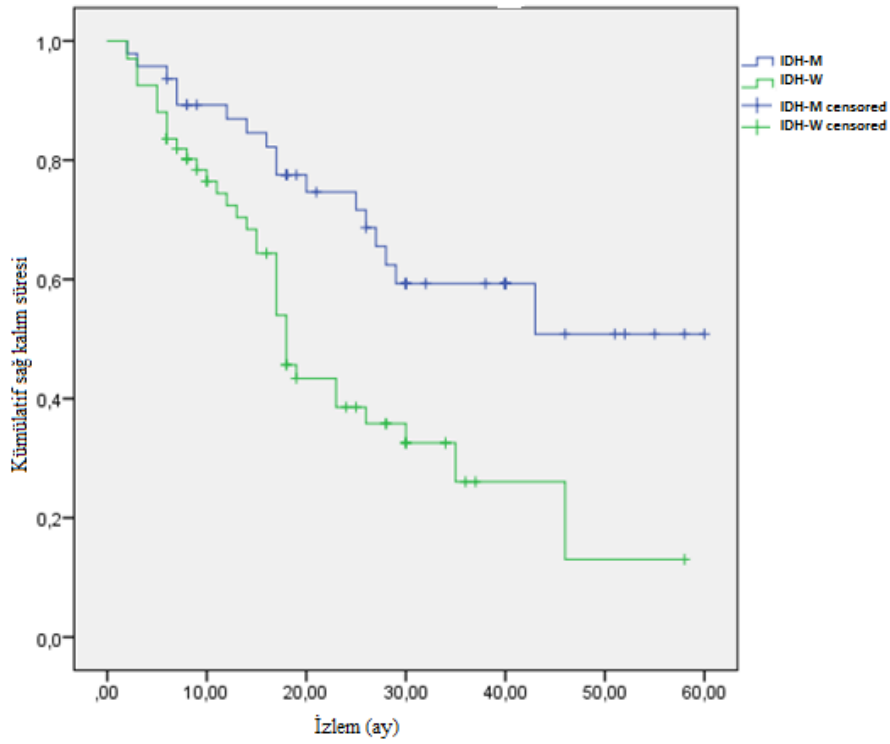
Şekil4.7: Grade IV IDH mutand mikroskoik görünüm (x100)



Şekil4.8: Grade IV IDH wild tip mikroskopik görünüm (x100)

Tablo 4.7: IDH mutand ile IDH wild tip tümörler arasında sağ kalım süresi karşılaştırılması ve grafisi (Şekil 4.9)

IDH	Toplam	Öldü	Censored		Mean ^a			p
			Yaşayan	Sağ kalım süresi	Std. sapma	95% Güven aralığı		
Mutand	47	17	30	41,189	3,518	34,293	48,085	0,002
Wild tip	67	37	30	25,227	2,849	19,643	30,812	
Genel	114	54	60	33,061	2,430	28,298	37,825	



IDH mutand ile wild tip arasında sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.($p<0,05$)

IDH mutand toplam 47 hasta olup 17'si takip sırasında öldü, 30'u yaşıyordu. IDH mutand olanlar ortalama $41,18 \pm 3,51$ ay sağ kalım süresi mevcuttu. IDH wild tip ise toplam 67 hasta olup 37 tanesi takipleri sırasında öldü, 30'u yaşıyordu. IDH wild tip olanlar ortalama $25,22 \pm 2,84$ ay sağ kalım süresi mevcuttu.($p<0,05$)

Tablo 4.8: IDH regresyon tablosu

Model		Beta	t	p	Tolerance	VIF	r ²	F	p
IDH	PWI (rCBV)	0,297	0,886	0,388	0,443	2,258	0,151	0,757	0,56
	Cho/Cr	-0,327	-0,880	0,391	0,361	2,771			
	Cho/ NAA	0,355	1,046	0,310	0,432	2,314			
	DWI ADC ($\times 10^{-3} \times 10^{-3}$ mm ² /sn)	0,115	0,398	0,695	0,602	1,662			

PWI rCBV değeri, Cho/Cr, Cho/NAA oranları ve DWI ADC katsayısı ile oluşturulan regresyon modelinde istatistiksel olarak IDH'ın anlamlı olarak etkilenmediği görüldü. ($r^2=0,151$, $p=0,56$)

Tablo4.9: Astrositomlarda IDH Mutand ile IDH wild tip tümörlerin aMRI ve Ki-67 bulguları ile karşılaştırılması

IDH		N	Ortalama	Std. sapma	t	p
Tümör volümü	Mutand	28	33,82	20,60	-1,572	0,12
	Wild tip	9	46,39	21,71		
PWI (rCBV)	Mutand	11	1,60	0,56	-0,812	0,43
	Wild tip	2	1,95	0,49		
Cho/Cr	Mutand	11	3,21	1,48	2,718	0,022
	Wild tip	2	2,00	0,00		
Cho/ NAA	Mutand	11	5,94	4,10	2,573	0,026
	Wild tip	2	2,55	0,64		
DWI ADC ($\times 10^{-3} \times 10^{-3}$ mm ² /sn)	Mutand	11	132,27	63,60	-2,661	0,022
	Wild tip	2	185,00	7,07		
Ki67	Mutand	28	7,66	8,10	-1,256	0,21
	Wild tip	9	13,11	18,41		

Astrositomlarda IDH mutand ve wild tip arasında tümör volümü, PWI rCBV değeri, ve Ki-67 proliferasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$)

Astrositomlarda IDH mutand ve wild tip arasında Cho/NAA, Cho/Cr oranı, DWI ADC katsayısı açısından anlamlı fark mevcuttu.($p<0,05$)

Tablo 4.10: Oligodendrogliomlarda IDH mutand ve wild tip tümörlerin aMRI bulguları ve Ki-67 proliferasyon değerleri ile karşılaştırılması

IDH		Toplam sayı	ortalama	Std. sapma	t	p
PWI (rCBV)	Mutand	4	1,53	0,66	-0,649	0,56
	Wild tip	1	2,00			
Cho/Cr	Mutand	4	2,78	0,80	-2,483	0,089
	Wild tip	1	5,00			
Cho/ NAA	Mutand	4	2,73	0,51	-16,192	0,001
	Wild tip	1	12,00			
DWI ADC (*10 ⁻³ mm ² /sn)	Mutand	4	137,75	55,55	-0,342	0,75
	Wild tip	1	159,00			
Ki67	Mutand	10	8,73	11,49	-0,831	0,42
	Wild tip	4	15,25	17,51		

Oligodendrogliomlarda IDH mutand ve wild tip arasında PWI rCBV değeri, Cho/Cr oranı, DWI ADC katsayısı ve Ki-67 proliferasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.($p>0,05$)

Oligodendrogliomlarda IDH mutand ve wild tip arasında Cho/NAA oranı açısından anlamlı fark mevcuttu.($p<0,001$)

Tablo 4.11: Glioblastomlarda IDH mutand ve wild tip tümörlerin aMRI bulguları ve Ki-67 proliferasyon değerleri ile karşılaştırılması

IDH		Toplam sayı	ortalama	Std. sapma	T	p
PWI (rCBV)	Mutand	7	2,66	0,56	-1,431	0,163
	Wild tip	25	3,20	0,96		
Cho/Cr	Mutand	7	3,56	0,84	-0,528	0,601
	Wild tip	25	3,96	1,97		
Cho/ NAA	Mutand	7	9,00	4,27	0,762	0,452
	Wild tip	25	7,74	3,74		
DWI ADC (*10 ⁻³ mm ² /sn)	Mutand	7	213,29	66,09	1,165	0,253
	Wild tip	25	185,80	52,09		
Ki67	Mutand	9	20,56	12,50	-1,705	0,093
	Wild tip	5	30,80	17,22		

Glioblastomlarda IDH mutand ve wild tip arasında PWI rCBV değeri, Cho/Cr, Cho/NAA, DWI ADC katsayısı ve Ki-67 proliferasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.($p>0,05$)

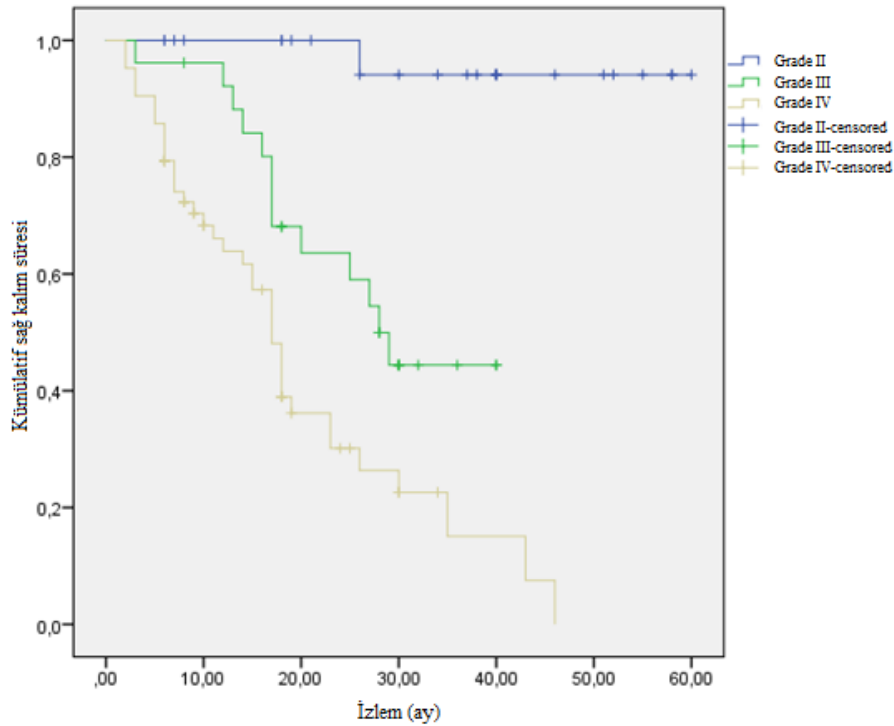
Tablo 4.12: IDH mutand ve wild tip tümörlerin tümör yeri açısından karşılaştırılması

			Tümör yeri					Toplam	X ² /p
			Frontal	Temporal	Occipital	Pariyetal			
IDH	Mutand	Count	25	9	0	12	46	X ² =12,408 P=0,006	
		% within ıdh	54,3%	19,6%	0,0%	26,1%	100,0%		
		% within tümöryeriyeni	62,5%	30,0%	0,0%	34,3%	42,2%		
		% of Toplam	22,9%	8,3%	0,0%	11,0%	42,2%		
	Wild tip	Count	15	21	4	23	63		
		% within ıdh	23,8%	33,3%	6,3%	36,5%	100,0%		
		% within tümöryeriyeni	37,5%	70,0%	100,0%	65,7%	57,8%		
		% of Toplam	13,8%	19,3%	3,7%	21,1%	57,8%		
Toplam		Count	40	30	4	35	109		
		% within ıdh	36,7%	27,5%	3,7%	32,1%	100,0%		
		% within tümöryeriyeni	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
		% of Toplam	36,7%	27,5%	3,7%	32,1%	100,0%		

IDH mutand ve wild tip tümörlerin bulundukları loblar açısından karşılaştırıldığında IDH mutand tümörler çoğunlukla frontal lobda yerleşirken (%54,3); IDH wild tip tümörler ise çoğunlukla pariyetal ve temporal lobda (%69,8) yerleştiği görüldü.(X²=12,408 P=0,006)

Tablo 4.13: Tümör grade grupları arasında sağkalım süresi açısından karşılaştırılması ve grafisi (Şekil4.10)

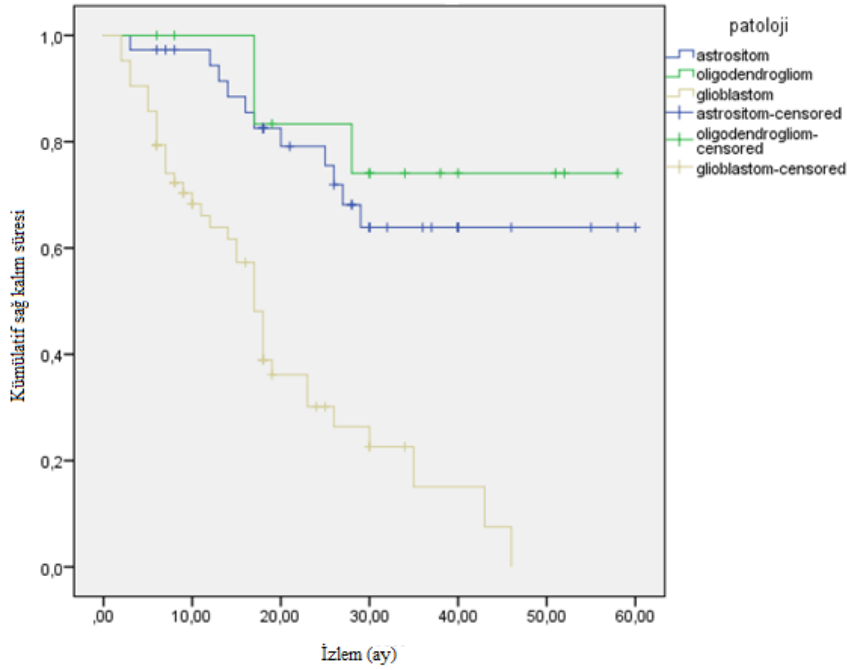
Grade	Toplam	Öldü	Censored		Mean ^a			p
			Yaşayan	Sağ kalım süresi	Std. sapma	95% Güven aralığı		
Grade II	25	1	24	58,000	1,940	54,197	61,803	<0,001
Grade III	26	13	13	28,271	2,399	23,569	32,973	
GradeIV	63	40	23	19,801	2,079	15,726	23,876	
Genel	114	54	60	33,061	2,430	28,298	37,825	



Grade II, III, IV hastalar arasında sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ($p<0,001$) Grade II hastaların sağ kalım süresi $58,0\pm1,94$ ay iken, grade III hastaların $28,27\pm2,39$ ay sağ kalım süresi mevcuttu. Grade IV tümörler ise ortalama $19,8\pm2,07$ ay sağ kalım sürelerine sahipti

Tablo 4.14: Astrositom, Oligodendrogliom ve Glioblastomların sağ kalım sürelerine göre karşılaştırılması ve grafisi (Şekil 4.11)

Patoloji	To pla m	Öldü	Censored						X ² /p
			Ya şay an	Yaşayan oranı	Sağ kalım süresi	Std. sapma	95% Güven aralığı		
Astrositom	37	11	26	70,3%	45,310	3,620	38,214	52,407	X ² =30,6 09 P<0,001
Oligodendrogliom	14	3	11	78,6%	48,389	4,825	38,932	57,846	
Glioblastom	63	40	23	36,5%	19,801	2,079	15,726	23,876	
Genel	114	54	60	52,6%	33,061	2,430	28,298	37,825	



Astrositom, oligodendrogliom ve glioblastomlar arasında sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.(p<0,05)

Astrositomlar toplam 37 hasta olup 11 tanesi izlem sırasında öldü, 26'ı yaşıyordu. Astrositom tanılı hastalar ortalama 45,31±3,62 ay sağkalım süresi mevcuttu. Oligodendrogliomlu hastalar ise toplam 14 hasta olup 3 tanesi izlem sırasında öldü, 11 tanesi yaşıyordu. Oligodendrogliomlu hastalar ortalama 48,38±4,82 ay sağkalım süresi mevcuttu.(p<0,05)

Glioblastomlu hastalar ise toplam 63 hasta olup 40 tanesi izlem sırasında öldü, 23'ü yaşıyordu. Glioblastomlu hastalar ortalama $19,80 \pm 2,07$ ay sağ kalım süresi mevcuttu.

Tablo 4.15: LGG ile HGG'lerin MRI bulguları açısından karşılaştırılması

		N	ortalama	Std. sapma	t	p
PWI (rCBV)	LGG	11	1,40	0,41	-5,088	<0,001
	HGG	39	2,89	0,94		
Cho/Cr	LGG	11	3,02	1,31	-1,292	0,20
	HGG	39	3,75	1,73		
Cho/ NAA	LGG	11	5,37	4,20	-1,525	0,13
	HGG	39	7,46	3,95		
DWI ADC($\times 10^{-3} \times 10^{-3}$ mm ² /sn)	LGG	11	107,36	44,52	-4,993	<0,001
	HGG	39	192,10	50,99		

LGG ile HGG arasında PWI rCBV değeri LGG için ortalama $1,40 \pm 0,41$ iken HGG için ise $2,89 \pm 0,94$ idi. LGG ile HGG ayrımı açısından PWI rCBV değeri istatistiksel olarak anlamlı idi..($p < 0,001$)

LGG ile HGG arasında DWI ADC katsayısı LGG için ortalama $107,36 \pm 44,52$ iken HGG için ise ortalama $192,10 \pm 50,99$ idi. LGG ile HGG ayrımı açısından DWI ADC katsayısı istatistiksel olarak anlamlı idi..($p < 0,001$)

LGG ile HGG arasında Cho/Cr ve Cho/NAA oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p > 0,05$)

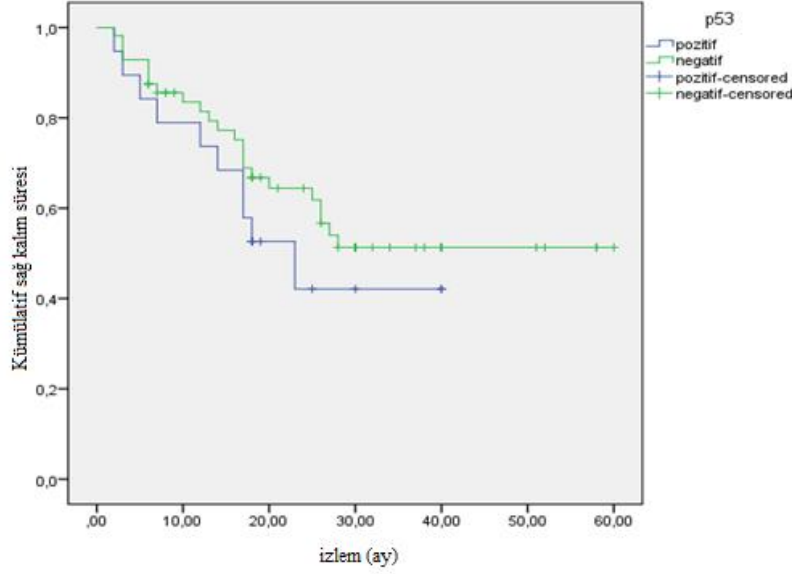
Tablo 4.16: p53 pozitif negatifliği ile aMRI bulguları ve Ki-67 değerinin karşılaştırılması

p53		N	ortalama	Std. sapma	Min-max	t	p
Tümör volümü	pozitif	19	37,58	23,59	9,00-91,00	0,032	0,97
	negatif	56	37,41	19,36	11,00-91,00		
PWI (rCBV)	pozitif	11	2,20	0,76	1,10-3,20	-0,519	0,60
	negatif	20	2,41	1,22	1,10-6,00		
Cho/Cr	pozitif	11	3,11	1,19	1,50-5,20	-0,357	0,72
	negatif	20	3,30	1,54	1,90-8,00		
Cho/ NAA	pozitif	11	7,66	4,88	2,10-17,00	1,402	0,17
	negatif	20	5,50	3,66	1,90-17,00		
DWI ADC (*10 ⁻³ x10 ⁻³ mm ² /sn)	pozitif	11	186,45	62,54	102,0-326,0	1,234	0,22
	negatif	20	157,65	62,01	56,0-250,0		
Ki67	pozitif	19	18,48	12,25	1,10-42,0	0,00	1,000
	negatif	56	18,48	18,88	0,0-70,0		

p53 pozitif ile negatifliği arasında tümör volümü, PWI rCBV değeri, Cho/Cr, Cho/NAA oranı. DWI ADC katsayısı ve Ki-67 proliferasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.(p>0,05)

Tablo 4.17: p53-sağ kalım tablosu ve grafiği (şekil 4.12)

p53	Topla m	Öldü	Censored						p
			Yaşayan	Yaşayan oranı	Sağ kalım süresi	Std. sapma	95% Güven aralığı		0,30
pozitif	19	10	9	47,4%	24,263	3,517	17,371	31,156	
negati f	56	23	33	58,9%	38,170	3,374	31,557	44,783	
Genel	75	33	42	56,0%	36,565	2,955	30,774	42,357	



p53 pozitif olan 19 hastanın 10 tanesi öldü ve 9 tanesi yaşıyordu. p53 negatif olan hasta sayısı ise 56 olup 23 tanesi öldü ve 33 tanesi yaşıyordu. p53 ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. ($p > 0,05$)

Tablo 4.18: p53 ile IDH mutand ve wild tip sonuçlarla ile karşılaştırılması

			IDH		Toplam	x²/p
			Mutand	Wild tip		
p53	Pozitif	Count	10	9	19	x²=0,117 p=0,73
		% within p53	52,6%	47,4%	100,0%	
		% within idh	23,8%	27,3%	25,3%	
		% of Toplam	13,3%	12,0%	25,3%	
	Negatif	Count	32	24	56	
		% within p53	57,1%	42,9%	100,0%	
		% within idh	76,2%	72,7%	74,7%	
		% of Toplam	42,7%	32,0%	74,7%	
Toplam		Count	42	33	75	
		% within p53	56,0%	44,0%	100,0%	
		% within idh	100,0%	100,0%	100,0%	
		% of Toplam	56,0%	44,0%	100,0%	

p53 ile IDH mutand ve wild tip arasında istatistiksel olarak anlamlılışki yoktu. ($\chi^2=0,117$, $p = 0,73$)

Tablo 4.19: p53 pozitif IDH mutand ve IDH wild tip tümörlerin MR verileri ve Ki 67 ile karşılaştırılması

IDH		N	ortalama	Std. sapma	t	p
Tümör volümü	Mutand	10	41,90	27,80	0,834	0,40
	Wild tip	9	32,78	18,27		
PWI(rCBV)	Mutand	7	2,01	0,79	-1,074	0,30
	Wild tip	4	2,53	0,70		
Cho/Cr	Mutand	7	3,37	1,31	0,960	0,36
	Wild tip	4	2,65	0,93		
Cho/ NAA	Mutand	7	9,13	5,21	1,374	0,20
	Wild tip	4	5,10	3,36		
DWI (x10 ⁻³ x10 ⁻³ mm ² /sn)	Mutand	7	187,00	73,88	0,036	0,972
	Wild tip	4	185,50	46,05		
Ki67	Mutand	10	13,61	12,39	-1,965	0,66
	Wild tip	9	23,89	10,13		

P53 pozitif IDH mutand ve IDH wild tip arasında tümör volümü, PWI rCBV değeri, Cho/Cr, Cho/NAA oranı, DWI ADC katsayısı ve Ki-67 proliferasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.(p>0,05)

Tablo 4.20: p53 negatif IDH mutand ve IDH wild tip tümörlerin aMRI bulguları ve Ki 67 değeri ile karşılaştırılması

IDH		N	ortalama	Std. sapma	t	p
Tümör volümü	Mutand	32	35,94	20,51	-0,649	0,51
	Wild tip	24	39,35	17,96		
PWI rCBV)	Mutand	13	1,85	0,74	-3,557	0,002
	Wild tip	7	3,46	1,30		
Cho/Cr	Mutand	13	3,14	1,10	-0,630	0,53
	Wild tip	7	3,60	2,21		
Cho/ NAA	Mutand	13	4,95	3,23	-0,910	0,37
	Wild tip	7	6,51	4,43		
DWI ADC (x10 ⁻³ x10 ⁻³ mm ² /sn)	Mutand	13	139,77	66,83	-2,231	0,039
	Wild tip	7	190,86	35,57		
Ki67	Mutand	32	9,78	10,85	-4,297	<0,001
	Wild tip	24	30,08	21,16		

P53 negatif IDH mutand ve IDH wild tip arasında tümör volümü, Cho/Cr, Cho/NAA oranı, açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.($p>0,05$)

P53 negatif IDH mutand ve IDH wild tip arasında PWI rCBV değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.($p<0,05$)

P53 negatif IDH mutand ve IDH wild tip arasında DWI ADC katsayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.($p<0,05$)

P53 negatif IDH mutand ve IDH wild tip arasında Ki-67 proliferasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.($p<0,05$)

Tablo 4.21: Kontrast tutulumu ile IDH mutand IDH wild tip arasındaki karşılaştırma

			IDH		Toplam	x²/p
			Mutant	Wild tip		
Kontrast tutulumu	var	Count	23	59	82	x²=20,941 p<0,001
		% within kontrasttutulumu	28,0%	72,0%	100,0%	
		% within idh	48,9%	88,1%	71,9%	
		% of Toplam	20,2%	51,8%	71,9%	
	yok	Count	24	8	32	
		% within kontrasttutulumu	75,0%	25,0%	100,0%	
		% within idh	51,1%	11,9%	28,1%	
		% of Toplam	21,1%	7,0%	28,1%	
Toplam		Count	47	67	114	
		% within kontrasttutulumu	41,2%	58,8%	100,0%	
		% within idh	100,0%	100,0%	100,0%	
		% of Toplam	41,2%	58,8%	100,0%	

IDH wild tip 67 hastanın 59 tanesi (%88,1) kontrast tutuyordu, 8 tanesi ise (%11,9) kontrast tutmuyordu. Kontrast tutmayan 32 hastanın ise 24 tanesi (%75) IDH mutand ve 8 tanesi ise (%25) ise IDH wild tipti.

IDH wild tip tümörler istatistiksel olarak anlamlı derecede kontrast tutarken, kontrast tutmayan tümörler istatistiksel olarak anlamlı derecede IDH mutanttır.($\chi^2=20,9$ $p<0,001$)

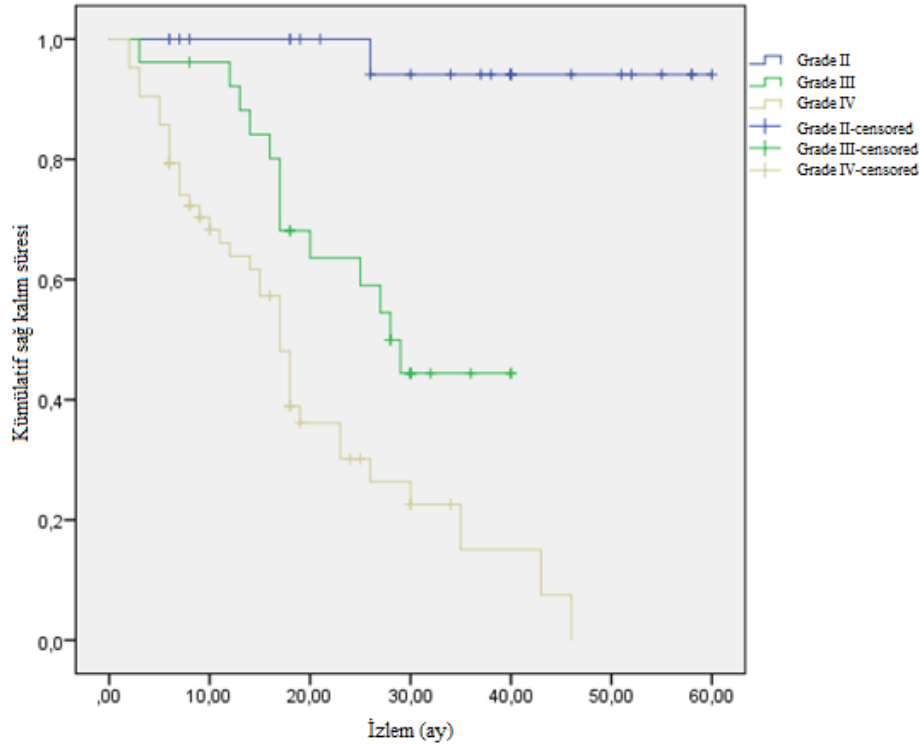
Tablo 4.22: Kontrast tutulumu ile grade II, III, IV tümörlerin karşılaştırılması

			Grade			Toplam	x ² /p
			Grade II	Grade III	Grade IV		
Kontrast tutulumu	var	Count	5	14	63	82	x ² =62,187 p<0,001
		% within kontrasttutulumu	6,1%	17,1%	76,8%	100,0%	
		% within grade	20,0%	53,8%	100,0%	71,9%	
		% of Toplam	4,4%	12,3%	55,3%	71,9%	
	yok	Count	20	12	0	32	
		% within kontrasttutulumu	62,5%	37,5%	0,0%	100,0%	
		% within grade	80,0%	46,2%	0,0%	28,1%	
		% of Toplam	17,5%	10,5%	0,0%	28,1%	
Toplam			25	26	63	114	
		% within kontrasttutulumu	21,9%	22,8%	55,3%	100,0%	
		% within grade	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
		% of Toplam	21,9%	22,8%	55,3%	100,0%	

Kontrast tutulumu ile grade II, grade III, grade IV tümörler karşılaştırıldığında grade II tümörlerin kontrast tutulumu daha azdı. Grade IV tümörlerde ise kontrast tutulumu istatikselsel olarak anlamlı olarak daha fazla idi (x²=62, p<0,001)

Tablo 4.23: Grade II, grade III ve grade IV tümörlerin ile sağkalım süresi açısından karşılaştırılması ve sağkalım grafiği (Şekil 4.13)

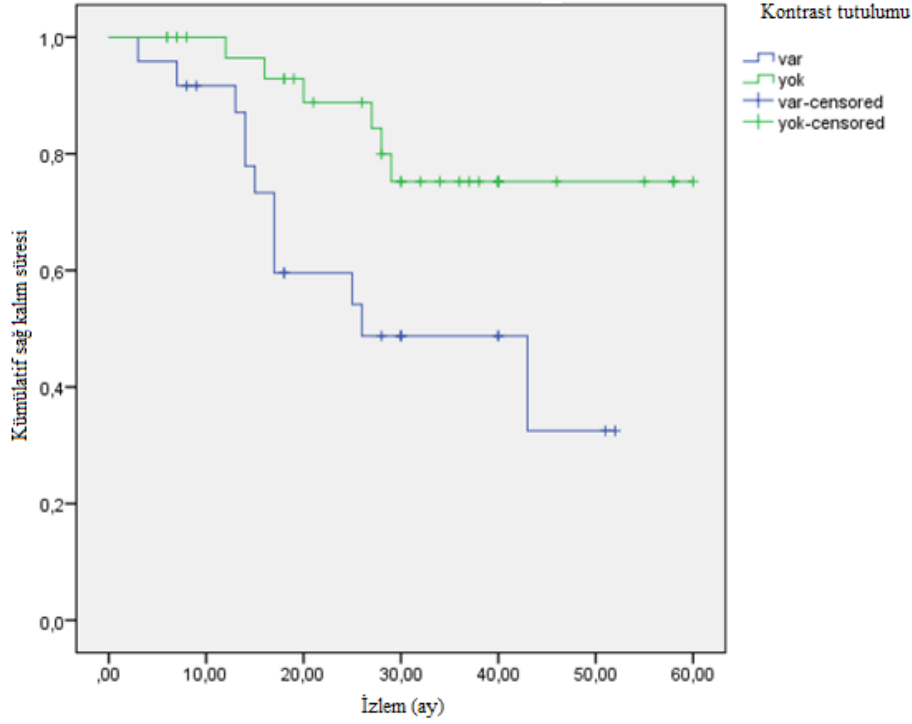
Grade	Toplam	Öldü	Censored		Mean ^a			p
			Yaşayan	Sağ kalım süresi	Std. hata	95% Güven aralığı		
Grade II	25	1	24	58,000	1,940	54,197	61,803	<0,001
Grade III	26	13	13	28,271	2,399	23,569	32,973	
GradeIV	63	40	23	19,801	2,079	15,726	23,876	
Genel	114	54	60	33,061	2,430	28,298	37,825	



Grade II, III, IV hastalar arasında sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ($p < 0,001$) Grade II hastaların sağ kalım süresi $58,0 \pm 1,94$ ay iken, grade III hastaların $28,27 \pm 2,39$ ay sağkalım süresi mevcuttu. Grade IV tümörler ise ortalama $19,8 \pm 2,07$ ay sağ kalım sürelerine sahipti.

Tablo 4.24: Kontrast tutulumu ile sağ kalım süresi karşılaştırılması ve grafiği(Şekil 4.14)

Kontrast tutulumu	Toplam	Öldü	Censored						p
			Yaşayan	Yaşayan oranı	Sağ kalım süresi	Std. sapma	95% Güven aralığı		
var	24	12	12	50,0%	31,971	3,895	24,337	39,605	0,01
yok	32	6	26	81,3%	50,755	3,314	44,259	57,251	
Genel	56	18	38	67,9%	43,538	3,103	37,455	49,620	



Kontrast tutulumu olan hastalarla olmayan hastalar arasında sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). Kontrast tutulumu olan hastaların sağ kalım süreleri ortalama $31,97 \pm 3,89$ ay iken; kontrast tutulumu olmayan hastaların sağ kalım süresi ortalama $50,75 \pm 3,3$ ay arasında idi.

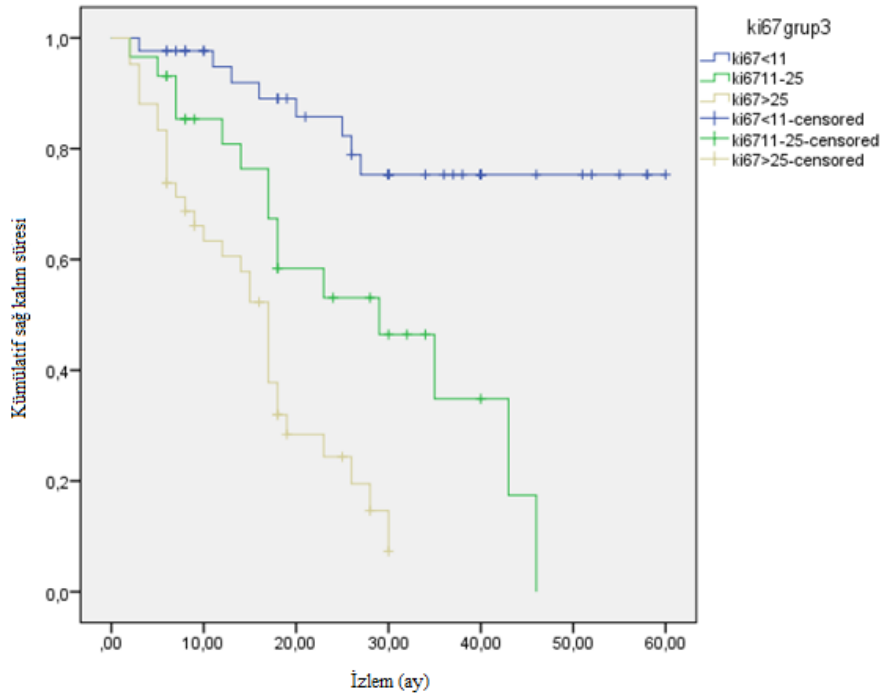
Tablo 25: Cinsiyet ile sağ kalım arasındaki ilişki

cinsiyet	Toplam	Öldü	Censored						p
			Yaşayan	Yaşayan yüzdesi	Sağ kalım süresi	Std. sapma	95% Güven aralığı		
erkek	31	10	21	67,7%	42,068	3,968	34,291	49,845	0,97
kadın	25	8	17	68,0%	44,384	4,436	35,690	53,077	
Genel	56	18	38	67,9%	43,538	3,103	37,455	49,620	

Erkek ile kadın arasında sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$)

Tablo 4.26: Ki-67 ile sağ kalım süresi tablo ve grafisi (Şekil 4.12)

	Topla m	Öldü	Censored						p
			Yaşa yan	Yaşaya n oranı	Sağ kalım süresi	Std. sapma	95% Güven aralığı		
ki67 <11	43	8	35	81,4%	49,783	3,177	43,555	56,011	<0,001
ki67 11- 25	29	15	14	48,3%	27,809	3,288	21,364	34,254	
ki67 >25	42	31	11	26,2%	15,695	1,525	12,707	18,683	
Gene l	114	54	60	52,6%	33,061	2,430	28,298	37,825	



Ki-67 proliferasyon değeri ile sağ kalım süresi karşılaştırıldığında Ki-67 <11 olan vakaların sağ kalım süresi ortalama $49,7 \pm 3,11$ ay iken; 11-25 aralığında olanların sağ kalım süresi $27,8 \pm 3,28$ ay; >25 olanlar ise $15,69 \pm 1,52$ aydı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p < 0,001$)

Tablo 4.27: Ki-67 değerinin aMRI bulguları ile karşılaştırılması

		N	ortalama	Std. sapma	Minimum	Maximum	P (ANOVA)	P		
PWI rCBV	ki67<11	17	1,87	0,92	1,10	4,60	0,002	ki67<11	ki6711-25	0,12
	ki6711-25	13	2,92	1,10	1,60	6,00			ki67>25	0,004
	ki67>25	20	2,93	0,86	1,30	5,20		ki6711-25	ki67<11	0,012
	Toplam	50	2,57	1,05	1,10	6,00			ki67>25	0,99
Cho/Cr	ki67<11	17	3,02	1,19	1,50	6,00	0,204	ki67>25	ki67<11	0,347
	ki6711-25	13	4,04	2,07	1,50	8,00			ki6711-25	0,898
	ki67>25	20	3,78	1,67	1,90	9,00		ki67<11	ki6711-25	0,222
	Toplam	50	3,59	1,67	1,50	9,00			ki67>25	0,347
Cho/NA A	ki67<11	17	5,66	3,90	2,00	14,00	0,192	ki6711-25	ki67<11	0,623
	ki6711-25	13	7,04	2,99	2,10	12,00			ki67>25	0,736
	ki67>25	20	8,11	4,59	1,90	18,00		ki67>25	ki67<11	0,165
	Toplam	50	7,00	4,06	1,90	18,00			ki6711-25	0,736
DWI ADC (x10 ⁻³ mm ² /sn)	ki67<11	17	129,88	50,66	56,00	220,00	0,001	ki67<11	ki6711-25	0,005
	ki6711-25	13	193,85	59,43	122,00	350,00			ki67>25	0,001
	ki67>25	20	197,25	50,15	123,00	326,00		ki6711-25	ki67<11	0,005
	Toplam	50	173,46	60,65	56,00	350,00			ki67>25	0,982

Ki-67 proliferasyon değerinin <11, 11-25, >25 olması ile PWI rCBV değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı.(p<0,05) PWI rCBV değeri 2,35 değeri Ki-67 25 üzeri için cut off değeri idi. (sensitivite % 80, spesifite % 56)

Ki-67 proliferasyon değerinin <11, 11-25, >25 olması ile PWI Cho/Cr ve Cho/NA A arasında istatistiksel olarak anlam yoktu.(p<0,05)

Ki-67 proliferasyon değerinin <11, 11-25, >25 olması ile DWI ADC katsayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı.(p<0,001). 0,158x10⁻³ mm²/sn ADC katsayısı Ki-67 25 üzeri için cut off değeridir.(sensitivite %80 spesifite %50)

Ki-67 proliferasyon değeri ile yapılan istatistiksel çalışmada Odss ratio:8,05 (95 % CI:3.2420 - 19.9882) (p<0,0001) geldi. Ki67 değeri 11'in üstü olanlar 11'in altı olanlara göre mortalitesi 8 katdahafazla idi.

Tablo 4.28: Ki-67 ile aMRI bulguları arasında korelasyon analizi

Pearson Correlation		Ki67	Perfuzyon(rCBV	Cho/Cr	Cho/ NAA	Diffuzyon(*10 ⁻³ 3x10 ⁻³ mm ² /sn)
r	Ki67	1,000	0,420	0,131	0,274	0,343
	PWI (rCBV)	0,420	1,000	0,411	0,275	0,354
	Cho/Cr	0,131	0,411	1,000	0,673	0,083
	Cho/ NAA	0,274	0,275	0,673	1,000	0,050
	DWI(*10 ⁻³ 3x10 ⁻³ mm ² /sn)	0,343	0,354	0,083	0,050	1,000
p	Ki67		0,001	0,182	0,027	0,007
	PWI (rCBV)	,001		0,002	0,027	0,006
	Cho/Cr	0,182	0,002		<,001	0,283
	Cho/ NAA	0,027	0,027	<,001		0,364
	DWI ADC (x10 ⁻³ 3x10 ⁻³ mm ² /sn)	0,007	0,006	0,283	0,364	

Ki-67 ile PWI rCBV, Cho/NAA, DWI ADC katsayısı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.(p<0,05)

PWI rCBV değeri ile Cho/Cr, Cho/NAA, DWI ADC katsayısı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.(p<0,05)

Cho/Cr oranı ile Cho/NAA oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu vardı.(p<0,001)

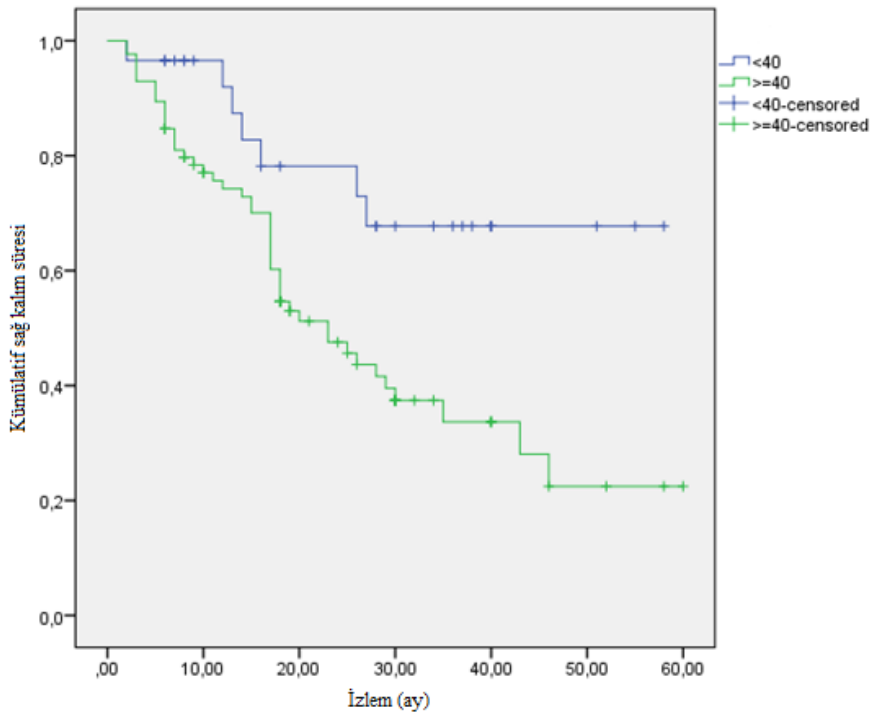
Tablo 4.29: Ki-67 ile aMRI bulguları arasında analizi

Ki67	Beta	T	p	Collinearity Statistics		r ²	p
PWI (rCBV)	0,356	2,410	0,02	0,729	1,373	0,29	0,004
Cho/Cr	-0,265	-1,470	0,15	0,490	2,040		
Cho/ NAA	0,343	2,013	0,049	0,547	1,829		
DWI ADC(x10 ⁻³ 3x10 ⁻³ mm ² /sn)	0,222	1,641	0,11	0,870	1,149		

Ki-67 ile yapılan regresyon analizinde Ki-67'nin sadece PWI rCBV değeri ve Cho/NAA oranı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu görüldü ($p<0,05$). DWI ADC katsayısı ve Cho/Cr oranı ile Ki-67 proliferasyon değeri arasında yapılan regresyon analizinde anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

Tablo 4.30: Yaş ile sağ kalım süresi arasındaki karşılaştırma ve grafiği (Şekil 4.15)

Yaş	Topla m	Öldü	Censored						X ² /p
			Yaş aya n	Yaşayan yüzdesi	Sağ kalım süresi	Std. sapma	95% Güven aralığı		
<40	29	7	22	75,9%	44,648	4,232	36,354	52,943	X ² =6,984 P=0,008
>=40	85	47	38	44,7%	28,967	2,656	23,761	34,173	
Genel	114	54	60	52,6%	33,061	2,430	28,298	37,825	



40 yaş altı hastalar ile 40 yaş ve üzeri hastalar karşılaştırıldığında sağ kalım süresi açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ($p<0,05$)

40 yaş altı hastaların ortalama sağ kalım süresi $44,64 \pm 4,23$ ay iken, 40 yaş ve üzeri hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi $28,96 \pm 2,65$ ay idi.

Tablo 4.31: Tümör volümü ile sağ kalım süresi arasındaki ilişki

Tü mör volü m	Topla m	Öldü	Censored						X ² /p
			Yaşay an	Yaşaya n oranı	Sağ kalım süresi	Std. sapma	95% Güven aralığı		
(1) <65	97	42	55	56,7%	35,557	2,648	30,367	40,748	X ² =7,680 P=0,006
(2) ≥65	17	12	5	29,4%	17,832	2,931	12,086	23,577	
Gen el	114	54	60	52,6%	33,061	2,430	28,298	37,825	

Tümör volümü 65 cm³ altı hastalar ile 65 cm³ üzeri hastalar karşılaştırıldığında sağ kalım süresi açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(p<0,05).

Tümör volümü 65 cm³ olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 35,55±2,64 ay iken, 65 cm³ üzeri olan hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi 17,83±2,93 ay idi.

Tablo 4.32: ATRX pozitif negatifliği ile aMRI ve Ki-67 proliferasyon değeri arasındaki karşılaştırma

ATRX mutasyonu		N	ortalama	Std. sapma	T	p
PWI (rCBV)	mutand	10	2,10	0,72	-1,590	0,12
	wild	40	2,68	1,10		
Cho/Cr	mutand	10	3,05	1,06	-1,146	0,26
	wild	40	3,72	1,77		
Cho/NAA	mutand	10	8,25	4,44	1,093	0,28
	wild	40	6,69	3,95		
DWI ADC(x10 ⁻³ x10 ⁻³ mm ² /sn)	mutand	10	183,20	75,66	0,564	0,58
	wild	40	171,03	57,18		
Ki-67	mutand	25	11,42	12,22	-3,690	<0,001
	wild	89	22,96	18,37		

ATRX mutasyon pozitifliği ile negatifliği arasında PWI rCBV değeri, Cho/Cr ve Cho/NAA oranı ve DWI ADC katsayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

ATRX mutasyon pozitifliği ile negatifliği arasında Ki-67 proliferasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001).

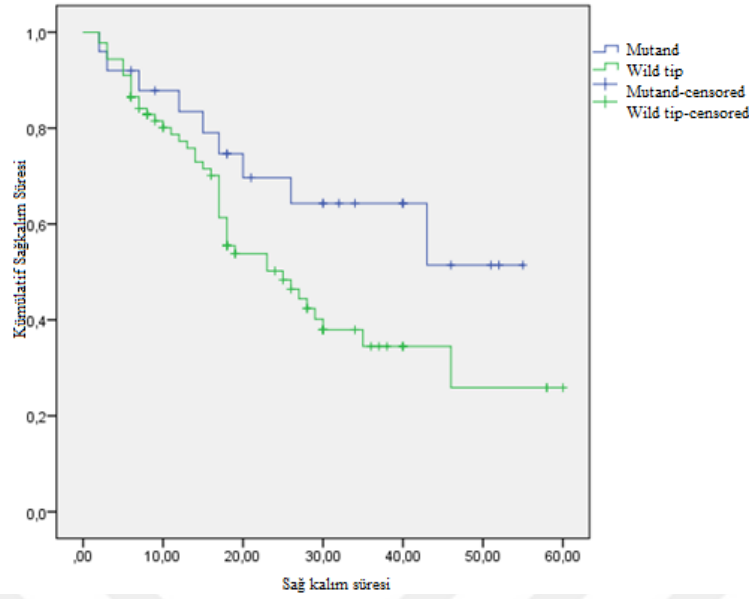
Tablo 4.33:IDH mutand wild tip ile ATRX mutand wild tip arasındaki karşılaştırma

			IDH		Toplam	X ² /p
			mutand	wild		
ATRX mutasyonu	pozitif	Count	23	2	25	X ² =34,067 p<0,001
		% within ATRX	92,0%	8,0%	100,0%	
		% within IDH	48,9%	3,0%	21,9%	
		% of Toplam	20,2%	1,8%	21,9%	
	negatif	Count	24	65	89	
		% within ATRX	27,0%	73,0%	100,0%	
		% within IDH	51,1%	97,0%	78,1%	
		% of Toplam	21,1%	57,0%	78,1%	
TOPLAM		Count	47	67	114	
		% within ATRX	41,2%	58,8%	100,0%	
		% within IDH	100,0%	100,0%	100,0%	
		% of Toplam	41,2%	58,8%	100,0%	

ATRX mutasyonu pozitif olan hastaların %92'si IDH mutand idi, %8'i ise IDH wild tipdi. IDH mutand olanların ise %48.9'u ATRX mutasyonu pozitif, %51,1 ise ATRX mutasyonu negatif idi.IDH wild tip olan tümörlerin %97'si ATRX mutasyonu negatifti. Bu karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı idi.(X²=34,067 p<0,001)

Tablo 4.34: ATRX mutasyonunun varlığının sağ kalım süreleri açısından karşılaştırılması ve grafiği (Şekil 4.16)

ATRX mutasy onu	Toplam	Öldü	Censored						p
			Yaşa yan	Yaşayan oranı	Sağ kalım süresi	Std. sapma	95% Güven aralığı		
pozitif	25	9	16	64,0%	38,64	4,285	30,243	47,038	0,055
negatif	89	45	44	49,4%	30,24	2,744	24,862	35,618	
Genel	114	54	60	52,6%	33,06	2,430	28,298	37,825	



ATRXmutasyonu pozitif ile negatifliği arasında sağ kalım süresi açısından fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakındı.(p=0,055)

ATRX mutasyonu pozitif toplam 25 hasta olup 9'u takip sırasında öldü, 16'sı yaşıyordu. ATRX mutasyonu pozitif olanlar ortalama $38,64 \pm 4,28$ ay sağ kalım süresi mevcuttu. ATRX mutasyonu negatif olan ise toplam 89 hasta olup 45 tanesi takipleri sırasında öldü, 44'ü yaşıyordu. ATRXmutasyonu negatif olanların ortalama $30,24 \pm 2,74$ ay sağ kalım süreleri mevcuttu.

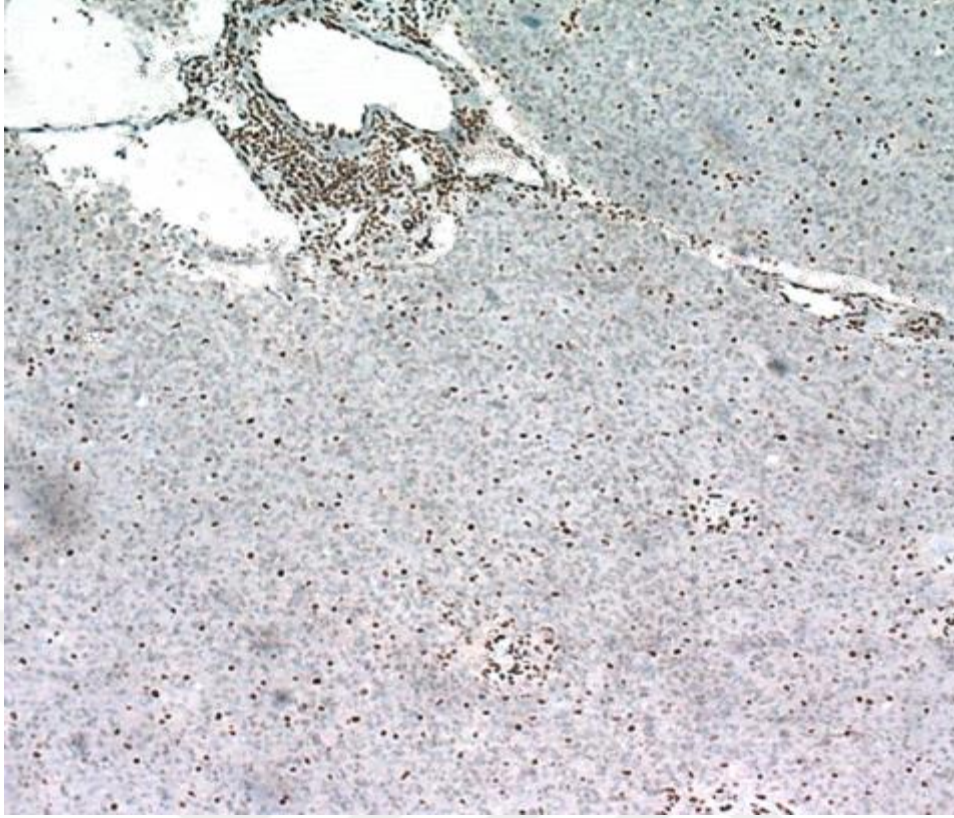
Tablo 4.35: Grade II ve III astrositomlarda ATRX mutasyonu karşılaştırılması

			Grade		Toplam	X²/P
			Grade II	Grade III		
ATRX mutasyonu	pozitif	Count	6	8	14	X²=0,302 P=0,58
		% within ATRX	42,9%	57,1%	100,0%	
		% within Grade	33,3%	42,1%	37,8%	
		% of Toplam	16,2%	21,6%	37,8%	
	negatif	Count	12	11	23	
		% within atrx	52,2%	47,8%	100,0%	
		% within Grade	66,7%	57,9%	62,2%	
		% of Toplam	32,4%	29,7%	62,2%	
Total		Count	18	19	37	
		% within ATRX	48,6%	51,4%	100,0%	
		% within Grade	100,0%	100,0%	100,0%	
		% of Toplam	48,6%	51,4%	100,0%	

Grade II ve III tümörlerde ATRX mutasyonu varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p>0,05$).



Şekil 4.17: Grade II ATRX mutasyonu pozitif (x100)

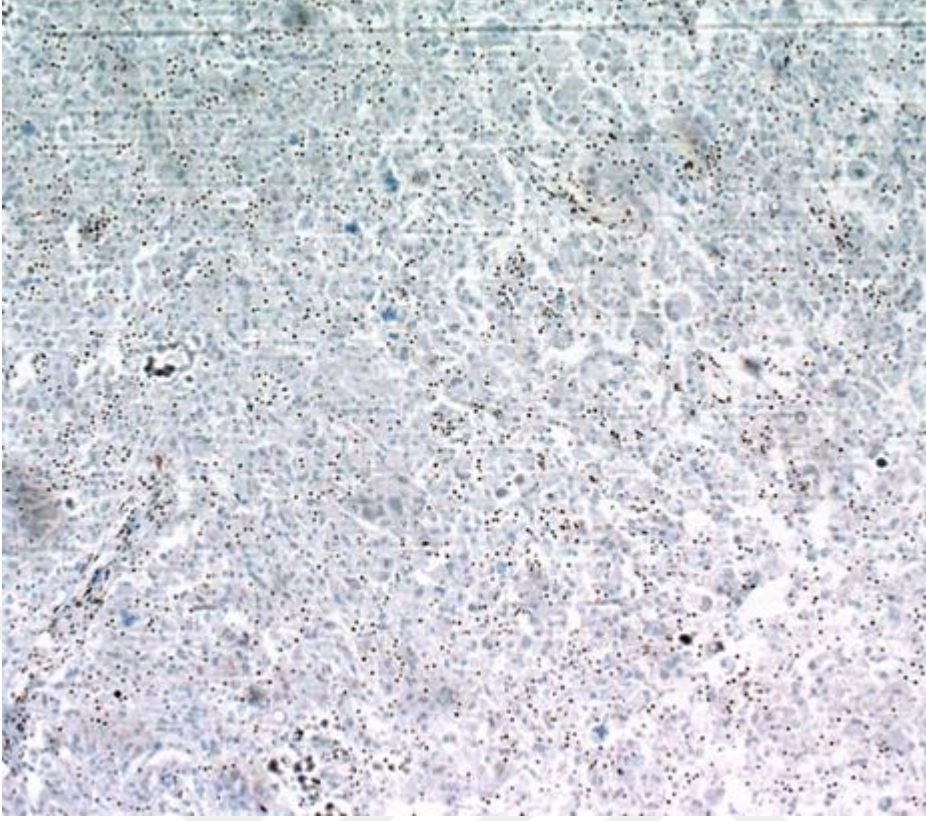


Şekil 4.18: Grade III ATRX mutasyonu pozitif (x100)

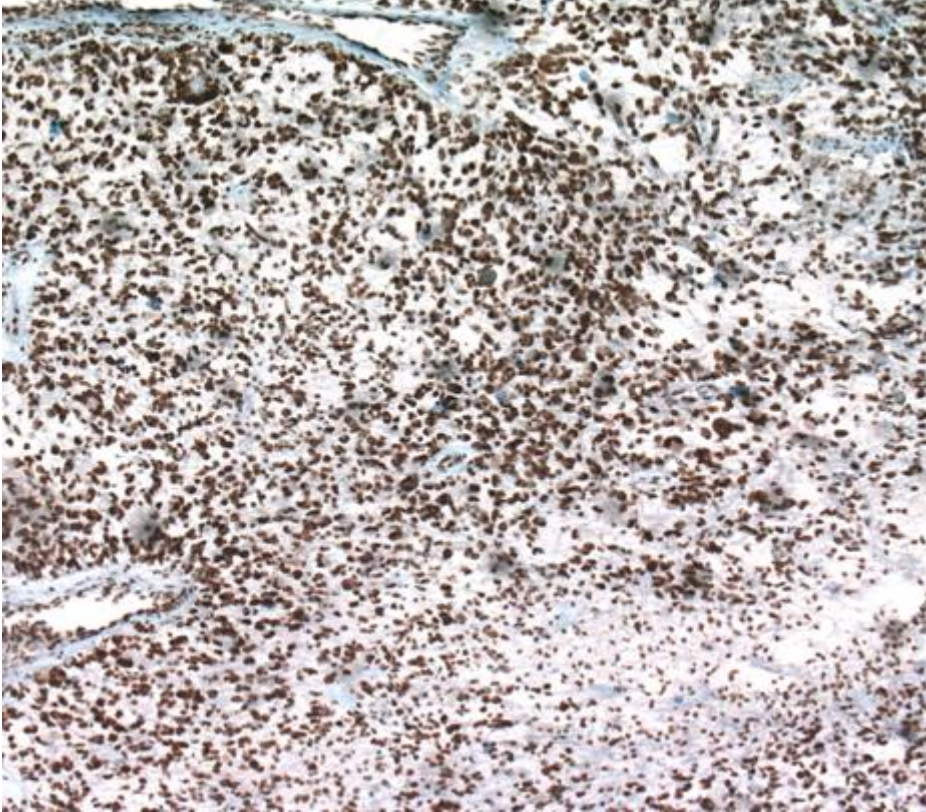
Tablo 4.36: Grade IV tümörlerde IDH mutand wild tip tümörler ile ATRX mutasyonu varlığının karşılaştırılması

			IDH		Toplam	X²/P
			mutand	Wild tip		
ATR mutasyonu	pozitif	Count	6	1	7	X²=32,813 P<0,001
		% within ATRX	85,7%	14,3%	100,0%	
		% within IDH	66,7%	1,9%	11,1%	
		% of Toplam	9,5%	1,6%	11,1%	
	negatif	Count	3	53	56	
		% within ATRX	5,4%	94,6%	100,0%	
		% within IDH	33,3%	98,1%	88,9%	
		% of Toplam	4,8%	84,1%	88,9%	
Total			9	54	63	
		% within ATRX	14,3%	85,7%	100,0%	
		% within IDH	100,0%	100,0%	100,0%	
		% of Toplam	14,3%	85,7%	100,0%	

Sekonder glioblastom olan 9 hastanın 6 tanesi (%66,7) ATRX pozitif(şekil 4.19), 3 tanesi (%33,3) ise ATRX negatif idi. Primer glioblastom olan 54 hastanın ise 1 tanesi (%1,9) ATRX pozitif, 53 tanesi (%98,1) ise ATRX negatifti (şekil 4.20). Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi.(X²=32,813 P<0,001)



Şekil 4.19: Sekonder glioblastom ATRX mutasyonu pozitif



Şekil 4.20: Grade IV ATRX mutasyonu negatif(x100)

Tablo 4.37: IDH pozitif olanlarda ATRX mutasyonu varlığının prognoza etkisi

ATRX mutasyonu	Toplam	Ölen	Censored						P
			Yaşayan	yüzde	Sağ kalım süresi	Std. sapma	95% Güven aralığı		
pozitif	23	8	15	65,2%	39,107	4,466	30,354	47,860	0,79
negatif	24	9	15	62,5%	41,071	4,736	31,789	50,354	
Genel	47	17	30	63,8%	41,189	3,518	34,293	48,085	

IDH pozitif olanlarda ATRX mutasyonu pozitifliği negatifliği arasında sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$)

Tablo 4.38: ATRX mutasyonu varlığı ile p53 arasındaki karşılaştırma

			p53		Total	X²/p
			pozitif	negatif		
ATRX mutasyonu	pozitif	Count	8	12	20	X²=3,102 P=0,078
		% within atrx	40,0%	60,0%	100,0%	
		% within p53	42,1%	21,4%	26,7%	
		% of Total	10,7%	16,0%	26,7%	
	negatif	Count	11	44	55	
		% within atrx	20,0%	80,0%	100,0%	
		% within p53	57,9%	78,6%	73,3%	
		% of Total	14,7%	58,7%	73,3%	
Total			19	56	75	
		% within atrx	25,3%	74,7%	100,0%	
		% within p53	100,0%	100,0%	100,0%	
		% of Total	25,3%	74,7%	100,0%	

ATRX mutasyonu varlığı ile p53 mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. ($p>0,05$)

Tablo 4.39: Astrositom ile oligodendrogliomun ATRX mutasyonu varlığı açısından karşılaştırılması

			patoloji		Total	X ² /p
			Astrositom	Oligodendrogliom		
ATRX mutasyonu	pozitif	Count	14	4	18	X ² =0,382 P=0,54
		% within atrx	77,8%	22,2%	100,0%	
		% within patoloji	37,8%	28,6%	35,3%	
		% of Total	27,5%	7,8%	35,3%	
	negatif	Count	23	10	33	
		% within atrx	69,7%	30,3%	100,0%	
		% within patoloji	62,2%	71,4%	64,7%	
		% of Total	45,1%	19,6%	64,7%	
Toplam			37	14	51	
		% within atrx	72,5%	27,5%	100,0%	
		% within patoloji	100,0%	100,0%	100,0%	
		% of Total	72,5%	27,5%	100,0%	

Grade II ve III glial tümörlerden toplam 37 hastanın patolojisi astrositom idi. Bu hastaların 14 tanesi (%37,8) ATRX mutasyonu pozitif, 23 tanesi (%62,2) ATRX mutasyonu negatifti.

Grade II ve III glial tümörlerden toplam 14 hastanın patolojisi oligodendrogliom idi. Bu hastaların 4 tanesi (%28,3) ATRX mutasyonu pozitif, 10 tanesi ATRX negatifti.

ATRX pozitifliği negatifliği ile patolojik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.(p>0,05)

5. TARTIŞMA

Gliomlar, morbiditesi ve mortalitesi yüksek ve değişken prognozları olan heterojen primer beyin tümörleridir. HGG'ler, primer malign beyin tümörlerinin çoğunu (%70-80) temsil eder (160-162) ve glioblastom (DSÖ grade IV) için ortalama 12-15 aylık ve anaplastik gliomlar (DSÖ grade III) için ortalama 2-5 yıl sağ kalım süreleri bildirilmiştir (160). Glial tümörler için hayatta kalma, prognoz ve terapötik duyarlılık, tümör içinde temsil edilen baskın hücre dizisine bağlıdır. 2007'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) glioma sınıflandırma şeması farklı glial soyların gliomalarını ayırt etmek için ışık mikroskopunda histolojik görünüm

kullanılmıştır. Astrositomlar, gliomların çoğunu oluşturur ve DSÖ grade III anaplastik astrositomların ortalama sağ kalım süresi 2-3 yıldır (161). Astrositik tümörler, glial fibriler asidik protein (GFAP) pozitif sitoplazmalı düzensiz hiperkromatik çekirdeklerden oluşur. Diğer yandan oligodendrogliomlar olası kalsifikasyona sahip, dallanabilen bir kılcal damar ağına sahip yuvarlak çekirdeklerle karakterizedir (162). Kemoradyasyona daha duyarlıdırlar ve genel olarak, DSÖ grade III anaplastik oligodendrogliomların anaplastik astrositomlarla karşılaştırıldığında prognozları daha iyidir.

Gliomların sadece operasyon sırasında rezeke edilen dokunun histolojik özelliklerine göre sınıflandırılması hastalığın gradelendirilmesinde ve daha hedefli terapötiklerin geliştirilmesinde yararlı olabilse de, bu strateji tümör rezeksiyonu sırasında örnekleme hatasına ve nispeten subjektif kriterlere dayanan önyargıya eğilimli olabilir. Bu belirsizlik, hem astrositomların hem de oligodendrogliomların (örn, oligoastrositomalar) karışık özellikleri de içeren bir dizi zor tanıya neden olabilir. Bu tip tümörler hakkında daha moleküler ve genetik bilgiler literatürde olgunlaştıkça, tümör tiplerinin alt sınıflandırılmasının ortak delesyon ve mutasyonlar için genetik testler yapılması muhtemel olduğu açıkça ortaya çıkmıştır. 2016'da, DSÖ glioma sınıflandırma şeması gliomlarda ortak moleküler değişikliği yansıtacak şekilde yeniden yapılandırıldı: IDH mutasyonu olan tümörlerin kemoradyasyona daha duyarlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (163, 164,165, 166).

Gelişmiş aMRI ile glioma alt tiplerini belirlemek, gliomaların agresifliğini karakterize etmek ve erken malign transformasyonu belirlemek için noninvaziv araçlar olarak geniş çapta incelenmiştir. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), dokular arasında kontrast yaratmak için su moleküllerinin difüzyonunu kullanan fizyolojik bir görüntüleme modalitesidir. DWI'dan elde edilen yaygın bir ölçüm, belirgin difüzyon katsayısıdır (ADC). ADC, su moleküllerinin dokudaki difüzyonunun büyüklüğüne ilişkin bir tahmindir ve gliomlardaki ADC ve tümör hücreliliği arasında güçlü bir negatif korelasyon vardır (167,168). Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PWI) bir MR görüntüleme yöntemidir. Bu, kan vaskülatürünü geçerken bir miktar kontrast madde izleyerek dokulara kan iletimine dair fikir verir. PWI'dan türetilen ortak bir biyolojik belirteç görelî serebral kan hacmidir (rCBV). rCBV ölçümleri, yüksek gradeli tümörlerde düşük gradeli tümörlere göre daha yüksektir ve glioma vaskülaritesi ile korele olabilir (169, 170).

Bu çalışmada, aMRI ölçümleri ile 2016 DSÖ glioma sınıflandırma şemalarının temelini oluşturan histolojik veya genetik alt tiplerini ve gradelendirmesini tanımlayıp tanımlayamayacağını araştırdık. Ayrıca bu çalışmada 2016 DSÖ glioma sınıflandırma şemalarının temelini oluşturan histolojik veya genetik alt tiplerin Ki-67 proliferasyon değeri ile ilişkisi araştırıldı.

Tümör grade'i ile aMRI bulguları ve Ki-67 arasındaki ilişki

Glial tümörlerin gradelendirilmesinde konvansiyonel MR'ın doğruluk oranları %55-85 arasındadır (171, 172). Gradeleme için heterojenite, kontrast tutulumu, nekroz, çevresel ödem, ve kistik içerik gibi parametreler kullanılır, ancak yeni çalışmalarda tümör grade'in her zaman bu parametrelere bağlı olmadığı gösterilmiştir (173). Tümör grade'i her zaman uniform değildir, heterojen yapıdaki tümörlerde daha düşük gradeli alanlar bulunabilir (174, 175, 176). Bu sebeple yapılan biyopsilerde tümörler gerçekte olduğundan düşük grade tanısı alabilir, ancak görüntüleme yöntemleri tüm lezyonu değerlendirir. Ayrıca lezyonun konumu nedeniyle cerrahi ya da biyopsinin riskli olduğu hastalarda radyolojik görüntüleme gradeleme için tek seçenek olabilir (177). Bu yüzden konvansiyonel MR'ın gradelemedeki kısıtlılığı önemli bir problemdir (170).

Konvansiyonel MR ile tümör vaskülaritesi ve hücrel aktivitesi tam olarak karakterize edilemez. Bu nedenle lezyonun biyokimya ve metabolizmasını değerlendirmeyi mümkün kılan MR spektroskopisi ve mikrodolaşım hakkında bilgi veren MR perfüzyon ve hücresellite hakkında bilgi veren MR diffüzyon tümör gradelendirmesi hakkında önemli rol oynar.

MRS'nin tümör gradelemedeki rolü çok sayıda çalışma ile araştırılmıştır. Segebarth ve arkadaşları Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarının gliom gradelemede güvenilir olduğunu bildirmiştir (178). Tümör dokusunda normal nöronların kaybına bağlı olarak NAA pikinde kayıp izlenir. Ayrıca beyin tümörlerinde NAA azalmasına ek olarak kolin miktarlarında da sıklıkla artış izlendiğinden Cho/NAA oranında artış beklenir (179). Yang ve arkadaşları 17 gliom içeren çalışmalarında düşük-yüksek grade ayırımında Cho/Cr oranı açısından anlamlı farklılık bulmuştur (183). Cho değerleri tümör selülaritesi ile korelasyon gösterir (179, 180, 181). Ancak, selülarite grade'i her zaman doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Gradelemede daha önemli olan parametreler mitotik aktivite, nekroz ve vasküler proliferasyondur (182). Bu nedenle Cho/Cr oranı tümör grade'i ile her zaman uyumlu olmayabilir.

Bizim çalışmamızda Cho/NAA oranının ortalaması LGG'de $5,37 \pm 4,2$, HGG'de ise $4,46 \pm 3,95$; Cho/Cr oranının ortalaması ise LGG 'de $3,02 \pm 1,31$, HGG'de ise $3,75 \pm 1,73$ bulunmuş olup Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarında düşük-yüksek grade ayrımında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Glial tümörleri gradelendirmesinde de Cho/Cr oranı, Cho/NAA oranları açısından anlamlı farklılık yoktu.

MR perfüzyon görüntüleme ise serebral mikrodolaşımı göstererek tümöral anjiogenez hakkında dolaylı bilgi verir (184, 185, 186). Bu bilgiyi CE MR'de kontrast tutulumu için gerekli olan kan-beyin bariyeri hasarından bağımsız olarak verebilmesi bu tekniğin avantajıdır. Ayrıca rCBV değeri beyin tümörlerinin artan vaskülaritesini somut olarak ölçme imkanı sağlar. Tümör vaskülaritesi histolojik gradelemenin önemli bir parçası olduğundan bu veri radyolojik gradeleme için değerlidir (187, 188). Çalışmalar rCBV değerlerinin gliom gradelendirmesinde faydalı olabileceğini ortaya koymuştur. Law ve arkadaşlarının çalışmasında rCBV değeri LGG'de 2,14 iken HGG'de 5,18 bulunmuştur (189). Bir başka çalışmada ise bu oran düşük grade astrositik gliomlarda 1,44, yüksek gradelerde ise 5,07 bulunmuştur (185). 30 olgulu bir seride maksimum rCBV değeri glioblastoma için 7,32, anaplastik astrositomlarda 5,84, düşük dereceli gliomlarda ise 1,26 olarak bildirilmiştir (190). Shin ve arkadaşları ise düşük ve yüksek grade gliomlarda rCBV değerlerini sırasıyla 2,00 ve 4,91 olarak bulmuştur. Aronen ve arkadaşları HGG'lerde sıklıkla kan hacminin arttığı ve azaldığı alanların izlendiğini ancak LGG'lerin bu açıdan daha homojen olduğunu ortaya koymuştur (186). Yang ve arkadaşları yüksek selülaritenin vaskülariteyi sınırlayabileceğini ve rCBV değerlerinin tümör sınırında daha yüksek olabileceğini bildirmiştir (188). Literatürde üzerinde konsensus sağlanmış bir eşik değer olmamakla birlikte bildirilen değerler genellikle 1,75-2 aralığındadır (191,192). Shin ve arkadaşları ise eşik değer olarak 2,9 kullanarak %91 duyarlılık ve %83 özgüllük bildirmiştir

Bizim çalışmamızda rCBV değeri ortalamaları gradeler arasında anlamlı farklılık vardı ($p < 0,001$). Grade II tümörlerde rCBV değeri ortalama 1,40, grade III tümörlerde 2,03, grade IV tümörlerde 3,08'tir. Grade IV tümörler için rCBV cut off değeri 2,05 idi (Sensitive %90 spesifite %78). Ayrıca çalışmamızda DWI ADC katsayısı ile gradeler arasında anlamlı ilişki vardı. Bu fark grade II-III ve grade II- IV arasında mevcutken, grade III ve grade IV arasında anlamlı fark yoktu. ($p < 0,001$)

Ki-67 nonhiston nükleer proteini hücrenin proliferasyona uğradığı G1,S,G2 fazlarında ortaya çıkarken, sessiz G0 fazında saptanamaz. Ki-67 aktivitesinin tümör

grade sistemi ile belirgin korelasyon gösterdiği daha önceki çalışmalarda izlenmiştir (193). Özellikle düşük grade glial tümörlerde prognostik özellik taşıması açısından daha çok üzerinde durulmuş ve literatürde çeşitli araştırmacılar tarafından Ki-67 indeksin rekürrens ve prognoz ile uyumlu olduğu izlenmiştir (194, 195). Buna karşılık Hilton ve ark. Ki-67'nin astrositer tümörlerde yaşam süresini tahmin etmede etkili olmadığını saptamışlardır (189). Ancak genel olarak astrositer tümörlerde grade ile uyumluluk göstereceği Ki-67 indeksi GBM vakalarında belirgin varyasyon gösterir (190). Kern ve arkadaşları GBM tümör hücreleri ve tümör içi mikrovasküler hücrelerde ayrı ayrı Ki-67 hesaplayarak prognoz ile ilişkilerini araştırmış, aynı tümör içinde farklı hücre tipleri arasındaki Ki-67 farklılığını göstermiştir. Tümörde prognoz ile ilişki izlerken mikrovasküler hücrelerin indeksi ile prognoz arasında ise ilişki bildirmemişlerdir (190).

Bizim çalışmamızdaki Ki-67 indeksleri ortalaması ile gradeler arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p < 0,001$). Bu bulgular glial kitlelerin grade'i yükseldikçe Ki-67 indekslerinin de yükseldiğini ve gliomların gradeleri ile Ki-67 indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu gösterdi ($p < 0,001$). Yapılan ROC analizinde Grade IV tümörler için cut off Ki-67 indeksi değeri 11 idi ve bu değer %90 sensitivite, %73 spesifiteye sahipti.

Çalışmamızda tümör volümü ile gradelendirme arasında anlamlı ilişki yoktur ($p > 0,05$).

IDH mutasyonu ile aMRI ölçümleri ve Ki-67 değeri arasındaki ilişki

Çeşitli çalışmalar, IDH wild tip ile IDH mutand glial tümörler arasındaki aMRI ölçümlerinde farklılıklar olduğunu göstermiştir. (196, 197, 198, 199, 200). Muhtemelen, görülen serebral kan hacmi (rCBV) ve diffüzyon katsayısında (ADC) gözlemlenen farklılıklar, tümör hücre morfolojisi ve vasküler biyolojinin görünümü arasındaki farklılıkları yansıtmaktadır (201). Bu ilginç gözlemlere rağmen, aMRI değerleri ile tümörlerin histolojik ve genetik alt tipleri arasındaki farkları ve aynı alt tipteki glial tümörler arasındaki farkları daha iyi anlamamız konusunda bir boşluk bulunmaktadır. PWI, DWI, MRS ölçümlerinin bir kombinasyonunun tümörleri, genetik özelliklerine (IDH1 mutasyon ve ATRX statüsü) dayalı olarak daha iyi kriterlere göre ayırdıklarını varsaydık (202).

Mikrovasküler çoğalma, vasküler endotelial büyüme faktörü tarafından indüklenir ve bu, sekonder GBM'lerde primer olanlardan belirgin şekilde daha

yüksek ekspresyon gösterir (203). Diehn ve arkadaşları, vasküler endotelyal büyüme faktörü üretiminin anjiyogenez ve kontrast tutulumu ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir(204). Vasküler endotelyal büyüme faktörü ile IDH1 arasındaki ilişki ise belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, bu sonuçlar, tümör vaskülaritesi ile IDH1 mutasyon durumu arasında bir korelasyon olabileceğini düşündürmektedir. Yamashita ve ark. yaptıkları çalışmada, PWIrCBV değerlerinin IDH wild tip olanlarda IDH mutandlara göre daha fazla olduğunu göstermiştir.

Bizim çalışmamızda IDH mutand ve wild tip arasında PWI rCBV değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). IDH mutand olanlarda rCBV oranı ortalama $1,92\pm0,75$ iken, IDH wild tip olanlarda rCBV oranı ortalama $3,07\pm0,99$ idi. Bu çalışmamızda IDH mutand-wild tip ayrımında PWI rCBV cut off değeri 2,15 idi. (sensitive %85 spesifite %64)

Çalışmamızda IDH mutand ve wild tip ayrımında Cho/Cr, Cho/NAA oranına bakıldığında anlamlı bir farklılık yoktu. Bu alanda literatürde daha önce yapılmış bir çalışma yoktur.

Lazovic ve arkadaşları (205), IDH wild tip olan hastalar ile IDH mutant olan hastalar arasındaki nekrotik olmayan tümör bölgelerinde ADC'de anlamlı bir farklılık bulamamıştır. Yamashita ve ark. ADC katsayısının IDH wild tip olanlarla IDH mutandlar arasında anlamlı bir fark bulamamıştır. Bizim çalışmamızda da IDH mutand olanlarda IDH wild tip arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu sonucumuz literatürle uyumludur.

Chai j. ve ark yaptıkları çalışmada Ki-67 proliferasyon değerinin IDH wild tip olanlarda mutand olanlara göre daha yüksek olduklarını belirtmişlerdir (206). Çalışmamızda IDH mutand ve wild tip arasında Ki-67 proliferasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). IDH mutand olanlarda Ki-67 ortalaması $10,36\pm10,81$ iken IDH wild tip olanlarda Ki-67 proliferasyon değeri ortalama $27,49\pm18,43$ idi. Bu çalışmamızda IDH mutand-wild tip ayrımında Ki-67 proliferasyon cut off değeri 11 idi. (sensitive %82 spesifite %66)

Grade II, III, IV grupları ayrı ayrı incelendiğinde PWI (rCBV), Cho/Cr, Cho/NAA, DWI ADC, Ki-67 ile IDH wild tip ve mutand tip arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak grade II ve III tümörler bir grup olarak

incelendiğinde Cho/NAA açısından IDH wild tip ile IDH mutand tip arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.($p<0,05$)

Hai Yan ve ark. (207) yaptıkları çalışmada IDH mutand olanların IDH wild tip tümörlere göre sağ kalım sürelerinin daha uzun olduklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda IDH mutand olanlar ortalama $41,18\pm3,51$ ay sağ kalım süresine sahipti, IDH wild tip olanlar ise ortalama $25,22\pm2,84$ ay sağ kalım süresine sahipti. Çalışmamızda IDH mutand ile wild tip arasında sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı($p<0,05$). Bu sonucumuz literatürle uyumludur.

Çalışmamızda astrositomlar ile oligodendrogliomlar ayrı gruplar olarak incelendiğinde aMRI bulguları astrositomlarda IDH mutand ve wild tip ayrımında Cho/NAA, Cho/Cr oranları ve diffüzyon ADC katsayısı istatistiksel olarak anlamlı iken; oligodendrogliomlarda ise sadece Cho/NAA oranı anlamlı idi. Glioblastomlarda IDH mutand wild tip ayrımında aMRI bulguları istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda Grade II ve III tümörlerde IDH mutand oranı %83,3 iken Grade IV tümörlerde IDH mutand oranı %14,2 idi. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu idi.

J. A. C arrillo ve ark. (208), görüntüleme özelliklerinin % 97.5 doğrulukla IDH1 mutasyonunu tahmin etmek için kullanılabileceğini önermiştir. Bu çalışmada tüm IDH1 mutant tümörleri kontrast tutmadığı ve çoğu IDH1 tümörü frontal lobu kapsadığı belirtilmiştir. Artan vasküler endotelial büyüme faktörü seviyeleri vasküler geçirgenlik ve dolayısıyla kontrast artışı ile ilişkili olduğundan, IDH1 mutantlarında genişleyen inkübansız tümör bölgelerinin varlığı, önceki bir raporun aksine bu moleküler genotipin düşük vasküler endotelial büyüme faktörü düzeylerine sahip olduğuna işaret eder. IDH1 tümörleri için frontal lob önceliği dikkat çekicidir. Gliomanın moleküler alt tipleri için lob özdeşliği açısından bazı emsaller vardır. Örneğin, oligodendrogliomlarda, 1p19q delesyonu olan tümörler de frontal lobda daha sık gözükmetedir (209) ve bu bulgu tartışmalı olmasına rağmen, insular oligodendrogliomlar da asla 1p19q delesyonu olmadığını iddia etmektedir. GBM'lerin farklı miktarlarda Oligodendroglioma bileşeni oluşturur ve bu patolojik bulgu 1p ve 19q delesyonu ve daha iyi prognoz ile ilişkilendirilir.

Bizim çalışmamızda ise IDH wild tip tümörler istatistiksel olarak anlamlı derecede kontrast tutarken, çalışmamızdaki kontrast tutmayan tümörler ise istatistiksel olarak anlamlı derecede IDH mutantı ($\chi^2=20,9$ $p<0,001$). IDH mutand tümörler çoğunlukla frontal lobda yerleşirken (%54,3); IDH wild tip tümörler ise çoğunlukla pariyetal ve temporal lobda (%69,8) yerleştiği görüldü. Çalışmamızın bu sonuçları literatür ile uyumluydu.

Anselmi ve ark. (210) yaptıkları çalışmada LGG ve HGG tanı ve takibi için PWI ve MRS önermiştir. Segebarth ve ark. (211) Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarının gliom gradelendirmesinde güvenilir olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise LGG ile HGG ayırımı açısından aMRI değerlerine bakıldığında PWI rCBV değerleri ve DWI ADC katsayısı istatistiksel olarak anlamlı iken Cho/Cr ve Cho/NAA oranları istatistiksel olarak anlamlı değildi.

p53 pozitif ve negatifliği ile aMRI bulguları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. p53 pozitif negatifliği arasında sağ kalım süresi açısından anlamlı farklılık yoktu. p53 pozitif negatifliği ile IDH mutand-wild tip arasında anlamlı istatistiksel olarak bir ilişki yoktu. Çalışmamız aMRI bulguları ile P53 pozitif negatifliği konusunda yorum yapılamayacağını göstermiştir.

P53 negatif IDH mutand ve IDH wild tip arasında PWI rCBV oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$). P53 negatif IDH mutand ve IDH wild tip arasında DWI ADC katsayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$). P53 negatif IDH mutand ve IDH wild tip arasında Ki-67 proliferasyon değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$).

Ki-67 ile sağ kalım süresi ve aMRI bulguları açısından değerlendirme

MKI67 olarak da bilinen Ki-67 proteini, çoğalma için hücrel bir belirteçtir; Bu nedenle, Ki-67 pozitif hücrelerin daha yüksek oranı, gliomların daha malign olmalarına karşılık gelir. Histon olmayan bir protein olan Ki-67, proliferasyon hücrelerinde hücre döngüsü boyunca eksprese edilen, ancak durgun (G0) hücrelerde olmayan bir DNA bağlayıcı nükleer proteindir (212). Ki-67 büyüyen hücreleri büyümeyen hücrelerden ayırt etmek için kullanılmıştır. Dahası Ki-67, gliomların histolojik derecesi ile bağlantılı olan tümör hücresi çoğalma aktivitesinin güvenilir bir göstergesidir. Glioma hastalarında yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, Ki-67'nin sağ kalım için prognostik değeri hala tartışmalıdır.

Bizim çalışmamızda Ki-67 değeri <11, 11-25,>25 olarak gruplandırılmıştır. Çalışmamızda, gruplar arasında sağ kalım ve prognoz açısından anlamlı farklılık mevcuttu. Ki-67 proliferasyon değeri ile sağ kalım süresi karşılaştırıldığında Ki-67 <11 olan vakaların sağ kalım süresi ortalama $49,7 \pm 3,11$ ay iken; 11-25 aralığında olanların sağ kalım süresi $27,8 \pm 3,28$ ay; >25 olanlar ise $15,69 \pm 1,52$ aydı. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Ayrıca çalışmamızda Ki-67 değeri 11'in üstü olanlar 11'in altı olanlara göre mortalitesi 8 kat daha fazla idi.

Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon değerinin <11, 11-25, >25 olması ile PWI rCBV değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,05$). Çalışmamızda Ki-67>25 grubu için PWI rCBV cut off değeri 2,35 idi (sensitivite %80, spesifite %56)

Ki-67 proliferasyon değerinin <11, 11-25, >25 grupları arasında DWI ADC katsayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$). $0,158 \times 10^{-3}$ mm²/sn ADC katsayısı Ki-67 nin >25 olduğu grup için cut off değeri idi (sensitivite %80 spesifite %50).

Ki-67 proliferasyon indeksinin tek olarak araştırıldığı çalışmalar yanında genetik, moleküler biyolojik diğer markerler ile birlikteliği ve prognoz ile korelasyonu da çalışılmıştır. Nafe ve ark. MRS'de saptanan Cho değeri ile Ki-67 indeksi arasında ilişkiyi incelemiş ve Cho değerinin tümör proliferasyon aktivitesinin tahmininde önemli olduğunu vurgulamıştır. 26 gliyal tümörde Shimizu ve ark.'nın yaptığı çalışmada MRS'de saptanan Cho değeri ile Ki-67 indeksi arasında korelasyon olduğuvurgulanmıştır. Literatürde gliyal bir kitlede operasyon öncesi MRS'de ölçülen Cho, NAA, lipid, Cho/Cr, Cho/NAA değerleri ile operasyon sonrası histopatolojik olarak değerlendirilen Ki-67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı bir fark olduğunu belirten bazı çalışmalar vardır.

Bizim çalışmamızda Ki-67 proliferasyon değeri ile MRS değerleri arasında yapılan karşılaştırmada Cho/NAA Ki-67 arasında anlamlı bir ilişki mevcutken ($p < 0,05$); Cho/Cr ile Ki-67 arasında anlamlı ilişki yoktu.

Yaş ve Tümör Volümü ile sağ kalım süresi açısından karşılaştırılması

Prognostik faktör olarak yaş ele alındığında 40 yaş üstü hastalarda prognoz daha kötü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 40 yaş altı

hastaların ortalama sağ kalım süresi $44,64 \pm 4,23$ ay iken, 40 yaş ve üzeri hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi $28,96 \pm 2,65$ ay idi. Sonuçlarımız literatürle uyumludur.

Tümör boyutu literatürde sağ kalım süresini etkileyen önemli prognostik faktörlerdendir. Tümörün 4-6 cm den büyük olması sağ kalım süresini olumsuz etkilemektedir. Bizim çalışmamızda bu prognostik faktör, boyut olarak değil tümör volümü olarak değerlendirilmiş, tümör volümü 65 cm^3 altı hastalar ile 65 cm^3 üzeri hastalar karşılaştırıldığında sağ kalım süresi açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$).

Tümör volümü 65 cm^3 olan hastaların ortalama sağ kalım süresi $35,55 \pm 2,64$ ay iken, 65 cm^3 üzeri olan hastalarda ise ortalama sağ kalım süresi $17,83 \pm 2,93$ ay idi.

ATRX mutasyonu

ATRX, kromatin modülasyonunda ve telomerlerin bakımında rol oynayan SWI2 / SNF2 DNA helikaz ailesinin bir üyesidir. ATRX mutasyonu ilk olarak 2011 yılında pediatrik ve erişkin glioblastomlarda tanımlandı (213). 2012'deki bazı çalışmalarda, pediatrik gliomların %30'unda ATRX mutasyonu olduğu görüldü (67, 68). Bazı çalışmalarda ise grade II-III astrositomların %71'inde, ve sekonder glioblastomların %57'sinde ATRX mutasyonu görüldü (214, 215, 216, 217). Bizim çalışmamızda ise grade II, III astrositomların %37,8 ve sekonder glioblastomların ise %85,7 ATRX mutasyonu görüldü. Grade II ve III astrositomlarda ATRX mutasyonu pozitiflik oranı literatürle uyumlu değildi. Bu fark çalışmamızda IDH2 klonunun çalışmaya alınmamasına bağlandı. Sekonder glioblastomlarda ise sonuçlarımız literatürle uyumlu idi.

ATRX mutasyonu da IDH mutant astrositomların %90'ında görülürken, IDH wildtipi astrositomlarda nadirdir (214, 216). Bizim çalışmamızda IDH mutant olanlarda ATRX mutasyonu %48,9 idi. Bu fark çalışmamızda IDH2 klonuna bakılmamasına bağlandı. IDH wild tip olanlarda ise ATRX mutasyonu %3 pozitifken, %97 negatifti. ATRX mutasyonu pozitif olan hastaların %92'si IDH mutant idi. Sonuçlarımız literatürle uyumludur.

ATRX, gliomlarda da prognostik bir faktördür. IDH mutant tümörlerde ATRX mutasyonu pozitifliği, progresyonsuz ve genel sağ kalımı iyileştirmeye ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (218, 219). Literatürün aksine bizim

çalışmamızda tüm hastalarda ATRX mutasyonu pozitifliği ile negatifliği arasında sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlılığa yakındı. Ayrıca IDH mutand olan hastalar ayrı grup olarak değerlendirildiğinde ATRX mutasyonu pozitifliği negatifliği arasında sağ kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları tümör gradelendirilmesinde kullanılan aMRI da kullanılan parametrelerden en çok prognostik değer gösterenin PWI rCBV değerleri olduğunu göstermektedir.Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarının tümör gradelemesinde kullanılmasının çok değerli olmadığı ancak çalışmamızdaki sonuçlarda Cho/NAA değerlerinin, PWI rCBV ve diffüzyon MR ADC katsayısı ile beraber değerlendirildiğinde anlamlı olabileceği göstermiştir.Kİ-67 indeksi ile ilgili çalışmamızın sonuçları yeni DSÖ sınıflamasında evrelemede önerilen fakat henüz halihazırda her patoloji labaratuvarında bulunamayan genetik markerların yerine, Ki-67 indeksinin prognozu belirlemede halen kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın IDH ile ilgili sonuçlarında, yeni DSÖ sınıflamasının prognozu belirlemede ne kadar önemli olduğu ve DSÖ sınıflamasında önerildiği gibi IDH mutand tümörlü hastaların IDH wild tip tümörlü hastalara göre prognozun daha iyi olduğu görülmüştür. Çalışmamızın amaçlarından bir tanesi literatürde henüz açıklığa kavuşturulamamış olan, IDH mutant ve wild tipin ayırımını preoperatif MR çalışmaları ile yapıp yapılamayacağı idi. Sonuçlarımız Grade II, III ve IV tümör gruplarında bu iki tipin ayırımında PWI rCBVdeğerlerinin değerli olabileceğini gösterdi. Çalışmamız bu ayırım açısındanPWI rCBV cut-off değerinin 2.15 olduğunu gösteren tek çalışmadır. Cho/NAA oranı ise grade II ve III tümörler arasında ise IDH wild-mutant ayırımını yapmada değerli olabileceği ancak Grade IV tümörlerde bu oranı ayırım yapmak için kullanılamayacağı çalışmamızda gösterilmiştir. Yine çalışmamızda kontrast tutulumunun istatistiksel olarak anlamlı derecede IDH wild tip tümörler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde Ki-67 ile PWI rCBV, Cho/NAA, DWI ADC katsayısı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı. Özellikle PWI rCBV değeri ile Cho/Cr, Cho/NAA, DWI ADC katsayısı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı. Bu sonuçlar MR bulgularının prognozu belirleyici olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamız ATRX mutasyonu pozitif olan tümörler ile negatif olan tümörler arasında sağ kalım süresi açısından anlamlı değildi. Çalışmamız ATRX mutasyonu hakkında aMRI bulguları ile değerlendirme yapılamayacağını göstermiştir. Literatürde daha önce bu konu hakkında araştırılma yapılmamıştır. Bu sebeple bu konu hakkında daha çok hasta katılımı ile yeni çalışmalar yapılmasını öneririz. Ki-67 proliferasyon değerinin ise ATRX pozitifliği ve negatifliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Çalışmamız gliomlarda p53 pozitif negatifliğinin sağ kalım süresinde, ayrıca IDH ve ATRX mutasyonu pozitifliği arasında anlamlı korelasyon olmadığını göstermiştir.

7.KAYNAKLAR

- 1) Fitoz S. Beyin gelişimi. “Türk Manyetik Rezonans Derneği, Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları, Mayıs 2006, Ankara”. Sempozyum Bildiri Kitabı (Editör: Erden İ); 1-9.
- 2) Junqueira, LC, Carneiro J. Temel Histoloji, (Çeviri Editörleri: Aytekin Y, Solakoglu S), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2006; 512.
- 3) Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleri İle İnsan Embriyolojisi, (Çeviri Editörleri: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002; 560.
- 4) Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi, Ankara ODTÜ Yayıncılık 2007; 326.
- 5) EC Halperin, CA Perez, LW Brady: Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th edition. 2008
- 6) Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa 2006; 381.
- 7) Öge AE. Nöroloji, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004; 730.
- 8) Aumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. Cancer 1988; 15: 2152–2165.
- 9) Kliehues P, Burger PC, Scheithauer BW. WHO International Histological Classification of Tumors. In: Histological typing of tumours of the central Nervous System. Springer-Verlag 1993; 756–760.
- 10) Kliehues P, Cavenee WK. WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of tumors of the Nervous System. International Agency for Research on Cancer 1993; 784–788. 56

- 11) Giles GG, Gonzales MF, Kaye HA, Laws ER.(ed). Brain tumors. 2nd edn. Churchill Livingstone 2001; 51–70.
- 12) Parkin D, Whelan S, Ferlay J. International Agency for Research on Cancer Publication 1989; 17: 345–347.
- 13) Salvati M, Artico M, Caruso R, Rocchi G, Orlando ER, Nucci F. A report on radiation-induced gliomas. Cancer 1991; 392–397.
- 14) Oğul E. Klinik Nöroloji, Nobel&Güneş Tıp Kitabevleri, Bursa 1996; 466.
- 15) Demirkaya M, Sevinir BB. Çocukluk Çağı Beyin Tümörleri. Güncel Pediatri 2005; 4: 118-21.
- 16) Cohen ME. Primary and Secondary Tumors of the Central Nervous System In: Neurology in Clinical Practice Ed. WG Bradley, RB Daroff, GM Fenichel and CD Marsden 2nd edition Butterworth- Heinemann, Boston 1996.
- 17) Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology 7th Edit. McGraw Hill 2001; 684.
- 18) David N. Louis¹ · Arie Perry² · Guido Reifenberger^{3,4} · Andreas von Deimling^{4,5} · Dominique Figarella-Branger⁶ · Webster K. Cavenee⁷ · Hiroko Ohgaki⁸ · Otmar D. Wiestler⁹ · Paul Kleihues¹⁰ · David W. Ellison¹¹, 'The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary', Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016
- 19) Kleihues P, Cavenee WK. WHO classification of tumors. Pathology & Genetics Tumors of the Nervous Systems. IARC Pres, Lyon 2000.
- 20) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD. The 2007 WHO classification of Tumors of the Central Nervous System. Acta Neuropathol 2007; 114: 97- 109
- 21) Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, Rheinbay E, Miller CR, Vitucci M et al (2015) Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. N Engl J Med 372:2481–2498. doi:10.1056/NEJMoa1402121
- 22) Reuss DE, Kratz A, Sahm F, Capper D, Schrimpf D, Koelsche C, Hovestadt V, Bewerunge-Hudler M, Jones DT, Schittenhelm J et al (2015) Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. Acta Neuropathol. doi:10.1007/s00401-015-1454-8
- 23) Ohgaki H, Kleihues P (2005) Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. J Neuropathol Exp Neurol 64:479–489
- 24) Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, Heathcock LE, van Thuijl HF, Gilbert MR, Armstrong TS, Sulman EP, Cahill DP, Vera-Bolanos E et al (2015) IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade

II–III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 129:585–596. doi:10.1007/ s00401-015-1398-z

25) Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, Sahm F, Koelsche C, Korshunov A, Olar A et al (2015) IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol* 129:867–873.

26) Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, Reitman ZJ, Lipp E, RasheedBA, Yang R, Diplas BH, Wang Z, Greer PK et al (2014) Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. *Oncotarget* 5:1515–1525

27) Broniscer A, Chamdine O, Hwang S, Lin T, Pounds S, Onar Thomas A, Shurtleff S, Allen S, Gajjar A, Northcott P et al (2016) Gliomatosis cerebri in children shares molecular characteristics with other pediatric gliomas. *Acta Neuropathol* 131:299–307. doi:10.1007/s00401-015-1532-y

28) Herrlinger U, Jones DT, Glas M, Hattungen E, Gramatzki D, Stuplich M, Felsberg J, Bahr O, Gielen GH, Simon M et al (2015) Gliomatosis cerebri: no evidence for a separate brain tumor entity. *Acta Neuropathol*. doi:10.1007/s00401-015-1495-z

29) Ohgaki H, Kleihues P (2013) The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res* 19:764–772. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3002

30) Broniscer A, Tatevossian RG, Sabin ND, Klimo P Jr, Dalton J, Lee R, Gajjar A, Ellison DW (2014) Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 40:327–336. doi:10.1111/nan.12093

31) Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, Foreman NK (2013) Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol* 37:685–698. doi:10.1097/ PAS.0b013e31827f9c5e

32) Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Foreman NK (2015) BRAF VE1 immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol* 39:528–540. doi:10.1097/PAS.0000000000000363

33) Parker M, Mohankumar KM, Punchihewa C, Weinlich R, Dalton JD, Li Y, Lee R, Tatevossian RG, Phoenix TN, Thiruvengadam R et al (2014) C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF-kappaB signalling in ependymoma. *Nature* 506:451–455. doi:10.1038/nature13109

34) Perry A, Miller CR, Gujrati M, Scheithauer BW, Zambrano SC, Jost SC, Raghavan R, Qian J, Cochran EJ, Huse JT et al (2009) Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol* 19:81–90. doi:10.1111/j.1750-3639.2008.00167.x

- 35) Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, Rheinbay E, Miller CR, Vitucci M et al (2015) Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 372:2481–2498. doi:10.1056/NEJMoa1402121
- 36) Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, Jones DT, Pfister SM, Herold-Mende C, Wick W et al (2014) Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 128:551–559. doi:10.1007/s00401-014-1326-7
- 37) Wiestler B, Capper D, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Sturm D, Koelsche C, Bertoni A, Schweizer L, Korshunov A et al (2014) Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol* 128:561–571. doi:10.1007/s00401-014-1315-x
- 38) Huse JT, Diamond EL, Wang L, Rosenblum MK (2015) Mixed glioma with molecular features of composite oligodendroglioma and astrocytoma: a true “oligoastrocytoma”? *Acta Neuropathol* 129:151–153. doi:10.1007/s00401-014-1359-y
- 39) Wilcox P, Li CC, Lee M, Shivalingam B, Brennan J, Suter CM, Kaufman K, Lum T, Buckland ME (2015) Oligoastrocytomas: throwing the baby out with the bathwater? *Acta Neuropathol* 129:147–149. doi:10.1007/s00401-014-1353-4
- 40) Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, Bender S, Sturm D, Capper D, Meyer J, Schrimpf D, Kool M, Northcott PA et al (2015) Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol* 129:669–678. doi:10.1007/s00401-015-1405-4
- 41) Ramkissoon LA, Horowitz PM, Craig JM, Ramkissoon SH, Rich BE, Schumacher SE, McKenna A, Lawrence MS, Bergthold G, Brastianos PK et al (2013) Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:8188–8193. doi:10.1073/pnas.1300252110
- 42) Zhang J, Wu G, Miller CP, Tatevossian RG, Dalton JD, Tang B, Orisme W, Punchihewa C, Parker M, Qaddoumi I et al (2013) Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet* 45:602–612. doi:10.1038/ng.2611
- 43) Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P, Liu XY, Fontebasso AM, Bouffet E, Bartels U, Albrecht S, Schwartzentruber J, Letourneau L et al (2012) K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol* 124:439–447. doi:10.1007/s00401-012-0998-0
- 44) Wu G, Broniscer A, McEachron TA, Lu C, Paugh BS, Becksfort J, Qu C, Ding L, Huether R, Parker M et al (2012) Somatic histone H3 alterations in pediatric

diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet* 44:251–253. doi:10.1038/ng.1102

45) Ida CM, Rodriguez FJ, Burger PC, Caron AA, Jenkins SM, Spears GM, Aranguren DL, Lachance DH, Giannini C (2014) Pleomorphic xanthoastrocytoma: natural history and long-term follow-up. *Brain Pathol*. doi:10.1111/bpa.12217

46) Rodriguez FJ, Perry A, Rosenblum MK, Krawitz S, Cohen KJ, Lin D, Mosier S, Lin MT, Eberhart CG, Burger PC (2012) Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor of childhood: a distinctive clinicopathologic entity. *Acta Neuropathol* 124:627–641. doi:10.1007/s00401-012-1037-x

47) Rodriguez FJ, Schniederjan MJ, Nicolaides T, Tihan T, Burger PC, Perry A (2015) High rate of concurrent BRAF-KIAA1549 gene fusion and 1p deletion in disseminated oligodendrogliomalike leptomeningeal neoplasms (DOLN). *Acta Neuropathol* 129:609–610. doi:10.1007/s00401-015-1400-9

48) Huse JT, Edgar M, Halliday J, Mikolaenko I, Lavi E, Rosenblum MK (2013) Multinodular and vacuolating neuronal tumors of the cerebrum: 10 cases of a distinctive seizure-associated lesion. *Brain Pathol* 23:515–524. doi:10.1111/bpa.12035

49) Trojanowski T, Peszynski J, Turowski K. Quality of survival of patients with brain gliomas treated with postoperative CCNU and radiation therapy. *J.Neurosurg* 1989; 70: 18-23.

50) Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *The Oncologist* 2004; 9: 528-37.

51) Bulakbasi N, Guvenc I, Onguru O, Erdogan E, Tayfun C, Ucoz T (2004) The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 28:735–746

52) Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D (2003) Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:1989–1998

53) Pallud J, Capelle L, Taillandier L et al (2009) Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 11:176–182

54) Scarabino T, Popolizio T, Trojsi F, Giannatempo G, Pollice S, Maggialelli N, Carriero A, Di Costanzo A, Tedeschi G, Salvolini U (2009) Role of advanced MR imaging modalities in diagnosing cerebral gliomas. *Radiol Med* 114:448–460

55) Kim JH, Chang KH, Na DG, Song IC, Kwon BJ, Han MH, Kim K (2006) 3T 1H-MR spectroscopy in grading of cerebral gliomas: comparison of short and intermediate echo time sequences. *Am J Neuroradiol* 27:1412–1418

- 56) Weber M-A, Giesel FL, Stieltjes B (2008) MRI for identification of progression in brain tumors: from morphology to function. *Expert Rev Neurother* 8:1507–1525
- 57) Çallı C. Perfüzyon Görüntüleme ve fMRG “Türk Radyoloji Derneği, Temel Radyoloji Fiziği, Mayıs 2005, İzmir”. Sempozyum Bildiri Kitabı. İnan Basım, İzmir 2005; 254-7.
- 58) Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast enhanced brain perfusion imaging: Technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MR* 2000; 21: 462-7.
- 59) Petrella JR, Provenzale JM. MR Perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 207-19.
- 60) Atlas SW. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 215-38.
- 61) Çallı C. Perfüzyon MR ve permeabilite görüntüleme. “Türk Radyoloji Derneği, 28. Ulusal Radyoloji Kongresi, Ekim 2007, Antalya”. Kurs Kitabı 214-21.
- 62) Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 91-101.
- 63) Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 1990; 14: 249-65.
- 64) Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR, Weisskoff RM. MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magn Reson Med* 1995; 34: 555-66.
- 65) Barbier EL, Lamelle L, Decorps M. Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 496-520.
- 66) Law M, Yang S, Babb JS. Comparison of Cerebral Blood Volume and Vascular Permeability from Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging with Glioma Grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 746-55.
- 67) Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2003; 9: 309- 14
- 68) Calamante F, Gadian DG, Connely A. Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: assumptions, limitations, and potential implications for clinical use: *Stroke* 2002; 33: 1146-51.
- 69) Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ushio Y, Takahashi M. Perfusion sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin-echo planar imaging techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 130-615
- 70) Parsons MW, Yang Q, Barber PA. Perfusion magnetic resonance imaging maps in hyperacute stroke: relative cerebral blood flow most accurately identifies tissue destined to infarct. *Stroke* 2001; 32: 15817.

- 71) Preusser M, de Ribaupierre S, Wohrer A, Erridge SC, Hegi M, Weller M, and Stupp R (2011). Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol* 70, 9–21.
- 72) Ross BD, Moffat BA, Lawrence TS, Mukherji SK, Gebarski SS, Quint DJ, Johnson TD, Junck L, Robertson PL, Muraszko KM, et al. (2003). Evaluation of cancer therapy using diffusion magnetic resonance imaging. *Mol Cancer Ther* 2, 581–587.
- 73) Barajas RF, Rubenstein JL, Chang JS, Hwang J, and Cha S (2010). Diffusionweighted MR imaging derived apparent diffusion coefficient is predictive of clinical outcome in primary central nervous system lymphoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 31, 60–66.
- 74) Lemasson B, Christen T, Tizon X, Farion R, Fondraz N, Provent P, Segebarth C, Barbier EL, Genne P, Duchamp O, et al. (2011). Assessment of multiparametric MRI in a human glioma model to monitor cytotoxic and anti-angiogenic drug effects. *NMR Biomed* 24, 473–482.
- 75) Hall DE, Moffat BA, Stojanovska J, Johnson TD, Li Z, Hamstra DA, Rehemtulla A, Chenevert TL, Carter J, Pietronigro D, et al. (2004). Therapeutic efficacy of DTI-015 using diffusion magnetic resonance imaging as an early surrogate marker. *Clin Cancer Res* 10, 7852–7859.
- 76) Galbán S, Lemasson B, Williams TM, Li F, Heist KA, Johnson TD, Leopold JS, Chenevert TL, Lawrence TS, Rehemtulla A, et al. (2012). DW-MRI as a biomarker to compare therapeutic outcomes in radiotherapy regimens incorporating temozolomide or gemcitabine in glioblastoma. *PLoS One* 7, e35857.
- 77) Chenevert TL, Stegman LD, Taylor JM, Robertson PL, Greenberg HS, Rehemtulla A, and Ross BD (2000). Diffusion magnetic resonance imaging: an early surrogate marker of therapeutic efficacy in brain tumors. *J Natl Cancer Inst* 92, 2029–2036.
- 78) Moffat BA, Chenevert TL, Meyer CR, McKeever PE, Hall DE, Hoff BA, Johnson TD, Rehemtulla A, and Ross BD (2006). The functional diffusion map: an imaging biomarker for the early prediction of cancer treatment outcome. *Neoplasia* 8, 259–267.
- 79) Moffat BA, Chenevert TL, Lawrence TS, Meyer CR, Johnson TD, Dong Q, Tsien C, Mukherji S, Quint DJ, Gebarski SS, et al. (2005). Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 5524–5529.
- 80) Hamstra DA, Chenevert TL, Moffat BA, Johnson TD, Meyer CR, Mukherji SK, Quint DJ, Gebarski SS, Fan X, Tsien CI, et al. (2005). Evaluation of the functional diffusion map as an early biomarker of time-to-progression and overall survival in high-grade glioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 16759–16764.

- 81) Benjamin Lemasson*, Craig J. Galbán*, Jennifer L. Boes*, Yinghua Li†, Yuan Zhut, Kevin A. Heist*, Timothy D. Johnson Thomas L. Chenevert*, Stefanie Galban Alnawaz Rehemtulla§ and Brian D. Ross* Translational Oncology (2013) 6, 554–561
- 82) Cha S (2009). Neuroimaging in neuro-oncology. Neurotherapeutics 6, 465–477.
- 83) Komoroski RA, Heimberg C, Cardwell D, Karson CN. Effects of gender and region on proton MRS of normal human brain. Magnetic Resonance Imaging 1999;17:427–33.
- 84) Li BS, Wang H, Gonen O. Metabolite ratios to assumed stable creatine level may confound the quantification of proton brain MR spectroscopy. Magnetic Resonance Imaging 2003;21:923–8.
- 85) Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Specific expression of N-acetylaspartate in neurons, oligodendrocyte-type-2 astrocyte progenitors, and immature oligodendrocytes in vitro. Journal of Neurochemistry 1992;59:55–61.
- 86) Madhavarao CN, Namboodiri AM. NAA synthesis and functional roles. In: Moffett JR, Tieman SB, Weinberger DR, Coyle JT, Namboodiri MA, editors. N-acetylaspartate: a unique neuronal molecule in the central nervous system. New York: Springer Science + Business Media; 2006. p. 49–66.
- 87) Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM. N-acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. Progress in Neurobiology 2007;81:89–131.
- 88) Neale JH, Bzdega T, Wroblewska B, N-acetylaspartylglutamate: the most abundant peptide neurotransmitter in the mammalian central nervous system. Journal of Neurochemistry 2000;75:443–52.
- 89) Pouwels PJ, Frahm J. Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine/Society of Magnetic Resonance in Medicine 1998;39:53–60
- 90) Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, Marquardt G, Lanfermann H, Pilatus U, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. Neuroradiology 2002;44:371–81.
- 91) Warren KE, Frank JA, Black JL, Hill RS, Duyn JH, Aikin AA, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in children with recurrent primary brain tumors. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2000;18:1020–6.
- 92) Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. Neurologic Clinics 2007;25:947–73.

- 93) Soares DP, Law M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clinical Radiology* 2009;64:12–21.
- 94) Hernandez-Alcoceba R, Saniger L, Campos J, Nunez MC, Khaless F, Gallo MA, et al. Choline kinase inhibitors as a novel approach for antiproliferative drug design. *Oncogene* 1997;15:2289–301.
- 95) Wang Y, Li SJ. Differentiation of metabolic concentrations between gray matter and white matter of human brain by in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine/Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1998;39:28–33.
- 96) Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *Journal of Cellular Physiology* 2000;182:311–22.
- 97) Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 2000;21:659–65.
- 98) Venkatesh SK, Gupta RK, Pal L, Husain N, Husain M. Spectroscopic increase in choline signal is a nonspecific marker for differentiation of infective/ inflammatory from neoplastic lesions of the brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMIR* 2001;14:8–15.
- 99) Bowen BC. Glial neoplasms without elevated choline–creatine ratios. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 2003;24:782–4.
- 100) Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiological Reviews* 2000;80:1107–213.
- 101) Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 1993;13:981–9.
- 102) Lim MK, Suh CH, Kim HJ, Cho YK, Choi SH, Kang JH, et al. Systemic lupus erythematosus: brain MR imaging and single-voxel hydrogen 1 MR spectroscopy. *Radiology* 2000;217:43–9.
- 103) Danielsen ER, Ross B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. New York: Marcel Dekker; 1999.
- 104) Lowry OH, Berger SJ, Carter JG, Chi MM, Manchester JK, Knor J, et al. Diversity of metabolic patterns in human brain tumors: enzymes of energy metabolism and related metabolites and cofactors. *Journal of Neurochemistry* 1983;41:994–1010.

- 105) Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D. Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Developmental Neuroscience* 1993;15:289–98.
- 106) Isaacks RE, Bender AS, Kim CY, Prieto NM, Norenberg MD. Osmotic regulation of myo-inositol uptake in primary astrocyte cultures. *Neurochemical Research* 1994;19:331–8.
- 107) Hattingen E, Raab P, Franz K, Zanella FE, Lanfermann H, Pilatus U. Myoinositol: a marker of reactive astrogliosis in glial tumors? *NMR in Biomedicine* 2008;21:233–41.
- 108) Castillo M, Smith JK, Kwok L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 2000;21:1645–9.
- 109) Uhm JH, Dooley NP, Villemure JG, Yong VW. Glioma invasion in vitro: regulation by matrix metalloprotease-2 and protein kinase C. *Clinical & Experimental Metastasis* 1996;14:421–33.
- 110) Fan G. Comments and controversies: magnetic resonance spectroscopy and gliomas. *Cancer Imaging: The Official Publication of the International Cancer Imaging Society* 2006;6:113–5.
- 111) Yamasaki F, Takaba J, Ohtaki M, Abe N, Kajiwara Y, Saito T, et al. Detection and differentiation of lactate and lipids by single-voxel proton MR spectroscopy. *Neurosurgical Review* 2005;28:267–77.
- 112) Lai PH, Ho JT, Chen WL, Hsu SS, Wang JS, Pan HB, et al. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy
- 113) Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 2003;24:1989–98.
- 114) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica* 2007;114:97–109.
- 115) Hwang JH, Egnaczyk GF, Ballard E, Dunn RS, Holland SK, Ball Jr WS. Proton MR spectroscopic characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 1998;19:535–40.
- 116) Sutton LN, Wang Z, Gusnard D, Lange B, Perilongo G, Bogdan AR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of pediatric brain tumors. *Neurosurgery* 1992;31:195–202.

- 117) Harris LM, Davies NP, Macpherson L, Lateef S, Natarajan K, Brundler MA, et al. Magnetic resonance spectroscopy in the assessment of pilocytic astrocytomas. *European Journal of Cancer* 2008;44:2640–7.
- 118) Davies NP, Wilson M, Harris LM, Natarajan K, Lateef S, Macpherson L, et al. Identification and characterisation of childhood cerebellar tumours by in vivo proton MRS. *NMR in Biomedicine* 2008;21:908–18.
- 119) Porto L, Kieslich M, Franz K, Lehrbecher T, Vlaho S, Pilatus U, et al. Spectroscopy of untreated pilocytic astrocytomas: do children and adults share some metabolic features in addition to their morphologic similarities? *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2010;26:801–6.
- 120) Hattingen E, Raab P, Franz K, Lanfermann H, Setzer M, Gerlach R, et al. Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. *Neuroradiology* 2008;50:759–67.
- 121) Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillemin R, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro-oncology* 2009;11:176–82.
- 122) Dhermain F, Saliou G, Parker F, Page P, Hoang-Xuan K, Lacroix C, et al. Microvascular leakage and contrast enhancement as prognostic factors for recurrence in unfavorable low-grade gliomas. *Journal of Neuro-oncology* 2010;97:81–8.
- 123) Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002;20:2267–76.
- 124) Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes & Development* 2007;21:2683–710.
- 125) Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Annals of Neurology* 2003;53:524–8.
- 126) Mandonnet E, Capelle L, Duffau H. Extension of paralimbic low grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. *Journal of Neuro-oncology* 2006;78:179–85
- 127) Londono A, Castillo M, Armao D, Kwock L, Suzuki K. Unusual MR spectroscopic imaging pattern of an astrocytoma: lack of elevated choline and high myo-inositol and glycine levels. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 2003;24:942–5.

- 128) Saraf-Lavi E, Bowen BC, Pattany PM, Sklar EM, Murdoch JB, Petito CK, et al. Proton MR spectroscopy of gliomatosis cerebri: case report of elevated myoinositol with normal choline levels. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 2003;24:946–51.
- 129) McKnight TR, Lamborn KR, Love TD, Berger MS, Chang S, Dillon WP, et al. Correlation of magnetic resonance spectroscopic and growth characteristics within Grades II and III gliomas. *Journal of Neurosurgery* 2007;106:660–6.
- 130) Hattingen E, Delic O, Franz K, Pilatus U, Raab P, Lanfermann H, et al. (1)H MRSI and progression-free survival in patients with WHO grades II and III gliomas. *Neurological Research* 2010;32:593–602.
- 131) Giangaspero F, Chieco P, Lisignoli G, Burger PC. Comparison of cytologic composition with microfluorometric DNA analysis of the glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Cancer* 1987;60:59–65.
- 132) Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985;56:1106–11.
- 133) Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003;21:1624–36.
- 134) Goebell E, Fiehler J, Ding XQ, Paustenbach S, Nietz S, Heese O, et al. Disarrangement of fiber tracts and decline of neuronal density correlate in glioma patients—a combined diffusion tensor imaging and 1H-MR spectroscopy study. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 2006;27:1426–31.
- 135) Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, Stubbs M, Saunders DE, Murphy M, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine/Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2003;49:223–32.
- 136) Remy C, Foulhe N, Barba I, Sam-Lai E, Lahrech H, Cucurella MG, et al. Evidence that mobile lipids detected in rat brain glioma by 1H nuclear magnetic resonance correspond to lipid droplets. *Cancer Research* 1997;57:407–14.
- 137) Raza SM, Lang FF, Aggarwal BB, Fuller GN, Wildrick DM, Sawaya R. Necrosis and glioblastoma: a friend or a foe? A review and a hypothesis. *Neurosurgery* 2002;51:2–12, discussion 12–13.
- 138) Brat DJ, Van Meir EG. Vaso-occlusive and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis, and accelerated growth in glioblastoma. *Laboratory Investigation; A Journal of Technical Methods and Pathology* 2004;84:397–405.

- 139) Oliver L, Olivier C, Marhuenda FB, Campone M, Vallette FM. Hypoxia and the malignant glioma microenvironment: regulation and implications for therapy. *Current Molecular Pharmacology* 2009;2:263–84.
- 140) Kleihues P. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. In: Kleihues P, Cavenee WK, editors. World Health Organization classification of tumors. Lyon: IARC Press; 2000.
- 141) Saraswathy S, Crawford FW, Lamborn KR, Pirzkall A, Chang S, Cha S, et al. Evaluation of MR markers that predict survival in patients with newly diagnosed GBM prior to adjuvant therapy. *Journal of Neuro-oncology* 2009;91: 69–81.
- 142) Crawford FW, Khayal IS, McGue C, Saraswathy S, Pirzkall A, Cha S, et al. Relationship of pre-surgery metabolic and physiological MR imaging parameters to survival for patients with untreated GBM. *Journal of Neuro-oncology* 2009;91:337–51.
- 143) Kallenberg K, Bock HC, Helms G, Jung K, Wrede A, Buhk JH, et al. Untreated glioblastoma multiforme: increased myo-inositol and glutamine levels in the contralateral cerebral hemisphere at proton MR spectroscopy. *Radiology* 2009;253:805–12.
- 144) Stadlbauer A, Gruber S, Nimsky C, Fahlbusch R, Hammen T, Buslei R, et al. Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006;238:958–69.
- 145) Sabatier J, Gilard V, Malet-Martino M, Ranjeva JP, Terral C, Breil S, et al. Characterization of choline compounds with in vitro ¹H magnetic resonance spectroscopy for the discrimination of primary brain tumors. *Investigative Radiology* 1999;34:230–5.
- 146) Gonzalez-Bonet LG. Stereotactic biopsy versus spectroscopy in cases of gliomas with a high degree of malignancy. A review of the literature. *Revista de neurologia* 2008;47:310–4.
- 147) Chernov MF, Muragaki Y, Ochiai T, Taira T, Ono Y, Usukura M, et al. Spectroscopy-supported frame-based image-guided stereotactic biopsy of parenchymal brain lesions: comparative evaluation of diagnostic yield and diagnostic accuracy. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2009;111: 527–35.
- 148) Ganslandt O, Stadlbauer A, Fahlbusch R, Kamada K, Buslei R, Blumcke I, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging integrated into image-guided surgery: correlation to standard magnetic resonance imaging and tumor cell density. *Neurosurgery* 2005;56:291–8, discussion 291–298.
- 149) Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L et al. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol* 1994;145:1175–1190.

- 150) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1473–1479
- 151) Smith JS, Perry A, Borell TJ et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 2000;18:636–645
- 152) Yan H, Parsons DW, Jin G et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360: 765–773
- 153) Houillier C, Wang X, Kaloshi G et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology* 2010;75:1560–1566
- 154) Wang X, Chen JX, Liu JP, You C, Liu YH, Mao Q. Gain of function of mutant TP53 in glioblastoma: prognosis and response to temozolomide. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1337–44
- 155) Leu S, von Felten S, Frank S et al. IDH/MGMT driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival. *Neurooncol* 2013;15:469–479
- 156) Pignatti F, van den Bent M, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076–2084
- 157) Pouratian N, Mut M, Jagannathan J et al. Low-grade gliomas in older patients: a retrospective analysis of prognostic factors. *J Neurooncol* 2008;90:341–350
- 158) Hess KR. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neurooncol*, 1999;42:227–231.
- 159) Bent MJ, Afra D, Witte O et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366:985–990
- 160) Wen PY, Kesari S (2008) Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 359:492–50
- 161) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114:97–109
- 162) Sharma S, Deb P (2011) Intraoperative neurocytology of primary central nervous system neoplasia: a simplified and practical diagnostic approach. *J Cytol* 28:147–158
- 163) Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H (2009) IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 174:1149–1153

- 164) Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, Backlund LM, Chan R, Jones DT, Collins VP (2009) IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol* 11:341–347
- 165) Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD (2009) IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360:765–773
- 166) Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H (2009) IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res* 15:6002–6007
- 167) Ellingson BM, Malkin MG, Rand SD, Connelly JM, Quinsey C, LaViolette PS, Bedekar DP, Schmainda KM (2010) Validation of functional diffusion maps (fDMs) as a biomarker for human glioma cellularity. *J Magn Reson Imaging* 31:538–548
- 168) Chen L, Liu M, Bao J, Xia Y, Zhang J, Zhang L, Huang X, Wang J (2013) The correlation between apparent diffusion coefficient and tumor cellularity in patients: a meta-analysis. *PLoS ONE* 8:e79008
- 169) Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM (2006) Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:859–867
- 170) Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM, Harsh GR, Cosgrove GR, Halpern EF, Hochberg FH et al (1994) Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 191:41–51
- 171) Şahinoğlu Ş. İntrakranial Tümörlerin evrelemesinde MR Perfüzyon ve MR Spektroskopinin Yeri. SB Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Radyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi 2009.
- 172) Zonari P, Baraldi P, Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glialneoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology* 2007; 49(10): 795-803.
- 173) Yang D, Korogi Y, Sugahara T. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2002; 44: 656-66.
- 174) Li C, Ai B, Li Y, Qi H, Wu L. Susceptibility-weighted imaging in grading brain astrocytomas. *Eur J Radiol* 2010; 75: e81-5.
- 175) Pinker K, Noebauer-Huhmann IM, Stavrou I. High-resolution contrast-enhanced, susceptibility-weighted MR imaging at 3T in patients with brain

tumors: correlation with positron-emission tomography and histopathologic findings. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28: 1280-6.

176) Şentürk S, Oğuz K, Cila A. Kafa içi tümörlerin dinamik, kontrastlı, duyarlılık ağırlıklı perfüzyon görüntülemesi: 3T MR cihazı kullanılarak yapılan bir çalışma. Diagn Interv Radiol 2009; 15: 3-12.

177) Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. Clin Radiol 2005; 60: 493-502

178) Segebarth CM, Baleriaux DF, Luyten PR, den Hollander JA. Detection of metabolic heterogeneity of human intracranial tumors in vivo by ¹H NMR spectroscopic imaging. Magn Reson Med 1990; 13(1): 62-76.

179) Horská A, Barker PB. Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging. Neuroimaging Clin N Am 2010; 20(3): 293-310.

180) Gupta RK, Cloughesy TF, Sinha U. Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. J Neurooncol 2000; 50(3): 215-26.

181) Croteau D, Scarpace L, Hearshen D. Correlation between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative histopathological analyses of patients with untreated glioma. Neurosurgery 2001; 49(4): 823-9.

182) Yerli H, Agildere AM, Ozen O, et al. Evaluation of cerebral glioma grade by using normal side creatine as an internal reference in multi-voxel ¹H-MR spectroscopy. Diagn Interv Radiol 2007; 13: 3-9.

183) Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Derg 2003; 9: 309-14.

184) Lee SJ, Kim JH, Kim YM, Wog K. Perfusion MR imaging in gliomas: comparison with histologic tumour grade. Korean J Radiol 2001; 2: 1-7.

185) Knopp E, Cha S, Johnson G. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. Radiology 1999; 211: 791-8.

186) Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN. Cerebral blood volume maps of gliomas. Comparison with tumour grade and histological findings. Radiology 1994; 191: 41-51.

187) Spampinato MW, Smith JK, Kwock L, Ewend M, Grimme JD, Camacho DL, Castillo M. Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors. AJR Am J Roentgenol 2007; 188(1): 204-12.

188) Batra A, Tripathi RP, Singh AK. Perfusion magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy of cerebral gliomas showing imperceptible contrast

enhancement on conventional magnetic resonance imaging. *Australas Radiol* 2004; 48(3): 324-32.

189) Hilton DA, Love S, Barber R, Ellison D, Sandeman DR. Accumulation of p53 and Ki- 67 expression do not predict survival in patients with fibrillary astrocytomas or the response of these tumors to radiotherapy. *Neurosurgery* 1998; 42: 256–259.

190) Cunningham M, Kimmel DW, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Novotny J. Analysis of proliferation markers and p53 expression in gliomas of astrocytic origin: relationships and prognostic value. *J Neurosurg* 1997; 86: 121–130

191) Al-Okaili RN, Krejza J, Woo JH. Intraaxial brain masses: MR imagingbased diagnostic strategy--initial experience. *Radiology* 2007; 243: 539-50.

192) Emblem KE, Nedregard B, Nome T. Glioma grading by using histogram analysis of blood volume heterogeneity from MR-derived cerebral blood volume maps. *Radiology* 2008; 247: 808-17.

193). Ellison DW, Steart PV, Bateman AC, Pickering RM, Palmer JD, Weller RO. Prognostic indicators in a range of astrocytic tumours: an immunohistochemical study with Ki-67 and p53 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 413–419.

194) Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Christensen MR, Wollan PC, Sebo TJ, Forsyth PA. Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999; 58: 46–53.

195) Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis I, Maraziotis T. Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: a study with MIB 1 on archival material. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 47–54.

196) Cha S, Tihan T, Crawford F, Fischbein NJ, Chang S, Bollen A, Nelson SJ, Prados M, Berger MS, Dillon WP (2005) Differentiation of low-grade oligodendrogliomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 26:266–273

197) Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GRt, Fitzek MM, Chiocca EA, Rabinov JD, Csavoy AN, Rosen BR, Hochberg FH, Schaefer PW, Gonzalez RG (2004) Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spinecho MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:214–221

198) Fellah S, Caudal D, De Paula AM, Dory-Lautrec P, Figarella- Branger D, Chinot O, Metellus P, Cozzone PJ, Confort-Gouny S, Ghattas B, Callot V, Girard N (2013) Multimodal MR imaging (diffusion, perfusion, and spectroscopy): is it possible to distinguish oligodendroglial tumor grade and 1p/19q codeletion in the pretherapeutic diagnosis? *AJNR Am J Neuroradiol* 34:1326–1333

- 199) Chawla S, Krejza J, Vossough A, Zhang Y, Kapoor GS, Wang S, O'Rourke DM, Melhem ER, Poptani H (2013) Differentiation between oligodendroglioma genotypes using dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:1542–1549
- 200) Tan W, Xiong J, Huang W, Wu J, Zhan S, Geng D (2016) Noninvasively detecting Isocitrate dehydrogenase 1 gene status in astrocytoma by dynamic susceptibility contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 45:492–499
- 201) Schiffer D, Bosone I, Dutto A, Di Vito N, Chio A (1999) The prognostic role of vessel productive changes and vessel density in oligodendroglioma. *J Neurooncol* 44:99–107
- 202) Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016) The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803–820
- 203) Godard S, Getz G, Delorenzi M, et al. Classification of human astrocytic gliomas on the basis of gene expression: a correlated group of genes with angiogenic activity emerges as a strong predictor of subtypes. *Cancer Res* 2003;63:6613–25 Medline
- 204) Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:5213–18 CrossRef Medline
- 205) Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:5213–18 CrossRef Medline
- 206) Jinquan Cai, Chuanbao Zhang, Wei Zhang ; ATRX, IDH1-R132H and Ki-67 immunohistochemistry as a classification scheme for astrocytic tumors; *Oncoscience*. 2016; 3(7-8): 258–265.
- 207) Hai Yan, M.D., Ph.D., D. Williams Parsons, M.D., Ph.D., Genglin Jin ; IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas; *N Engl J Med*. 2009 February 19; 360(8): 765–773. doi:10.1056/NEJMoa0808710
- 208) J.A. Carrillo, A. Lai, P.L. Nghiemphu, H.J. Kim: Relationship between Tumor enhancement, Edema, IDH1 Mutational Status, MGMT Promoter Methylation, and Survival in Glioblastoma: *AJNR Am J Neuroradiol* 33:1349–55
- 209) Kim JW, Park CK, Park SH, et al. Relationship between radiological characteristics and combined 1p and 19q deletion in World Health Organization grade III oligodendroglial tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:224–27
- 210) Anselmi M¹, Catalucci A, Felli V, Vellucci V: Diagnostic accuracy of proton magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in brain gliomas

follow-up: a single institutional experience: *Neuroradiol J.* 2017 Jun;30(3):240-252. doi: 10.1177/1971400916688354

211) Segebarth CM, Baleriaux DF, Luyten PR, den Hollander JA. Detection of metabolic heterogeneity of human intracranial tumors in vivo by ¹H NMR spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 1990

212) Wen-Jie Chen¹, De-Shen He², Rui-Xue Tang¹, Fang-Hui Ren¹: Ki-67 is a Valuable Prognostic Factor in Gliomas: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis: *Asian Pac J Cancer Prev*, 16 (2), 411-420

213) Heaphy CM, deWilde RF, Jiao Y, Klein AP, Edil BH, Shi C, et al. Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations. *Science*. 2011; 333(6041): 425. doi:10.1126/science.1207313.

214) Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, YungWK, Salama SR, Cooper LA, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2481–98. doi:10.1056/NEJMoa1402121. This study performed multiplatform sequencing of 293 LGG delineating mutational subtypes based on IDH, 1p/19q, and p53 status.

215) Ceccarelli M, Barthel FP, Malta TM, Sabedot TS, Salama SR, Murray BA, et al. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. *Cell*. 2016; 164(3): 550–63 doi:10.1016/j.cell.2015.12.028.

216) 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;3(7):709–22. doi:10.18632/oncotarget.588.

217) Liu XY, Gerges N, Korshunov A, Sabha N, Khuong-Quang DA, Fontebasso AM, et al. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. *Acta Neuropathol*. 2012;124(5):615–25. doi:10.1007/s00401-012-1031-3.

218) Lewis PW, Elsaesser SJ, Noh KM, Stadler SC, Allis CD. Daxx is an H3.3-specific histone chaperone and cooperates with ATRX in replication-independent chromatin assembly at telomeres. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(32):14075–80. doi:10.1073 /pnas.1008850107.

219) Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol*. 2013;126(3):443–51. doi:10.1007/s00401-013-1156-z.

8. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Yeni dünya sağlık örgütü glial tümör sınıflandırılmasının klinik sonuçlarımızla değerlendirilmesi ve glial tümörlerin immünogenetik özelliklerinin mr bulguları ile karşılaştırılması

Hazırlayan: BURAK GEZER

NÖROŞİRURJİAnabilim/Bilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2016

Giriş:

Primer ve sekonder SSS tümörlerinin yıllık insidansı, 100.000 kişide 10-20 arasındadır, SSS tümörleri erişkinde tüm kanserlerin %2'sini oluşturmaktadır. Primer beyin tümörlerinin en yaygın türü olan gliomlar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından oluşturulan histopatolojik ve klinik kriterlere göre grade I'den IV'e sınıflandırılır. DSÖ grade II ya da III grade gliomlar ise invaziv, yüksek gradeli lezyonlara dönüşür. Genellikle kötü prognoza sahiptirler. En invaziv form olan DSÖ grade IV tümörler (glioblastomlar), en kötü prognoza sahiptir. Özellikle, DSÖ grade II ya da III sınıfı (astrositomlar ve oligodendrogliomlar) gliomlarının iki alt tipi, genellikle IDH mutasyonlarını taşır. IDH mutasyonları olan gliomlar klinik ve genetik olarak IDH geni olmayan (wild tip) gliomlardan farklıdır. Bu bulgu, IDH mutasyonlarının kök hücreden glioma gelişiminde erken ortaya çıktığını ve bunun da hem astrosit hem oligodendrositlere neden olabileceğini düşündürmektedir. Yakın zamanda Alpha Talasemi / Zihinsel Retardasyon Sendromu X-bağılantılı (ATRX) deaktivasyon değişiklikleri yetişkin GBM'lerin %7'sinde ve pediatrik glioblastomların %14-31'inde saptanmıştır. Difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI ve PWI) ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) gibi gelişmiş MRI (aMRI), cerrahi öncesi gliomların değerlendirilmesi ve izleminde yaygın olarak kullanılmaktadır. CE'nin aksine artmış perfüzyon genellikle kan-beyin-bariyer bütünlüğünden bağımsızdır ve tümör neoanjyogenezisini tanımlar. DWI üzerinde görünür diffüzyon katsayısı (ADC), hücreseliteye ters orantılıdır ve değişiklikler cMR'de görülmeden önce tümör infiltrasyonunu yansıtır. MRS, tümöre derecelendirmede kullanışlı kolinler (Cho), N-asetilaspartat (NAA) ve lipid / laktat metabolitleri hakkında bilgi sağlar

Amaç:

Bu çalışmada grade II, III ve IV glial tümörler yeni DSÖ glial tümör sınıflamasına göre immünogenetik özellikleri araştırıldı ve bu sonuçlar preop aMRI bulguları karşılaştırarak glial tümörlerde doğru tanı ve tedavi stratejisi geliştirilmeye çalışıldı.

Gereç ve yöntemler:

Bu çalışmaya 01.01.2010 - 01.04.2017 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Nöroşirurji bölümüne başvuran, preop dönemde MRI çekimleri yapılan, opere edilen, patolojisi grade II, grade III, grade IV glial tümör olarak gelen 114 hasta (64 erkek, 50 bayan) alınmıştır. 50 hastaya tumor protokolü olarak preop dönemde MR spektroskopisi, MR perfüzyon, MR diffüzyon çekilmiş sonuçları hastane bilgi sisteminden elde olunmuştur. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve patolojik tanıları ve dereceleri hastanemizin bilgi sisteminden elde edilmiştir. İstatistikideğerlendirme için SPSS for Windows 18,0 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirlenip, gruplar karşılaştırıldı ve $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi. Yine serum sitokin düzeyleri, Özürlülük Ölçeği arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular:

Çalışmamızda grade II, III ve IV tümör grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Ayrıca 40 yaş altı hastalar ile 40 yaş üstü hastalar arasında da prognoz ve sağ kalım süreleri açısından anlamlı fark vardı. Sonuçlarımız literatürle uyumludur. Grade II, III ve IV tümör grupları arasında PWI rCBV değeri ve diffüzyon ADC katsayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Çalışmamızda grade IV tümörler için rCBV 2,15 değeri cut off değeri olarak geldi. Ki-67 proliferasyon değeri grade II, III ve IV tümör grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Grade IV için Ki-67 proliferasyon cut off değeri 11 idi. Çalışmamızda IDH mutand tümörli hastaların IDH wild tip tümörlü hastalara göre prognozu daha iyiydi. IDH mutand olanlar ile IDH wild tip olan tümörler arasında PWI rCBV değeri açısından anlamlı fark vardı. 2,05 değeri IDH wild tip ile mutand arasında cut off değeri idi. Ayrıca Ki-67 IDH wild tip ile mutand arasında 11 değeri cut off değeri idi. IDH mutand ve wild tip ayrımı açısından grade II, III tümörleri değerlendirildiğinde Cho/NAA oranı istatistiksel olarak anlamlı farklı idi. Grade II diffüz astrositom ve grade III anaplastik astrositom tümörlerin IDH mutand-wild tip açısından Cho/NAA ve Cho/Cr oranı istatistiksel olarak anlamlı farklıydı. Grade II ve III oligodendrogliom grubu IDH mutand wild tip ayrımında Cho/NAA oranı istatistiksel olarak anlamlı idi. IDH mutand tümörler istatistiksel olarak anlamlı derecede frontal lobda bulunuyordu. LGG ile HGG arasında PWI rCBV değeri ve DWI ADC katsayısı açısından anlamlı fark vardı. Çalışmamız hastalarımızda p53 pozitif negatifliğinin sağ kalım süresini etkilemediğini gösterdi. Ayrıca p53 pozitif negatifliği ile aMRI bulguları ve Ki-67 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. IDH wild tip tümörler istatistiksel olarak anlamlı derecede kontrast tutarken, kontrast tutmayan tümörler istatistiksel olarak anlamlı derecede IDH mutanttı. Kontrast tutulumu ile grade II, grade III, grade IV tümörler karşılaştırıldığında grade II tümörlerin kontrast tutulumu daha azdı. Grade IV tümörlerde ise kontrast tutulumu istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla idi. Ki-67 değeri 11 altı, 11 ile 25 arasında, ve 25 üstü gruplar aralarında sağ kalım süreleri açısından karşılaştırıldığında Ki-67 <11 olan vakaların sağ kalım süresi ortalama 49,7±3,11 ay iken; 11-25 aralığında olanların sağ kalım süresi 27,8±3,28 ay; >25 olanlar ise 15,69±1,52 aydı. PWI rCBV değeri 2,35 değeri Ki-67 25 üzeri için cut off değeri idi. DWI 0,158x10⁻³ mm²/sn ADC katsayısı Ki-67 25 üzeri için cut off değeri idi. Çalışmamızda Ki67 değeri 11'in üstü olanlar 11'in altı olanlara göre mortalitesi 8 kat daha fazla idi. Çalışmamızda ATRX mutasyonu olan hastaların mutasyonu negatif olanlara göre prognozları daha iyi idi. ATRX pozitif olanlar ortalama 38,64±4,28 ay sağ kalım süresi vardı. ATRX negatif olanlar ortalama 30,24±2,74 ay sağ kalım süresi vardı. ATRX mutasyonu pozitif olan hastaların %92'si IDH mutand idi, %8'i ise IDH wild tipdi. IDH mutand olanların ise %48,9'u ATRX pozitif, %51,1 ise ATRX negatifti. IDH wild tip olan tümörlerin %97'si ATRX mutasyonu negatifti. Sekonder glioblastom olan 9 hastanın 6 tanesi (%66,7) ATRX pozitif, 3 tanesi (%33,3) ise ATRX negatif idi. Primer glioblastom olan 54 hastanın ise 1 tanesi (%1,9) ATRX pozitif, 53 tanesi (%98,1) ise ATRX negatifti. Grade II ve III glial tümörlerden toplam 37 hastanın patolojisi astrositom idi. Bu hastaların 14 tanesi (%37,8) ATRX mutasyonu pozitif, 23 tanesi (%62,2) ATRX mutasyonu negatifti. Grade II ve III glial tümörlerden toplam 14 hastanın patolojisi oligodendrogliom idi. Bu hastaların 4 tanesi (%28,3) ATRX mutasyonu pozitif, 10 tanesi ATRX negatifti. ATRX mutasyonu ile p53 mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Sonuç:

Çalışmamızın sonuçları tümör gradelendirilmesinde kullanılan aMRI da kullanılan parametrelerden en çok prognostik değer gösterenin PWI rCBV değerleri olduğunu göstermektedir. Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarının tümör gradelemesinde kullanılmasının çok değerli olmadığı ancak çalışmamızdaki sonuçlarda Cho/NAA değerlerinin, PWI rCBV ve diffüzyon MR ADC katsayısı ile beraber değerlendirildiğinde anlamlı olabileceği göstermiştir. Ki-67 indeksi ile ilgili çalışmamızın sonuçları yeni DSÖ sınıflamasında evrelemede önerilen fakat henüz halihazırda her patoloji laboratuvarında bulunamayan genetik markerların yerine, Ki-67 indeksinin prognozu belirlemede halen kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın IDH ile ilgili sonuçları yeni DSÖ sınıflamasının prognozu belirlemede ne kadar önemli olduğunu ve DSÖ sınıflamasında önerildiği gibi IDH mutand tümörlü hastaların IDH wild tip tümörlü hastalara göre prognoz daha iyiydi. Çalışmamızın amaçlarından bir tanesi literatürde henüz açıklığa kavuşturulamamış olan, IDH mutant ve wild tipin ayrımını preoperatif MR çalışmaları ile yapıp yapılamayacağı idi. Sonuçlarımız Grade II, III ve IV tümör gruplarında bu iki tipin ayrımında PWI rCBV değerlerinin değerli olabileceğini gösterdi. Çalışmamız bu ayrım açısından PWI rCBV cut-off değerinin 2,05 olduğunu gösteren tek çalışmadır. Cho/NAA oranı ise Grade II ve III tümörler arasında ise IDH wild-mutant ayrımını yapmada değerli olabileceği ancak Grade 4 tümörlerde bu oranı ayırmak için kullanılamayacağı çalışmamızda gösterilmiştir. Yine çalışmamızda kontrast tutulumunun istatistiksel olarak anlamlı derecede IDH wild tip tümörler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak çalışmamızda yapılan korelasyon analizinde Ki-67 ile PWI

rCBV, Cho/NAA, DWI ADC katsayısı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı. Özellikle PWI rCBV değeri ile Cho/Cr, Cho/NAA, DWI ADC katsayısı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı. Bu sonuçlar MR bulgularının prognozu belirleyici olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamız ATRX mutasyonu pozitif olan tümörler ile negatif olan tümörler arasında sağ kalım süresi açısından anlamlı değildi. Çalışmamız ATRX mutasyonu hakkında aMRI bulguları ile değerlendirme yapılamayacağını göstermiştir. Literatürde daha önce bu konu hakkında araştırılma yapılmamıştır. Bu sebeple bu konu hakkında daha çok hasta katılımı ile yeni çalışmalar yapılmasını öneririz. Ki-67 proliferasyon değerinin ise ATRX pozitifliği ve negatifliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Çalışmamız gliomlarda p53 pozitif negatifliğinin sağ kalım süresinde, ayrıca IDH ve ATRX mutasyonu pozitifliği arasında anlamlı korelasyon olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler:IDH, ATRX, Glial tümör, MR spektroskopisi, Perfüzyon MR, Diffüzyon MR

9. SUMMARY

9. ABSTRACT

T.C.

SELÇUK UNIVERSITY

MEDICINE FACULTY

Assessment of glial tumor classification of the new world health organization with our clinical results and comparison of immunogenetic features of glial tumors with MRI

Prepared by: BURAK GEZER

DEPARTMENT of NEUROSURGERY / SCIENCE

PhD in MEDICINE / Konya, 2017

İntroduction:

The annual incidence of primary and secondary CNS tumors is 10-20 per 100,000 individuals, and CNS tumors constitute 2% of all cancers in adults. Gliomas, the most common type of primary brain tumors, are graded IV to grade I according to the histopathological and clinical criteria established by the World Health Organization (WHO). WHO grade II or III grade gliomas turn into invasive, high grade lesions. They usually have poor prognosis. The most invasive form, WHO grade IV tumors (glioblastomas), has the worst prognosis. In most cases, two subtypes of the WHO grade II or III class (astrocytomas and oligodendrogliomas) usually carry IDH mutations. Gliomas with IDH mutations are clinically and genetically different from IDH non-wild type (gliomas) gliomas. This finding suggests that IDH mutations occur prematurely in the development of glioma from the root cell, which may lead to both astrocyte and oligodendrocyte. Moreover, X-linked (ATRX) deactivation changes in Alpha Thalassemia / Mental Retardation Syndrome are present in 7% of adult GBMs and in pediatric glioblastomas And advanced MRI (aMRI) such as diffusion-weighted imaging (DWI and PWI) and magnetic resonance spectroscopy (MRS) are widely used in the evaluation and follow-up of preoperative gliomas. In contrast to CE, increased perfusion is generally independent of blood-brain-barrier integrity and defines tumor neoangiogenesis. The apparent diffusion coefficient

(ADC) on the DWI is inversely proportional to cellularity and reflects tumor infiltration before changes are seen in the cMR. The MRS provides information on useful colons (Cho), N-acetylaspartate (NAA) and lipid / lactate metabolites in the tumor-grading.

Aim:

In this study, immunologic features of grade II, III and IV glial tumors were investigated according to the new WHO glial tumor classification and these results were compared to compare the preop aMRI findings to try to develop a correct diagnosis and treatment strategy in glial tumors.

Material and method:

A total of 114 patients (64 males, 50 females) who were admitted to the neurosurgery department of Selcuk University Medical Faculty Hospital between 01.01.2010 - 01.04.2017 and who had undergone magnetic resonance imaging (MRI) at the preop period and who had pathologic grade II, grade III, grade IV glial tumors). The results of MR spectroscopy, MR perfusion and MR diffusion were obtained from the hospital information system in preop period as 50 patient tumor protocols. The age, sex, and pathologic diagnoses and grades of the patients were obtained from the information system of our hospital. SPSS for Windows 18.0 program was used for statistical evaluation. The results were determined as mean $\pm$ standard deviation, the groups were compared, and $p < 0.05$ was considered significant.

Evidences:

In our study, there was a statistically significant difference in age between grade II, III and IV tumor groups. There was also a significant difference in terms of prognosis and survival between patients under 40 years and patients over 40 years. The results were consistent with the literature. There was a statistically significant difference between grade II, III and IV tumor groups in terms of PWI rCBV value and diffusion ADC coefficient. In our study, rCBV for grade IV tumors was 2.10 cut off value. There was a statistically significant difference between the Ki-67 proliferation grade II, III and IV tumor groups. The Ki-67 proliferation cut off value for Grade IV was 11. In our study, IDH mutant tumor patients had a better prognosis than IDH wild type tumors. There was a significant difference in PWI rCBV value between IDH mutants and IDH wild type tumors. 2.05 values were cut off value between IDH wild type and mutant. In addition, Ki-67 IDH wild type and mutant were 11 cut off values. When grade II, III tumors were evaluated in terms of IDH mutant and wild type distinction, Cho / NAA ratio was statistically different. Cho / NAA and Cho / Cr ratios of Grade II diffuse astrocytoma and grade III anaplastic astrocytoma tumors were statistically different in terms of IDH mutant-wild type. Grade II and III oligodendroglioma group, Cho / NAA ratio was statistically significant at IDH mutant wild type discrimination. IDH mutant tumors were located in the frontal lobe at a statistically significant level. There was a significant difference between LGG and HGG in terms of PWI rCBV value and DWI ADC coefficient. Our study showed that p53 positive negativity did not affect survival time in our patients. There was also no statistically significant relationship between p53 positive negativity and aMRI findings and Ki-67. IDH wild-type tumors maintain statistically significant grade contrast, while non-contrast tumors are statistically significant at IDH mutant levels. Compared with grade II, grade III and grade IV tumors, contrast enhancement was less in grade II tumors. Contrast enhancement was statistically significantly higher in Grade IV tumors. When the Ki-67 values were below 11, between 11 and 25, and between the groups above 25, the mean survival time of Ki-67 < 11 was 49.7 ± 3.11 months, The survival time of those with a range of 11-25 is 27.8 ± 3.28 months; > 25 were 15.69 ± 1.52 yd. The PWI rCBV value was cut off value for the 2.35 value Ki-67 25. The DWI $0.1158 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ ADC cut-off value for Ki-67 25 was. In our study, mortality was 8 times higher than those under 11 with a Ki67 above 11. Patients with ATRX mutation in our study had better prognosis than those with negative mutation. Patients with ATRX positive had an average survival time of 38.64 ± 4.28 months. Patients with ATRX negative had an average survival time of 30.24 ± 2.74 months. 92% of patients with ATRX mutation positive were IDH mutant and 8% were IDH wild type. Of the IDH mutants, 48.9% were ATRX positive and

51.1% were ATRX negative. 97% of IDH wild type tumors were negative ATRX mutations. Of the 9 patients with secondary glioblastoma, 6 (66.7%) were ATRX positive and 3 (33.3%) were ATRX negative. Of the 54 patients with primary glioblastoma, 1 (1.9%) were ATRX positive and 53 (98.1%) were ATRX negative. The pathology of 37 patients from Grade II and III glial tumors was astrocytomas. Of these patients, 14 (37.8%) were ATRX mutations positive and 23 (62.2%) ATRX mutations were negative. A total of 14 patients with Grade II and III glial tumors were oligodendrogliomas. Four of these patients (28.3%) were positive for ATRX mutation and 10 were ATRX negative. There was no statistically significant correlation between ATRX mutation and p53 mutation.

Conclusion:

The results of our study show that the parameters used in the tumor-graded aMRI are PWI rCBV values showing the most prognostic value. Cho / Cr and Cho / NAA in tumor grading is not very valuable, but our results show that Cho / NAA values may be significant when evaluated with PWI rCBV and diffusion MR ADC coefficients. The results of our study of the Ki-67 index show that the Ki-67 index can still be used to determine the prognosis, instead of the genetic markers recommended in the new WHO classification but currently not available in any pathology laboratory.

The outcome of our study with IDH was more important in determining the prognosis of the new WHO classification and the prognosis was better in the IDH wild type tumor patients with IDH mutant tumors as suggested in the WHO classification. One of the aims of our study was to distinguish between IDH mutant and wild type, which has not yet been clarified in the literature, with preoperative MR studies. Our results showed that the PWI rCBV values may be valuable in the Grade II, III and IV tumor groups in terms of the difference between these two types. Our study is the only study showing that the PWI rCBV cut-off value at this discrimination angle is 2.05. The Cho / NAA ratio may be valuable in distinguishing IDH wild-mutants between Grade II and III tumors, but we have shown that we can not use this ratio to differentiate Grade 4 tumors. Again, in our study, contrast enhancement was shown to be associated with IDH wild type tumors at a statistically significant level. In conclusion, there was a statistically significant correlation in the correlation analysis between Ki-67 and PWI rCBV, Cho / NAA, DWI ADC coefficients in our study. In particular, there was a statistically significant correlation between the PWI rCBV value and the Cho / Cr, Cho / NAA, DWI ADC coefficients. These results have shown that the prognosis of MR findings may be determinant.

Our study was not significant in terms of survival time between ATRX mutation positive tumors and negative tumors. Our study showed that the ATRX mutation can not be evaluated with the aMRI findings. No research has been done on this topic in the literature before. For this reason, we recommend that new studies be carried out with more patient participation on this subject. Ki-67 proliferation was associated with ATRX positivity and negativity.

Our study showed that there was no significant correlation between survival of p53 positive in gliomas and survival of IDH and ATRX mutation positivity.

Key words: IDH, ATRX, Glial tumor, MR spectroscopy, Perfusion MRI, Diffusion MRI