



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YÜKSEK DERECELİ GLİAL TÜMÖR HASTALARINDA
TEDAVİ SONUÇLARIMIZIN VE SAĞKALIMI ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Enes YEŞİLBAŞ

Antalya, 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YÜKSEK DERECELİ GLİAL TÜMÖR HASTALARINDA
TEDAVİ SONUÇLARIMIZIN VE SAĞKALIMI ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Enes YEŞİLBAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Öğr. Üyesi Sema Sezgin GÖKSU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın bütün değerli öğretim üyelerine,

Tezimin hazırlanmasında en büyük katkıyı sağlayan, her aşamada kendisinden yeni birikimler edindiğim, en yoğun vakitlerinde bile bana zaman ayıran, tez çalışması dışındaki eğitimim sırasında da desteğini her zaman yanımda bulduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Sema Sezgin GÖKSU'ya,

Çocukluğumdan beri desteğini hiçbir zaman esirgemeyip, hayatımın her anında yanımda olan, elde ettiğim tüm birikimde ayrı ayrı katkıları olup bu günlere gelmemi sağlayan; annem Gülten, babam Mehmet, ağabeylerim Halis ve Muhlis, kız kardeşlerim Melisa ve Tuana, biricik yeğenlerim Boran Asaf ve Nil Sare YEŞİLBAŞ başta olmak üzere tüm aileme,

Tezimin şekillenmesinde bana yardımcı olan, Onkoloji dışında hayata dair de, bilgi ve birikimlerinden faydalanabildiğim için kendimi çok şanslı hissettiğim değerli ağabeylerim ve rol-modellerim; Uzm. Dr. Mehmet Fatih ÖZBAY ve Uzm. Dr. Tuğrul Burak GENÇ'e,

Tezime olan katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyesi Prof. Dr. Elif İnanç GÜRER'e, yine Patoloji Anabilim Dalı'ndan sevgili dönem arkadaşım Dr. Mennan Yiğitcan ÇELİK'e, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndan değerli arkadaşım Dr. Rahmi Atıl AKSOY'a,

Hacettepe Tıp Fakültesi günlerimden başlayıp Asistanlık öğrenimimin sonuna kadar her aşamada yanımda olan, birarada olmaktan her zaman keyif aldığım değerli arkadaşlarım Dr. Hüseyin TİK, Dr. Ertuğrul ARSLAN, Dr. Mümin BUZ'a,

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	viii
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii
Grafikler Dizini	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. SSS Histolojisi ve SSS Tümörlerinin Sınıflandırmasının Tarihçesi	5
2.3. 2016 DSÖ SSS Tümör Sınıflandırması ve Güncellemeleri	9
2.4. 2021 WHO SSS Tümörleri Sınıflandırılmasındaki Değişiklikler	12
2.4.1. Genel Değişiklikler	13
2.4.1.1. SSS Tümör Sınıflaması	13
2.4.1.2. SSS Tümör Terminolojisi	21
2.4.1.3. SSS Tümör Derecelendirmesi	21
2.4.1.3.1. Türler İçinde Derecelendirme	21
2.4.1.3.2. “Klinikopatolojik” derecelendirme	22
2.4.1.3.3. Kombine Histolojik ve Moleküler Derecelendirme	23
2.4.1.4. NOS (Başka Türle Belirtilmemiş) ve NEC (Başka Yerde Sınıflandırılmamış) Teşhisleri	23

2.4.1.5. Entegre ve Katmanlı Tanı	24
2.5. Erişkin Tip Diffüz Gliomlar	24
2.5.1. Astrositom, IDH-Mutant	26
2.5.1.1. Lokalizasyonu	26
2.5.1.2. Klinik Özellikler	27
2.5.1.3. Görüntüleme	27
2.5.1.4. Epidemiyoloji	27
2.5.1.5. Etiyoloji	28
2.5.1.6. Patogenez	28
2.5.1.7. Makroskopik görünüm	31
2.5.1.8. Histopatoloji	31
2.5.1.9. Tanısal Moleküler Patoloji	35
2.5.1.10. Prognoz	37
2.5.2. Oligodendroglioma, IDH-mutant, ve 1p/19q-kodelesyonlu	38
2.5.2.1. Lokalizasyonu	38
2.5.2.2. Klinik Özellikler	39
2.5.2.3. Görüntüleme	39
2.5.2.4. Yayılım	39
2.5.2.5. Epidemiyoloji	40
2.5.2.6. Etiyoloji	40

2.5.2.7. Patogenez	41
2.5.2.8. Makroskopik Görünüm	43
2.5.2.9. Histopatoloji	43
2.5.2.10. Tanısal moleküler patoloji	46
2.5.2.11. Prognoz	46
2.5.3. Glioblastoma, IDH Wild-tip	48
2.5.3.1. Lokalizasyon	48
2.5.3.2. Klinik Özellikler	48
2.5.3.3. Etiyoloji	49
2.5.3.4. Patogenez	50
2.5.3.5. Makroskopik görünüm	55
2.5.3.6. Histopatoloji	56
2.5.3.7. Tanısal Moleküler Patoloji	62
2.5.3.8. Tanısal Kriterler	63
2.5.3.9. Prognoz	64
2.6. Tedavi	65
2.6.1. Cerrahi	66
2.6.2. Radyoterapi ve Kemoterapi	66
2.6.3. Anti-anjiyojenik Tedavi	68
2.6.4. Nüks Sonrası Tedavi	68

3. GEREÇ VE YÖNTEM	71
3.1. Materyal ve Metod	71
3.2. İstatistiksel Analiz	71
4. BULGULAR	73
5. TARTIŞMA	101
6. SONUÇLAR	124
7. ÖZET	126
8. ABSTRACT	128
9. KAYNAKLAR	131

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ASCO	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
ATRX	Alfa talasemi/mental retardasyon sendromu x-linked
BRAF	Serin/treonin protein kinaz B-Raf
BT	Beyin Tomografisi
CBTRUS	Amerika Birleşik Devletleri Merkezi Beyin Tümörü Kayıt Defteri
CCNU	Lomustin
CDKN2A	Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A
cIMPACT- NOW	SSS Tümör Taksonomisine Moleküler ve Pratik Yaklaşımları Bilgilendirme Konsorsiyumu
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DVT	Derin Ven Trombozu
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth faktör reseptörü
FDA	ABD Gıda ve İlaç İdaresi
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
GBM	Glioblastoma(Glioblastoma Multiforme)
G-CIMP	Glioma-CpG ada metilatör fenotipi

GFAP	Glial fibriler asit proteini
GLUD-2	Glutamat dehidrojenaz 2
Gy	Grey
HIF-1a	Hipoksi ile indüklenen faktör 1 alfa
HT	Hipertansiyon
IDH	İzositrat dehidrojenaz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KPS	Karnofsky Performans Skoru
KT	Kemoterapi
MAPK	Mitogen-activated protein kinase yolağı
MGMT	O-6 metilguanin-DNA metiltransferaz metilasyonu
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NEC	Başka Yerde Sınıflandırılmamış
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri
NLR	Nötrofil/Lenfosit Oranı
NOS	Başka bir şekilde tanımlanmamış
OS	Overall Survival
PCV	Prokarbazin, lomustin, vinkristin kombinasyonu
PDGFR	Platelet derive büyüme faktör reseptörü
PFS-1	Progression Free Survival-1

PFS-2	Progression Free Survival-2
PI3K	Fosfoinositid 3 kinaz
PNET	Primitif nöroektodermal tümör
PTE	Pulmoner Tromboemboli
PTEN	Fosfataz and Tensin homolog geni
RB-1	Retinoblastoma 1 Geni
RNA	Ribonükleik asit
RT	Radyoterapi
SHH	Sonic hedgehog
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SSS(CNS)	Santral Sinir Sistemi
T1	Longitudinal relaksasyon ağırlıklı sekans
T2	Transvers relaksasyon ağırlıklı sekans
TERT	Telomeraz revers transkriptaz
TMZ	Temozolamid
UICC	International Union Against Cancer
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
WHO(DSÖ)	Dünya Sağlık Örgütü
WHO CNS	Dünya sağlık örgütü santral sinir sistemi sınıflandırması

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1A	20 yaş ve üstü yetişkinler için yaş grubu, davranış ve histolojiye göre primer beyin ve diğer CNS tümörlerinin insidansı ve hayatta kalma oranı	4
2.1B	20 yaş ve üstü yetişkinler için CBTRUS: CDC'nin Ulusal Kanseri Kayıtları Programı ve NCI'nin Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar Programı, tarafından sağlanan veriler	5

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Nöroglial hürelerin kaynak, lokasyon ve temel fonksiyonları	6
2.2 St Anne-Mayo 4 Derecelendirmeli Astrositom Sınıflandırması	8
2.3 2016 DSÖ SSS Tümör Sınıflandırması'ndaki önemli değişikliklerin özeti	10
2.4 2016 DSÖ SSS tümörleri sınıflamasına göre gliomlar	12
2.5 DSÖ 2021 SSS Tümörleri Sınıflaması	14
2.6 DSÖ 2021 SSS Tümörler Sınıflamasındaki Katmanlı Rapor Yapısı	24
2.7 IDH Mutant Astrositomlarda Derecelendirme Kriterleri	33
2.8 Glioblastoma, IDH-wild tip için tanı kriterleri	63
4.1 Hastaların tanı yaşı ve cinsiyet özellikleri	73
4.2 Histolojik Subtip Dağılımı	73
4.3 Hastaların Grade Dağılımı	74
4.4 Hastalarda Görülen Mutasyonların Dağılımı	74
4.5 Ki 67% Oranı	74
4.6 Hastaların Başvuru Şikayetleri	75
4.7 Hastaların ECOG Skoru Dağılımı	76

4.8	Tümör özellikleri	77
4.9	Uygulanan Cerrahi Rezeksiyonun Sınıflaması	77
4.10	Başlangıç Tedavi Tercihi	78
4.11	Adjuvan Uygulanan Temozolamid Siklus Sayısı	78
4.12	RT, Relaps ve Re-Radiation Durumları	78
4.13	Nükste KT Alma Durumu ve Nükste KT Türü Sayısı	79
4.14	Hastalara Uygulanan Tedaviler	80
4.15	Progresyon Durumu ve Sağ Kalım Durumu	81
4.16	Hastaların Komorbidite Özellikleri	82
4.17	Hastalardaki Nörolojik Bulgular	82
4.18	Laboratuvar Değerleri	84
4.19	N/L Oranının değişimi	86
4.20	Gradelere göre sağ kalım	87
4.21	Eski/Yeni Gradelerin dağılımı	87
4.22	PFS-1 analizleri	88
4.23	PFS-1 analizleri – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları	89
4.24	PFS-2 analizleri	90
4.25	PFS-2 analizleri – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları	91
4.26	OS analizleri	92

4.27	OS analizleri – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları
-------------	--

99



GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1 Tanı yaşına göre PFS-1	89
4.2 Tanı Yaşına Göre OS	94
4.3 Nöbet Varlığına Göre OS	94
4.4 Relaps Cerrahi Varlığına Göre OS	95
4.5 Re-Radiation Varlığına Göre OS	95
4.6 Nükste KT Alımına Göre OS	96
4.7 Bevasizumab Varlığına Göre OS	97
4.8 N/L Oranına Göre OS	98

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin ve diğer santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, yaygın olmamakla birlikte, tüm yaş gruplarında önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye neden olur(1). Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde 2014'ten 2018'e kadar toplam 431.773 beyin ve diğer SSS tümörü vakası teşhis edilmiş olup yıllık ortalama 86.355 vaka görülmektedir. Bu tümörlerin 25.105'i malign, 61.250'si non-malign olarak sınıflandırılmıştır (2).

Her biri kendi klinik sunum, tedavi ve sonuç spektrumuna sahip 100'den fazla histolojik olarak farklı primer santral sinir sistemi (SSS) tümörü tipi vardır (1). Gliomalar en sık görülen primer malign beyin tümörleri olup ABD’de malign primer beyin ve SSS tümörlerinin %80'ini oluşturmaktadır (3). Santral sinir sisteminin herhangi bir yerinde oluşabilmekle beraber öncelikle beyinde meydana gelip glial dokuda ortaya çıkmaktadır(4). Bu tümörler tipik olarak malign olmakla birlikte, bazı tipler devamlı olarak malign bir tarzda davranmazlar.

Gliomalar; astrositik, oligodendrositik ya da bu 2 hücre tipinin bir karışımından oluşmaktadır ve tipik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) derecesine göre kategorize edilmektedir(5).

Gliomalar, malign davranışa dayalı olarak DSÖ derece I – IV olabilir. Erişkinlerde en sık görülen histolojik glioma türleri arasında astrositom (derece I – IV), oligodendroglioma (derece II – III) ve oligoastroitom (derece II-III) yer alır. (4, 6).Glioblastoma en sık görülen malign SSS tümörü (%49,1) iken, menenjiyom ise en sık görülen benign SSS tümörüdür (%54,5)(1)

DSÖ, glioma sınıflandırmasını başta IDH mutasyonu ve 1p/19q delesyon durumu olmak üzere çeşitli genetik belirteçlere göre yeniden inceleyerek 2016’da yeniden tanımlamış (7). Daha sonra moleküler belirteçlerin rolünün gelişmesiyle aynı zamanda, histoloji ve immünohistokimya gibi tümör teşhisine yönelik diğer yerleşik yaklaşımlara bağlı kalarak yeniden güncelleyip 2021 Yılında SSS Tümör sınıflandırmasının 5. Versiyonunu yayınlamıştır(8)

DSÖ Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırmasının (WHO CNS5) beşinci baskısına göre, gliomaların bakım standardı ve prognozu arasında belirgin farklılıklar göze çarpmaktadır.

Doğası gereği iyi huylu olarak bahsedilmekte olunan düşük dereceli gliomaların tedavisinde, erken dönemde komplet rezeksiyon ve gereklilik halinde kemoterapi uygulanmaktadır. Öte yandan, diffüz gliomaların ve yüksek dereceli gliomaların tedavisi, mevcut moleküler alt tip varyasyonuna bağlı olarak zorluklar oluşturmaktadır (9).

İleri evre glial tümörler, ilk tedavi olarak cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içeren çok modaliteli tedavi yaklaşımına ve nükseden hastalıkta ikinci basamak tedaviye rağmen, lokal olarak nükseden agresif davranışları ile karakterize edilir (10, 11).

Multimodal tedavi altında bile, DSÖ derece III tümörler için medyan hayatta kalma süresi yaklaşık olarak 30-50 ay ve DSÖ derece IV tümörler için 10-15 ay kalmaktadır (12).

Hastalar arasındaki prognoz ve sağkalım oranlarındaki farklılıklar çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır (13).

Çalışmamızın amacı Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Kliniğinde 2010 yılından sonra tanı alıp tedavi görmüş derece 3 ve derece 4 glioma tanılı hastaların retrospektif olarak analizini sağlayarak yüksek dereceli gliomalı hastalarda tedavi sonuçları klinik belirtiler ve prognostik faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ayrıca bu verilerle, farklı glioma tiplerine sahip hastaların gelecekte tedavi ve yönetimini iyileştirmek için öngörü sağlanmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Beyin ve diğer SSS tümörleri, 40 yaş ve üstü erişkinlerde en sık görülen 8. kanserdir(14).

20 yaş ve üzerindeki erişkinler arasında teşhis edilen beyin ve diğer SSS tümörlerinin çoğu non-malign(yaşa göre ayarlanmış insidans 100.000'de 22.38) iken; bu yaş grubunda, malign(yaşa göre ayarlanmış insidans 100.000'de 8.5.) beyin ve diğer SSS tümörleri daha az sayıda görülmektedir(14).

Erişkinlerde en sık görülen malign histoloji glioma iken, en yaygın malign olmayan spesifik histolojiler meningioma ve hipofiz tümörleridir(14) (Şekil 2.1A).Son yıllarda bu yaş grubunda glioma insidansında önemli bir değişiklik olmamıştır(14, 15).Malign beyin ve diğer SSS tümörleri, ABD'de 40 yaş ve üzeri yaşındaki erişkinlerde en yaygın 6. Kanserden dolayı ölüm nedenidir(14).

Glioma, SSS'nin glial veya destekleyici hücrelerinden kaynaklanan nöroepitelyal tümörleri tanımlayan geniş bir terimdir. Gliomalar; endimomlar, astrositomlar (glioblastoma [GBM] dahil), oligodendrogliomalar, karışık gliomalar ve optik sinir ve beyin sapı gliomaları gibi nadir görülenler de dahil olarak alt gruplara sınıflandırılır. Gliomalar, tüm primer beyin ve SSS tümörlerinin %24'ünü oluşturur; bu tümörler histolojide iyi huylu endimom tümörlerinden en agresif ve ölümcül derece IV GBM'ye kadar büyük farklılıklar gösterir(16, 17).

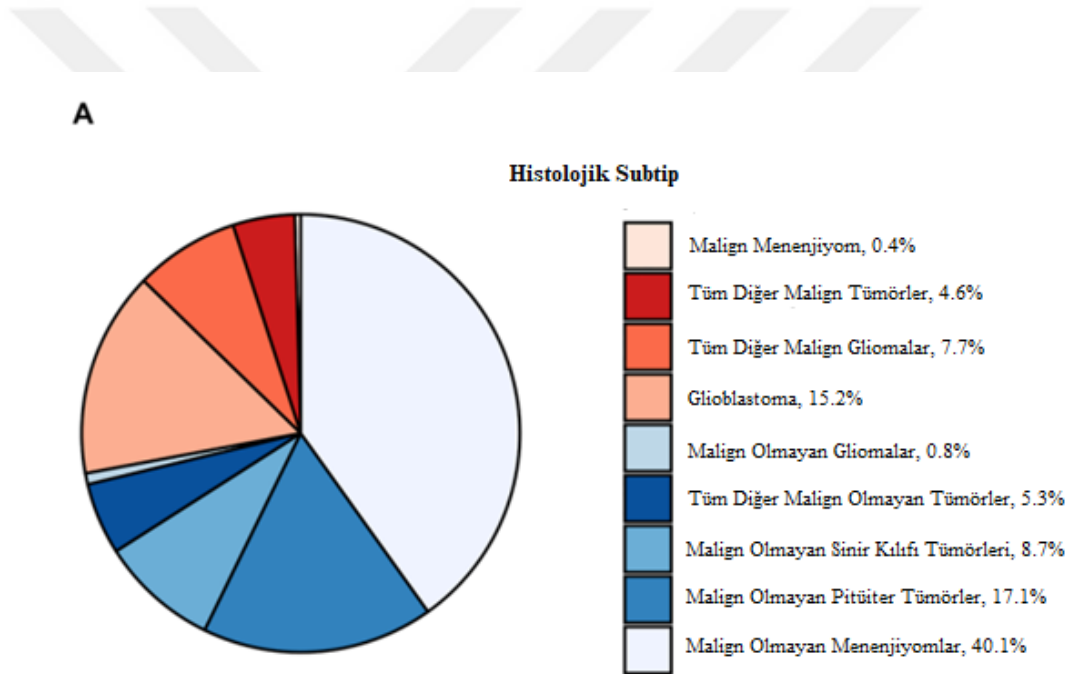
En yaygın glioma tipi, yaşa göre düzeltilmiş insidans oranı rapor eden ülke/kuruluşa bağlı olarak 100.000 kişide 0,59 ila 3,69 arasında değişen glioblastomadır (GBM)(18).

Anaplastik astrositom (DSÖ derece III) ve GBM insidansı 75-84 yaşları arasında en yüksektir, ancak oligodendroglioma ve oligoastrositomlar en çok 35-44 yaşları arasında görülür. Oligodendrogliyal bileşene sahip gliomalarda, astrositik bileşene sahip olanlara kıyasla sağkalımı artırmıştır. Sağkalım süresi ayrıca tümörler içindeki çeşitli omik belirteçlerden, özellikle İzositrat

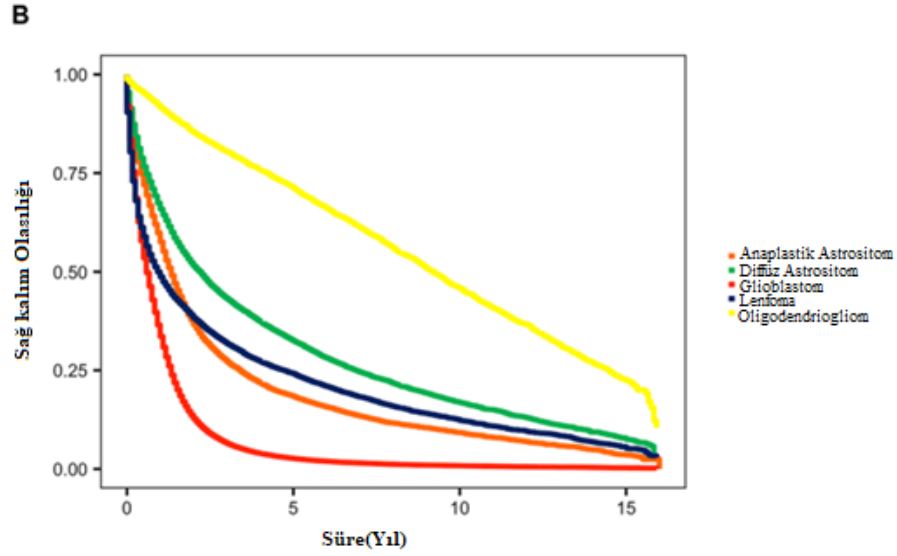
dehidrojenaz 1/2 (IDH1/2) mutasyonu, glioma-CpG ada metilatör fenotipi (G-CIMP), O-6 metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) metilasyonu, ve 1p19q kodelesyonundan etkilenmektedir(19).

Glioma teşhisinden sonraki hayatta kalma süresi, tüm glioma alt tiplerinde dereceye göre önemli ölçüde değişir GBM, teşhisten sonra 5 yıl hayatta kalan hastaların <%5'i ile en düşük genel sağkalıma sahiptir.

Genel olarak, yetişkinlerde beyin ve diğer SSS tümörleri için hayatta kalma durumu histopatolojiye göre belirgin şekilde değişmektedir (14)(Şekil 2.1B).



Şekil 2.1.A 20 yaş ve üstü yetişkinler için yaş grubu, davranış ve histolojiye göre primer beyin ve diğer CNS tümörlerinin insidansı ve hayatta kalma oranı (CBTRUS insidansı: CDC'nin Ulusal Kanser Kayıtları Programı (NPCR) ve NCI'nin Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) Programı, 2013-2017; NPCR tarafından sağlanan veriler Survival Analitik dosyası (2001–2016)), birincil beyin ve diğer CNS tümörlerinin davranışa göre dağılımı.



Şekil 2.1.B 20 yaş ve üstü yetişkinler için CBTRUS: CDC'nin Ulusal Kanser Kayıtları Programı ve NCI'nin Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar Programı, tarafından sağlanan veriler 2013–2017; İçindeki en yaygın beş histoloji için Kaplan-Meier sağkalım eğrileri; Ulusal Kanser Kayıt Programları SEER*Stat Veritabanı: NPCR Survival Analitik dosyası (2001–2016).

2.2. SSS Histolojisi ve SSS Tümörlerinin Sınıflandırmasının Tarihçesi

Hem SSS hem de PSS'deki fonksiyonel birim nörondur(sinir hücresi.Bazı nöron bileşenleri, hücre zarı için "neurolemma" gibi özel isimlere sahiptir.Çoğu nöronun üç ana bölümü vardır: hücre gövdesi (perikaryon veya soma), dendritler ve akson(20).

Nöronal hücre gövdesi, hücre süreçleri dışında çekirdeği ve çevresindeki sitoplazmayı içerir.İşlemler için çoğu sitoplazmayı üreten bir trofik merkez görevi görür (20).

Dendritler tipik olarak somadan çıkan ve dallara ayrılan kısa, küçük yapılardır.Genellikle birçok sinapsla kaplı olan dendritler, nöronlar üzerindeki başlıca sinyal alma ve işleme bölgeleridir(20).

Çoğu nöronun, tipik olarak dendritlerinden daha uzun olan yalnızca bir aksonu vardır. Akson yapısının uzunluğu ve çapı nöron tipine göre değişir. Ayak kaslarını innerve eden motor nöronların aksonlarının uzunlukları bir metreye yakındır. Bu tür nöronların sitoplazmasının çoğunu içeren bu aksonları korumak için büyük hücre gövdeleri gerekir(20).

Bir sinir uyarısı veya bir aksiyon potansiyeli, bir kıvılcımın bir patlayıcının fitili boyunca hareket etmesi gibi bir akson boyunca hareket eder. Sinapslar, sinir uyarılarının bir nörondan diğerine veya nöronlardan ve diğer efektör hücrelerden iletildiği yerlerdir(20).

Glial hücreler, nöronal yaşamı ve aktiviteleri destekler ve memeli beynindeki nöronlardan 10 kat daha fazla sayıdadır. Nöronlar gibi, çoğu glial hücre de embriyonik nöral plakanın progenitör hücrelerinden gelişir. Glial hücreler, bazı açılardan bağ dokusu hücrelerinin yerine geçerek nöronları destekler ve bu hücrelerin hemen çevresinde nöronal aktivite için en uygun mikro ortamları yaratır(20).

Oligodendrositler uzantılarıyla SSS aksonlarını sarmalar ve multipl hücre membranından oluşan miyelin kılıfı oluşturur. Ortaya çıkan miyelin kılıfı, aksonu elektriksel olarak yalıtır ve sinir uyarılarının hızlı iletimini kolaylaştırır(20).

Astrosit hücrelerinin proksimal uzantıları, bu glial hücre için benzersiz bir belirteç görevi gören glial fibriler asit proteininden (GFAP) yapılan ara filament demetleri ile güçlendirilmiştir. Tek bir astrositin terminal uzantıları tipik olarak büyük bir hacmi kaplar ve bir milyondan fazla sinaptik siteyle ilişkilendirilir(20).

Ependimal hücreler, beyin sıvı dolu ventriküllerini ve omuriliğin merkezi kanalını kaplayan kolumnar veya kübik hücrelerdir(20).

Mikroglial hücreler, herhangi bir mikrobiyal istilacıyı ortadan kaldırarak ve çeşitli immün düzenleyici sitokinleri salgılayarak, SSS'deki ana bağışıklık savunma mekanizmasını oluşturur(20)(Tablo 2.1).

Glial Hücre Tipi	Kaynağı	Lokasyonu	Temel fonksiyonu
------------------	---------	-----------	------------------

Oligodendrosit	Nöral tüp	SSS	Miyelin üretimi ve elektriksel izolasyon
Astrosit	Nöral tüp	SSS	Nöronlara yapısal ve metabolik destek olma özellikle sinapslarda
Ependimal Hücre	Nöral tüp	Ventriküller ve SSS santral kanalı	CSF üretimi ve hareketine destek olma
Mikroglia	Kemik iliği	SSS	Defans ve immün aracılı aktiviteler
Schwann Hücreleri	Nöral krest	Periferik sinirler	Miyelin üretimi ve elektriksel izolasyon
Sattelit Hücreler	Nöral krest	Periferik gangliyonlar	Nöronlara yapısal ve metabolik destek olma özellikle hücre gövdelerinde

Tablo 2.1. Nöroglial hücrelerin kaynak, lokasyon ve temel fonksiyonları (Mescher AL. Junqueira's basic histology : text and atlas. Sixteenth edition. 50th anniversary edition ed. New York: McGraw-Hill; 2021)

SSS tümörlerinin ilk belgelere, Cruveilhier'in ilk açıklamayı sağladığı 1829 yılı civarında rastlanırken, Bressler daha sonra 1836'da makroskopik sınıflandırmayı oluşturmuştur. Bununla birlikte, beyin tümörlerinin kapsamlı kategorizasyonu Rudolf Virchow tarafından tanıtılmıştır(21).

Nöroglanın 1848'de Virchow tarafından tanımlanması, primer beyin tümörlerini anlamamızın başlangıç noktası olarak kabul edilebilir. Gliomalarla ilgili ilk raporlar, otopsi çalışmalarına dayansa da, cerrahi materyali kullanıma sunan Bennett ve Godlee ve onların takipçilerinin öncü çalışmalarıydı. Ufuk açıcı raporları, modern glioma cerrahisinin gelişimini başlattı(22)

Erken tümör sınıflandırması, tümör özelliklerinin normal doku ile karşılaştırılmasına dayanıyordu. Bu kavram 1838'de J. Müller tarafından formüle

edilmiştir(23). Bu ilke, tümör hücrelerinin gelişim aşamasını içerecek şekilde genişletildi ve Bailey ve Cushing tarafından sistematik olarak beyin tümörlerine uygulandı. “A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Base with a Correlated Study of Prognosis” adlı kitapları 1926’da yayınlandı ve şu anda kullanımda olan tümör sınıflandırmasının temelini oluşturan kavramı tanıttı(24).

Diğer birkaç araştırmacı da, gliomalarla sınırlı sınıflandırma şemaları önerdi: 1931’de Roussy ve Oberling, 1932’de Penfield, 1932’de Bergstrand ve 1932’de başlayan ve sonraki yıllara uzanan Rio Hortega. Ancak, bu sınıflandırma sistemlerinin hiçbirisi Bailey ve Cushing’inki kadar geniş çapta kabul görmedi(25).

1949’da Kernohan ve arkadaşları, gliomalar için dört tümör derecesini tanıyan basitleştirilmiş bir sınıflandırma getirdiler. Yaklaşımları sitolojik kriterlere odaklandı ve patologlar arasında geniş bir kabul gördü(26).

International Union Against Cancer (UICC), Atlas of the Histology of Brain Tumors ve Atlas of Gross Neurosurgical Pathology gibi kuruluşların beyin tümörü terminolojisine uluslararası kabul görmüş, sistematik bir yaklaşım oluşturmaya yönelik ilk girişimleri başarısız oldu(27-29).

Glial tümörleri derecelendirmek prognoz açısından önem arz etmekle birlikte en çok kabul edilmiş derecelendirmelerden biri St Anne-Mayo’dur(30). 4 derecelendirmeli sistem Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. : St Anne-Mayo Astrositom Derecelendirmesi Tümör derecesi	Histopatolojik bulgu (nükleer atipi/ mitoz/ nekroz/ endotel proliferasyonu)
Derece 1	Özelliklerden hiçbirisi yok
Derece 2	Bir özellik var (nükleer atipi)
Derece 3	İki özellik var (çoğunlukla nükleer atipi ve mitoz)
Derece 4	3 veya 4 özellik var

Şu anda, beyin tümörleri için en yaygın kullanılan sınıflandırma ve derecelendirme sistemi Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sistemidir. DSÖ sınıflandırması ilk olarak 1979'da sunuldu ve Zülch liderliğindeki uzman nöropatologlardan oluşan bir panel tarafından üzerinde anlaşmaya varılan uzlaşmaların sonucudur(31).

SSS tümör sınıflandırmasını DSÖ 1993, 2000, 2007, 2016 ve en son 2021 yıllarında güncellemiştir. Günümüzde aktif olarak DSÖ 2021 Sınıflandırması kullanılmaktadır.

2.3. 2016 DSÖ SSS Tümör Sınıflandırması ve Güncellemeleri

2016 DSÖ SSS Tümör Sınıflandırmasında, 2007'deki sınıflandırmaya göre atılan en önemli adım ilk kez moleküler parametrelerin beyin tümörü teşhislerini belirlemek için kullanılması olmuştur(7).

Geçmişte tüm astrositik tümörler birlikte gruplanırken, şimdi tüm diffüz infiltrate gliomalar (astroitik veya oligodendrogial) yalnızca özellikleri, büyüme modeli ve davranışlarına göre değil, aynı zamanda IDH1 ve IDH2 genlerindeki paylaşılan genetik sürücü mutasyonları üzerinde daha belirgin olarak birlikte gruplandırılmıştır(7).

Bu sınıflandırmada, yaygın gliomalar, DSÖ derece II ve derece III astrositik tümörleri, derece II ve III oligodendrogliomaları, derece IV glioblastomları içermektedir. DSÖ II. derece diffüz astrositomlar ve DSÖ III. derece anaplastik astrositomların her biri artık IDH-mutant, IDH-wild tip ve NOS kategorilerine ayrılmıştır. Hem derece II hem de III tümörler için, eğer IDH testi mevcutsa, büyük çoğunluk IDH-mutant kategorisine girmektedir(7).

Oligodendroglioma (DSÖ derece II) ve anaplastik oligodendroglioma (DSÖ derece III) tanıları geleneksel olarak karakteristik histolojik görünümlere dayanılarak yapılmıştır, ancak artık IDH mutasyonunun ve 1p/19q kodelasyonunun varlığını da gerektirmektedir(7).

2016 DSÖ güncellemesi, oligoastrozitom teşhisinden uzaklaşmaya sebep olmuştur. Moleküler çalışmalar, oligodendroglioma ve astrozitomun histolojik bileşenlerine sahip tümörlerin, uygun moleküler testler ile neredeyse her zaman oligodendroglioma veya astrozitom olarak sınıflandırılabilceğini göstermiştir. Oligoastrozitom ve anaplastik oligoastrozitomun her ikisine de NOS eklemesi atanmıştır. Bu, sadece hiçbir moleküler test mevcut olmadığı durumda teşhis konulabileceğini göstermiştir(7).

Glioblastomalar 2016 SSS DSÖ sınıflandırmasında 3 başlık altında incelenmektedir. En sık klinik olarak tanımlanmış primer veya de novo glioblastoma ile uyumlu olan, 55 yaşın üzerindeki hastalarda baskın glioblastoma, IDH-wild tip (vakaların yaklaşık %90'ı). Tercihen daha genç hastalarda sekonder glioblastoma denilen duruma karşılık gelen, ve önceden düşük dereceli diffüz glioma öyküsü olanlarda ortaya çıkan Glioblastoma, IDH-mutant tip (vakaların yaklaşık %10'u) ve IDH değerlendirmesinin tam gerçekleştirilemediği tümörler için ayrılan bir tanı olan Glioblastoma, NOS tipi(32).

DSÖ 2007'ye göre yeni tanınan antiteler, değişkenler ve modeller Tablo 2.3 de listelenmiştir. Ayrıca 2016 DSÖ SSS tümörleri sınıflamasına göre gliomlar da Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. 2016 DSÖ SSS Tümör Sınıflandırması'ndaki önemli değişikliklerin özeti
SSS tümör teşhislerinin moleküler çağda nasıl yapılandırıldığına dair kavram formüle etme
Genetik olarak tanımlanmış esasların dahil edilmesiyle diffüz gliomaların büyük ölçüde yeniden yapılandırılması
Genetik olarak tanımlanmış esasların dahil edilmesiyle medulloblastomların büyük ölçüde yeniden yapılandırılması
Genetik olarak tanımlanmış esasların dahil edilmesiyle ve "primitif nöroektodermal tümör" teriminin kaldırılmasıyla diğer embriyonal tümörlerin büyük ölçüde yeniden yapılandırılması

Genetik olarak tanımlanmış bir ependimoma varyantının dahil edilmesi
Güncel, genetik olarak tanıma dayalı pediatrik birbirine benzer tümörleri ayırt eden yeni yaklaşım
Yeni tanınan antiteler, varyantların ve modellerin eklenmesi
IDH-wild tip ve IDH-mutant glioblastoma (antiteler)
Diffüz orta hat gliomu, H3 K27M–mutant (antite)
Çok katmanlı rozetlere sahip embriyonal tümör, C19MC-değişmiş (antite)
Ependimoma, RELA füzyon pozitif (antite)
Diffüz leptomeningeal glionöronal tümör (antite)
Anaplastik PXA (antite)
Epitelioid glioblastoma (varyant)
Primitif nöronal komponentli glioblastom (patern)
Ganglion hücreli tümörün multinodüler ve vakuollü paterni (patern)
Eski varlıkların, değişkenlerin ve terimlerin silinmesi
Gliomatozis serebri
Protoplazmik ve fibriler astrositom varyantları
Hücresele ependimoma varyantı
“Primitif nöroektodermal tümör” terminolojisi
Atipik meningioma için bir kriter olarak beyin invazyonunun eklenmesi
Soliter fibröz tümörün ve hemanjioperisitomun (SFT/HPC) tek bir varlık olarak yeniden yapılandırılması ve bu değişikliğe uyum sağlamak için bir derecelendirme sisteminin uyarlanması
Hibrit sinir kılıfı tümörlerinin eklenmesi ve melanotik schwannoma'nın diğer schwannomlardan ayrılması ile sinir kılıfı tümörlerinde yer alan varlıkların genişletilmesi ve netleştirilmesi
CNS'nin hematopoietik/lenfoid tümörlerinde yer alan varlıkların genişlemesi (lenfomalar ve histiositik tümörler)

Tablo 2.4.: 2016 DSÖ SSS tümörleri sınıflamasına göre gliomlar
(NOS: Not otherwise specified- Başka türlü sınıflandırılmayan)

(7)

2016 WHO SSS TUMÖRLERİ SINIFLAMASI
Diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler
Diffüz astrositom, IDH-mutant
Diffüz astrositom, IDH-wild tip
Diffüz astrositom, NOS
Anaplastik astrositom, IDH-mutant
Anaplastik astrositom, IDH-wild tip
Anaplastik astrositom, NOS
Glioblastom, IDH-wild tip
Glioblastom, IDH-mutant
Glioblastom, NOS
Diffüz orta hat gliomu, H3 K27M-mutant
Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p19q kodelesyonu gösteren
Oligodendrogliom, NOS
Anaplastik oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p19q kodelesyonu gösteren
Anaplastik oligodendrogliom, NOS
Oligoastrositom, NOS
Anaplastik oligoastrositom, NOS

2.4. 2021 WHO SSS Tümörleri Sınıflandırılmasındaki Değişiklikler

SSS tümörlerinin doğru sınıflandırılması, güvenilir prognozlar ve optimal tedavi için esastır. 2021'de DSÖ, DSÖ SSS Tümörleri Sınıflandırmasının beşinci baskısını yayınlamıştır(8).

Yeni nesil dizileme, RNA ekspresyon profillemesi ve DNA metilasyon profillemesi gibi yeni tekniklerin keşfi sınıflanan mevcut tümörlerin daha mutlak sınıflandırılması yolunu açmıştır(33).

SSS tümörlerini tanımlayan moleküler özelliklerin anlaşılmasındaki bu hızlı değişiklikler, 2017 yılında SSS Tümör Taksonomisine Moleküler ve Pratik Yaklaşımları Bilgilendirme Konsorsiyumunu (cIMPACT-NOW) DSÖ sürümleri arasında SSS tümörlerinin patolojik incelemesinde hızlı bir şekilde güncelleme sağlamaya teşvik etmiştir(34).

Önceki DSÖ sınıflandırma şemaları, ağırlıklı olarak ışık mikroskobu ile tanımlanan histopatolojik özelliklere dayanıyordu; bununla birlikte, bu yaklaşım doğası gereği gözlemciler arası heterojenite oluşturup ve tanı ve sonuçlarda nispeten yüksek değişkenliğe neden olmaktaydı. Yeni şema, beyin tümörlerinin moleküler patogenezinin anlaşılmasındaki gelişmeleri içerip tümörlerin daha öngörülebilir doğal geçmişleri olan daha birlik halinde gruplandırılmasına izin vermiştir. 2021 DSÖ SSS tümör sınıflandırması, 2016 baskısında tanıtılan katmanlı raporlama yapısını genişleterek histolojik özelliklere, DSÖ SSS derecesine ve moleküler bilgilere (örneğin, astrositom, DSÖ derece 4, izositrat dehidrogenaz-IDH Mutant) dayalı entegre bir teşhis önermektedir(8).

2.4.1. Genel Değişiklikler

2.4.1.1. SSS Tümör Sınıflaması

DSÖ CNS5, bazı tümör aileleri için, tümörleri tam bir teşhise olanak sağlayan genetik değişikliklere göre; MAPK yolu değişiklikleri gibi daha gevşek onkojenik ilişkilerle; moleküler imzalar değişse bile histolojik ve histogenetik benzerliklere göre (örneğin Diğer Gliomalar, Glioneuronal Tümörler ve Nöronal Tümörler altında listelenen neoplazmalar grubu); veya birçoğu için, yeni türleri ve alt türleri (örneğin, medulloblastoma) tanımlamak için moleküler özellikleri kullanarak. gruplandırmıştır (örn., IDH ve H3 durumu) (8)

Bu hibrit taksonomi, alanın mevcut durumunu temsil eder, ancak muhtemelen daha da kesin bir gelecek sınıflandırması için yalnızca bir ara aşamadır(8).

DSÖ CNS5, farklı bir tümör tipi veya alt tipinin teşhisi için kesin olarak gerekli olmadıkça, bireysel teşhis değişikliklerinin moleküler değerlendirmesi için

spesifik metotlar önermemektedir. Yeni sınıflama ile ‘antite’ yerine ‘tip’, ‘varyant’ yerine ‘alttip’ terimleri kullanılmaya başlanmıştır(8).

DSÖ 2021 SSS Tümörleri Sınıflaması Tablo 2.5’te gösterilmiştir.

Tablo 2.5.: 2021 DSÖ SSS tümörleri sınıflaması (8)

1) Gliomalar, Glionöronal Tümörler ve Nöronal Tümörler

-Erişkin Tip Diffüz Gliomlar

Astrositoma, IDH-mutant

Oligodendroglioma, IDH-mutant, ve 1p/19q-kodelesyonlu

Glioblastoma, IDH-wildtype

-Pediatrik-tip diffüz düşük-derece gliomlar

Diffüz astrositoma, MYB- or MYBL1-değişmiş

Anjiyosentrik glioma

Gençlerin Polimorföz düşük derece Nöroepitelyal Tümörü

Diffüz düşük derece glioma, MAPK yolağı-değişmiş

-Pediatrik-tip diffüz ileri-derece gliomlar

Diffüz orta hat gliomu, H3 K27-değişmiş

Diffüz hemisferik glioma, H3 G34-mutant

Diffüz pediatrik tip ileri derece gliom, H3-wildtype and IDH-wildtype

Infant-tipi hemisferik gliom

-Sınırlı astrositik gliomalar

Pilositik astrositoma

Piloid özellikleri olan ileri derece astrositoma

Pleomorfik ksantoastrositoma

Subependimal dev hücreli astrositoma

Kordoid glioma

Astroblastoma, MN1-değişmiş

-Gliyonöronal ve nöronal tümörler

Ganglioglioma

Desmoplastik infantil ganglioglioma / desmoplastik infantil astrositoma

Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör

Nükleer küme ve oligodendrioglioma-benzeri özelliklere sahip Diffüz glionöronal tümör

Papiller glionöronal tümör

Rozet oluşumlu glionöronal tümör

Miksoid glionöronal tümör

Diffüz leptomeninjeal glionöronal tümör

Gangliyositoma

Multinodüler ve vakuolize nöronal tümör

Displastik serebellar gangliyositoma (Lhermitte-Duclos hastalığı)

Santral Nörositoma

Ekstraventriküler Nörositoma

Serebellar liponörositoma

-Ependimal Tümörler

Supratentoryal ependimoma

Supratentoryal ependimoma, ZFTA füzyon-pozitif

Supratentoryal ependimoma, YAP1 füzyon-pozitif

Posterior fossa ependimoma

Posterior fossa ependimoma, grup PFA

Posterior fossa ependimoma, grup PFB

Spinal ependimoma

Spinal ependimoma, MYCN-amplifiye

Miksopapiller ependimoma

Subependimoma

2)Koroid Pleksus Tümörleri

Koroid pleksus papilloma

Atipik Koroid pleksus papilloma

Koroid Pleksus Karsinoma

3)Embriyonel Tümörler

-Medulloblastoma

Medulloblastomalar, moleküler olarak tanımlanmış

Medulloblastoma, WNT-aktive

Medulloblastoma, SHH-aktive ve TP53-wildtype

Medulloblastoma, SHH-aktive ve TP53-mutant

Medulloblastoma, WNT ve SHH yolları dışındakiler

Medulloblastoma, histolojik olarak tanımlanmış

Medulloblastom, Klasik

Desmoplastik/Nodüler Medulloblastom

Belirgin nodülerite gösteren Medulloblastom

Büyük hücreli/Anaplastik Medulloblastom

-Diğer SSS embriyonel tümörleri

Atipik teratoid/rabdoid tümör

Kribriform Nöroepitelyal Tümör

Multikatmanlı rozetli embriyonel tümör

SSS nöroblastoma, FOXR2-aktive

BCOR internal ardışık duplikasyonlu SSS Tümörü

SSS embriyonel tümörü, tanımlanmamış

4)Pineal tümörler

Pineositoma

Orta-differansiye pineal parankimal tümör

Pineoblastoma

Pineal bölgenin papiller tümörü

Pineal bölgeni dezmoplastik miksoid tümörü, SMARCB1-mutant

5)Kraniyal ve Paraspinal Sinir Tümörler

Schwannoma

Neurofibroma

Perinöroma

Hibrit sinir kılıfı tümörü

Malign melanositik sinir kılıfı tümörü

Malign periferik sinir kılıfı tümörü

Paragangliom

6)Menenjiyomlar

Menenjiyom

7)SSS'nin Mezenkimal Olup, Meningotelyal Olmayan Tümörleri

-Yumuşak doku tümörleri

Fibroblastik ve miyofibroblastik tümörler

Soliter fibröz tümör

Vasküler tümörler

Hemanjiyom ve vasküler malformasyonlar

Hemanjiyoblastoma

İskelet Kası tümörleri

Rabdomiyosarkoma

Belirsiz diferansiye

İntrakraniyal mezenkimal tümör, FET-CREB füzyon-pozitif

CIC-yeniden düzenlenmiş sarkom

Primer intrakraniyal sarkom, DICER1-mutant

Ewing sarkomu

-Kondro-osseöz tümörler

Kondrojenik tümörler

Mezenkimal kondrosarkom

Kondrosarkom

-Notokordal tümörler

Kordoma (zayıf differansiye kordomayı da içeren)

8)Melanositik tümörler

Diffüz menenjiyal melanositik tümörler

Menenjiyal melanositozis ve menenjiyal melanomatozis

Sınırlı meningeal melanositik neoplazmalar

Menenjiyal melanositoma ve menenjiyal melanom

9)SSS'nin Hematolenfoid Tümörleri

-Lenfomalar

SSS lenfomaları

SSS'nin primer büyük diffüz B-Hücreli Lenfoması

İmmün yetersizliğe bağlı SSS Lenfoması

Lenfomatoid granülomatozis

Intravaskülerbüyük B-Hücreli Lenfoması

SSS'de çeşitli nadir lenfomalar

Dura'nın MALT Lenfoması

SSS'nin diğer düşük düzeyli B-Hücreli Lenfomaları

Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK+/ALK-)

T-hücreli ve NK/T-hücreli lenfomalar

-Histiyositik Tümörler

Erdheim-Chester hastalığı

Rosai-Dorfman hastalığı

Jüvenil Ksantogranüloma

Langerhans hücreli histiyositoz

Histiyositik sarkoma

10)Germ hücreli tümörleri

Matür teratom

İmmatür teratom

Somatik tip malignensili teratom

Germinom

Embriyonel karsinom

Yolk sac tümörü

Koryokarsinom

Mikst germ hücreli tümör

11)Sellar bölge tümörleri

Adamantinomatöz kraniyofarinjiyom

Papiller kraniyofarinjiyom

Pituisitoma, granüler sellar bölgenin granüler hücreli tümörü, ve spindle hücreli onkositom

Pitüiter adenom/PitNET

Pitüiter blastom

12)SSS’ne metastazlar

Spinal kord parankimi ve beyne metastazlar

Meninkslere metastazlar

13.Sinir Sisteminin Genetik Tümör Sendromları

Nörofibromatozis tip 1

Nörofibromatozis tip 2

Schwannomatozis

Von Hippel-Lindau sendromu

Tüberoskleroz

Li-Fraumeni sendromu

Cowden sendromu

Yapısal yanlış eşleşme onarım bozukluğu (MMRD) sendromu

Ailesel adenomatöz polipozis sendromu

Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu

Rabdoid tümör predispozisyon sendromu

Carney kompleksi

DICER1 sendromu

Ailesel paragangliom sendromu

Melanom astrositom sendromu

Ailesel retinoblastom

BAP1 sendromu Fanconi anemisi ELP1-Medulloblastom sendromu
Kısaltmalar: SSS, merkezi sinir sistemi; IDH, izositrat dehidrojenaz; NK, doğal öldürücü; PitNET, Hipofiz nöroendokrin tümörü; SHH, sonic hedgehog

2.4.1.2. SSS Tümör Terminolojisi

Adlar olabildiğince basitleştirildi ve yalnızca klinik yararlılığı olan konum, yaş veya genetik değiştiriciler kullanılmıştır. (örn. Ekstraventriküler nörositom ve Santral nörositom). Özellikle de son derece karakteristik özelliklere sahip tümörler için (örneğin kordoid gliomalar üçüncü ventrikülde meydana gelir), bunlar bir tümör adının parçası olmasalar bile tümör tanımları ve açıklamalarına dahil edilmiştir(8).

Tümör tipi içinde derecelendirme değişikliğiyle, "anaplastik" gibi değiştirici terimler rutin olarak dahil edilmeyerek "anaplastik astrositom" ve "anaplastik oligodendroglioma" gibi tanıdık isimler bu sınıflandırmada yer almamıştır(35).

2.4.1.3. SSS Tümör Derecelendirmesi

DSÖ CNS5 için CNS tümör derecelendirmesinin iki spesifik yönü değişmiştir: Arap rakamları kullanılır (Roma rakamları yerine) ve neoplazmalar tipler içinde derecelendirilir (farklı tümör tipleri yerine) Bununla birlikte, SSS tümör derecelendirmesi hala diğer tümör derecelendirme sistemlerinden farklı olduğu için, DSÖ CNS5, derece atarken "SSS DSÖ derecesi" teriminin kullanılmasını onaylar.(35).

2.4.1.3.1. Türler İçinde Derecelendirme

SSS tümörlerinin geleneksel olarak her antiteye atanmış bir derecesi vardır ve dereceler farklı antitelere uygulanmıştır(36). Örneğin, önceki DSÖ sınıflandırmalarında, bir tümör anaplastik astrositom olarak sınıflandırılmışsa, otomatik olarak DSÖ derece III'e atanıyordu (geçmiş sınıflandırmalarda CNS tümör derecelendirmesi için Romen rakamları kullanılıyordu); bir anaplastik astrositomu DSÖ derece I, II veya IV olarak derecelendirme seçeneği yoktu(8).

Özellikle, bir anaplastik menenjiyom da DSÖ derece III olarak kabul edilmekteydi. Menenjiyomlar ve astrositomlar gibi tümörler biyolojik olarak alakasız olsa da, bu farklı kategorilerdeki DSÖ III. derece tümörlerin kabaca benzer hayatta kalma sürelerine sahip olması bekleniyordu. Bir anaplastik astrositomun klinik seyri ile anaplastik (malign) bir menenjiyomunkinden genellikle oldukça farklı olmakla birlikte, bunlar ancak yalnızca kabaca benzerdi. Tümör derecelendirmesine yönelik bu türe özgü ve klinik yaklaşım, diğer SSS dışı tümör tiplerinde kullanılan derecelendirmeden farklıydı. Diğer organ sistemlerindeki tümörlerin çoğu, tümör türleri içinde derecelendirilir; örneğin bir meme veya prostat kanseri, kendi özel derecelendirme sistemine göre derecelendirilmektedir(8).

Bu değişiklik birkaç nedenden dolayı yapılmıştır: 1) tümör tipine göre derecelendirmeyi kullanmada daha fazla esneklik sağlamak, 2) yaklaşık klinik davranış yerine tümör tipleri içindeki biyolojik benzerlikleri vurgulamak ve 3) SSS dışı tümör tiplerinde olan WHO derecelendirmesine uymak(8).

2.4.1.3.2. “Klinikopatolojik” derecelendirme

DSÖ CNS5 genel olarak önceki baskılarda tümör tipleri için kullanılan derece aralıklarını korumuştur. Bu bağlamda, IDH-mutant astrositomlar SSS DSÖ derece 2-4'ten ve meningiomlar SSS DSÖ derece 1-3'ten uzanır. Başka bir deyişle, en azından şimdilik, SSS DSÖ derece 1 IDH-mutant astrositom veya SSS DSÖ derece 4 menenjiyom yoktur(8).

Ayrıca, tümörlerin beklenen doğal seyirlerine göre derecelendirildiği göz önüne alındığında, bazı malign tümörlere (örn. medulloblastoma, germinoma),

olumlu hayatta kalma süreleriyle ilişkili etkili tedavilere sahip olsalar bile, WHO CNS5'te özellikle WNT ile aktive olan medulloblastoma gibi belirli moleküler olarak tanımlanmış tipler söz konusu olduğunda bile SSS WHO derece 4 ataması atanabilir(8).

2.4.1.3.3. Kombine Histolojik ve Moleküler Derecelendirme

Geleneksel olarak, SSS tümör derecelendirmesi yalnızca histolojik özelliklere dayanmakta olsa da, bazı moleküler belirteçler artık güçlü prognostik bilgi sağlayabilmektedir. Bu yüzden moleküler parametreler, çoklu tümör tiplerinde prognozu daha ileri düzeyde tahmin etmek için derecelendirmenin biyobelirteçleri olarak eklenmiştir(8).

DSÖ CNS5'teki örnekler arasında; IDH-mutant astrositomlarda CDKN2A/B homozigot delesyonunun yanı sıra TERT promotör mutasyonu, EGFR amplifikasyonu ve IDH-wild tip diffüz astrositomlarda +7/-10 kopya sayısı değişiklikleri (Aksi takdirde histolojik olarak daha düşük dereceli görünen vakalarda bile bir glioblastoma, IDH-wild tip'e DSÖ SSS derece 4 olarak tanınması izni vermekte) yer alır. Başka bir deyişle, moleküler bir parametre bazen derece tayininde histolojik bulgulara değer katabilir hale gelmiştir(8).

2.4.1.4. NOS (Başka Türü Belirtilmemiş) ve NEC (Başka Yerde Sınıflandırılmamış) Teşhisleri

NOS ve NEC eklerinin kullanımı standart iyi karakterize DSÖ tanılarından; 1)tanı için yetersiz bilgi(moleküler) olan veya 2)non-diyagnostik veya negatif sonuçlar'ını ayırmak içindir(37, 38). NOS son-eki, spesifik bir DSÖ teşhisi koymak için gerekli olan teşhis bilgilerinin (histolojik veya moleküler) mevcut olmadığını belirtir ve onkoloğa bir moleküler çalışmanın teknik olarak yapılmadığı veya başarısız olduğu konusunda bir uyarı sağlar. Öte yandan bir NEC son-eki, gerekli tanı testinin başarıyla gerçekleştirildiğini ancak sonuçların rahatça bir DSÖ teşhisine izin vermediğini gösterir. Bir NEC tanımlaması, yeterli

patolojik incelemeye rağmen tümörün standart bir WHO teşhisine uymadığına dair onkoloğa bir uyarı sağlamaktadır(8).

2.4.1.5. Entegre ve Katmanlı Tanı

SSS tümör sınıflandırmasında moleküler bilginin artan önemi nedeniyle, teşhisler ve teşhis raporları, farklı veri türlerini tek bir “entegre” teşhiste birleştirmek durumunda kalmıştır. Bu tür entegre teşhisler, DSÖ CNS5'in kullanımında üstü örtülü şekilde vardır. Moleküler bir terim içermeyen teşhis terimleri bile teşhis için bir moleküler özellik gerektirebilir (örn. AT/RT). Bu nedenle, mevcut teşhis bilgilerinin tamamını görüntülemek için, Uluslararası Nöropatoloji Derneği—Haarlem konsensüs kılavuzları ve Uluslararası Kanser Raporlama İşbirliği tarafından onaylandığı gibi, katmanlı (veya kademeli) teşhis raporlarının kullanımı şiddetle tavsiye edilmiştir. Bu tür raporlar, en üstte entegre bir teşhis içerir ve ardından histolojik, moleküler ve diğer temel bilgi türlerini gösteren katmanlar gelir(38).

Örneğin, Diffüz yüksek dereceli pediatrik tip glioma, H3-wild tip ve IDH-wild tip ve Diffüz düşük dereceli glioma, MAPK yolu değiştirilmiş; bu türler için, çizilen teşhis özelliklerinin bir kombinasyonu ilgili histolojik ve moleküler anormalliklerden oluşan bir matrsten belirli bir entegre teşhise ulaşmak için gereklidir. Katmanlı rapor yapısı içeriği Tablo 2.6’da gösterilmiştir(8).

Tablo 2.6. Katmanlı Rapor Yapısı
Entegre teşhis (kombine doku bazlı histolojik ve moleküler tanı)
Histolojik tanı
DSÖ SSS derecesi
Moleküler bilgi

2.5. Erişkin Tip Diffüz Gliomlar

Gliomalar, glionöronal tümörler ve nöronal tümörler, SSS parankimini etkileyen en yaygın ve en çeşitli tümörlerdir. Diffüz gliomaların sınıflandırılması ve derecelendirilmesinde, 2021 DSÖ SSS sınıflandırması incelendiğinde; bazı başlıklarda değişiklikler olmuştur. Pediatrik tip diffüz gliomalar erişkin tip diffüz gliomlardan ayrılmıştır. Erişkin tipi diffüz gliomaların sınıflandırmaları basitleştirilerek üç ana tipe indirgenmiştir; ayrıca terminolojileri ve dereceleri değiştirilmiştir. 2016 SSS DSÖ sınıflamasında yaygın görülen erişkin diffüz gliomlar, çoğunlukla farklı dereceler(örneğin, anaplastik oligodendrioglioma farklı türde bir oligodendrioma olarak kabul edilmekteydi) ve NOS adlandırmaları olanlar(örneğin, diffüz astrositom NOS); farklı türlere ayrıldığından 15 türe ayrılmıştı.DSÖ CNS5'te ise 6 alt gruba ayrılmışlardır(8).

- 1) Erişkin tipi diffüz gliomalar (genellikle yetişkin nöro-onkoloji pratiğinin büyük kısmını oluşturan beyin tümörleri, örn. glioblastoma, IDH-wildtype),
- 2) pediatrik tip diffüz düşük dereceli gliomalar (tipik olarak olumlu bir sonuçla ilişkilidir),
- 3) pediatrik tip diffüz yüksek dereceli gliomalar (genellikle agresif tümörler),
- 4) Sınırlı astrositik gliomalar (grup 1, 2 ve 3'teki doğal olarak "diffüz" tümörlerin aksine, daha sınırlı büyüme paternlerine atıfta bulunan "sınırlı"),
- 5) glionöronal ve nöronal tümörler (genelde nöronal farklılaşmayı gösteren, çeşitli bir tümör grubu) ve
- 6) ependimal tümörler (ependimomlar; artık bölgeye, histolojik ve moleküler özelliklere göre sınıflandırılmaktadır).

Buna karşılık, DSÖ CNS5 yalnızca üç tip erişkin diffüz astrositom içerir:

- 1) Astrositom, IDH-mutant;
- 2) Oligodendroglioma, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu
- 3) Glioblastoma, IDH-wild tip

2016 sınıflandırmasında, IDH-mutant diffüz astrositik tümörler, histolojik parametrelere bağlı olarak üç farklı tümör tipine (diffüz astrositom, anaplastik astrositom ve glioblastoma) atanmıştır. Bununla birlikte, mevcut sınıflandırmada,

tüm IDH-mutant yaygın astrositik tümörler, tek bir tip (astrostitom, IDH mutantı) olarak kabul edilir ve daha sonra SSS DSÖ derece 2, 3 veya 4 olarak derecelendirilir. Ayrıca, derecelendirme artık tamamen histolojik yapılmamaktadır, çünkü CDKN2A ve/veya CDKN2B homozigot delesyonunun varlığı mikrovasküler proliferasyon veya nekroz olmasa bile SSS DSÖ derecesi 4 ile sonuçlanmaktadır(8, 35, 39).

Erişkinlerde IDH-wild tip diffüz astrositik tümörler için, bir dizi makale üç genetik parametreden (TERT promotör mutasyonu, EGFR gen amplifikasyonu ve tüm kromozom 7 kazancı ve tam kromozom 10 kaybının kombinasyonu[+7/-10]) en az birinin varlığının olduğunu bildirerek bu durumu en yüksek SSS DSÖ derecesini (SSS DSÖ derece 4) atamak için yeterli göstermişlerdir(40, 41).

Bu nedenle beşinci baskı, bu üç genetik parametreyi glioblastoma, IDH-wild tipinin teşhisi için kriterler olarak birleştirmektedir. Sonuç olarak, IDH-wild tip diffüz astrositik glioma ortamında mikrovasküler proliferasyon, nekroz, TERT promotör mutasyonu, EGFR gen amplifikasyonu veya +7/-10 kromozom kopya numarası değişikliği varsa, IDH-wild tip glioblastoma şeklinde teşhis edilebilmektedir(8).

2.5.1. Astrositom, IDH-Mutant

Astrostitom, IDH-mutant, sık ATRX ve/veya TP53 mutasyonu olan ve 1p/19q ko-delesyonunun olmadığı (SSS DSÖ derece 2, 3 veya 4) diffüz olarak infiltrate olan bir IDH1- veya IDH2-mutant gliomadır(8).

2.5.1.1. Lokalizasyonu

IDH1 veya IDH2 mutasyonlu astrositomlar, beyin sapı ve omurilik dahil olmak üzere SSS'nin herhangi bir bölgesinde yer alabilmekte fakat en yaygın olarak supratentoryal bölgede gelişmektedir. Genellikle frontal lob yakınında veya içinde yer bulmaktadır(42). Bu lokalizasyon, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu oligodendroglioma'ya benzemektedir(43).

2.5.1.2. Klinik Özellikler

Bulgu ve semptomlar nadiren epileptik nöbet dışında nadiren ani şekilde olmaktadır. Bazen travma veya baş ağrısı hastalarında nörogörüntülemeyle küçük bir tümör alt grubu teşhis edilebilmektedir. IDH-mutant astrositomları olan hastalardaki nörobilişsel işlevler, benzer boyutta IDH-wild tip tümörleri olan hastalara kıyasla nispeten korunmaktadır(44). Bunun nedeninin, kompensatif nöroplastisiteye izin veren daha yavaş büyüme olabileceği düşünülmektedir.

Genelde nöbetle başvursalar da hastalarda afazi, duyuusal ve motor fonksiyon bozuklukları ve görme bozuklukları görülebilmektedir.

2.5.1.3. Görüntüleme

IDH-mutant astrositomların beyin görüntüleme bulguları, yerleşim yeri, hastalığın yaygınlığı ve tümör derecesine göre değişebilmektedir. MRG tipik olarak ilgili alanlarda genişleme ve bozulma ile birlikte T1 hipodansitesi ve T2 hiperintensitesi göstermektedir. T2 hiperintensitesi genellikle FLAIR dizilerinde (T2-FLAIR uyumsuzluk işareti olarak bilinir) göreceli hipointensite ile eşleştirilir; bu, SSS DSÖ derece 2 ve derece 3 IDH-mutant astrositomları düşündürülen bir bulgudur(45). Gadolinyum artışı, SSS DSÖ derece 2 IDH-mutant astrositomlarda yaygın olmasa da SSS DSÖ derece 3 ve derece 4 tümörlerde artan sıklıkta mevcuttur(46). Santral nekroz çevresinde bir halka geliştirme paterni, SSS DSÖ derece 4 tümörlerinde en yaygın olanıdır. Yüksek dereceli lezyonlarda daha kapsamlı peritümöral ödem kaydedilmiştir.

2.5.1.4. Epidemiyoloji

IDH-mutant astrositomların insidansına ilişkin kesin popülasyona dayalı veriler mevcut değildir. Hastaların çoğunluğu otuzlu veya kırklı yaşlarında (medyan yaş: 38) SSS DSÖ derece 2 veya 3 tümörlerle başvurmaktadır(47, 48). SSS DSÖ derece 2 ve 3 astrositomları benzer yaş dağılımlarına sahipken, SSS

DSÖ derece 4 tümörleri olan hastalar biraz daha yaşlı olma eğilimindedir(49). IDH-mutant astrositomlar 55 yaş üzerindeki hastalarda nadiren görülmektedir (50, 51). CNS WHO derece 4 tümörleriyle ilgili bir çalışma, E:K oranlarının IDH-wild tip glioblastomalardan önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuştur (32). Son çalışmalar, çoğu SSS DSÖ derece 4 IDH-mutant astrositoma, düşük dereceli bir glioma öyküsü yerine de novo meydana geldiğini göstermektedir(52).

2.5.1.5. Etiyoloji

Genetik

Çoğu IDH-mutant astrositom, ailesel veya herediter yatkınlık sendromu yokluğunda sporadik olarak gelişir. Artan IDH-mutant astrositom riski, 8q24.21'deki (CCDC26 lokusu) varyantların yanı sıra PHLDB1, AKT3, IDH1 ve D2HGDH lokuslarındaki varyantlarla da ilişkilidir(53-55). Germ hattı TP53 mutasyonları ile karakterize edilen Li-Fraumeni sendromu ile en sık ilişkili olan beyin tümörü olan IDH Mutant Astrositoma'ya nadir genetik sendromlar zemin hazırlamaktadır(56, 57).

Diğer Etiyolojik Faktörler

Diffüz gliomalar, başka bir SSS malignitesi için terapötik RT'den sonra ortaya çıkabilir, ancak bu tümörlerde IDH mutasyonları yoktur(58). Sıçanlarda etilnitrozoüre ve metilnitrozoüre gibi kimyasal karsinogenlerle deneysel olarak gliomalar oluşturulabilmesine rağmen, bu maddelerin insan gliomalarında etiyolojik bir rolü olduğuna dair ikna edici bir kanıt yoktur. Benzer şekilde, gliomalarda polyomavirüs (SV40, BK virüsü ve JC virüsü) genom dizileri ve proteinleri raporlanmış olmasına rağmen, bunlar 225 gliomalık geniş bir seride nadiren bulunmuştur(59).

2.5.1.6. Patogeneze

Hücrelerin Kökeni

Menşei hücrelerin tanımlanması araştırılma aşamasındadır. İnsan tümörlerinin morfolojisi ve tek hücreli RNA dizilimi analizi, IDH-mutant astrositomların, astrositik ve oligodendroglial soyları ve ayrıca nöral öncü benzeri hücreleri özetleyen malign hücre tiplerinin bir karışımından oluştuğu fikrini destekler(60). Nöral ve oligodendrosit öncü hücreler, transformasyonu yönlendiren genlere bağlı olarak gliomalarda oligodendroglial veya astrositik fenotiplere yol açabilir(61-63). IDH-mutant gliomalar ve IDH-wild tip glioblastomalar, farklı öncü hücrelerden türetilir. Farklı hasta yaşları, cinsiyet dağılımı ve klinik sonuçlar, IDH-mutant ve IDH-vahşi tip gliomaların farklı hücrel patogenetik mekanizmalara sahip olduğunu göstermektedir(32). IDH-wild tip glioblastomalarla karşılaştırıldığında, IDH-mutant gliomalar, frontal lobda yer alan (veya oraya göç eden) öncü hücrelerden kaynaklanabileceklerini gösteren, frontal lokasyonları içerme konusunda çok daha güçlü bir tercih planı göstermektedir. Ayrıca, tercih edilen frontal lob lokalizasyonu, insan ön beyinde glutamat dönüşümünü kolaylaştıran hominoid-spesifik bir enzim olan GDH2'yi kodlayan glutamat dehidrojenaz geni GLUD2'nin frontalden sınırlı ekspresyonunun bir sonucu olabilir(64, 65).

Genetik Profil

Gliomagenezde erken bir olay olan ve çoğu durumda tümörün ilerlemesi sırasında devam eden IDH mutasyonları ilk olarak 2008'de rapor edilmiştir. IDH-mutant astrositom, SSS DSÖ derece 2, 3 ve 4 olarak derecelendirilmektedir. Bildirilen IDH1 mutasyonları genellikle kodon 132'nin birinci veya ikinci bazında bulunur. En sık görülen, IDH-mutant gliomaların %83-91'inde bulunan IDH1:c.395G>A p.R132H mutasyonudur. IDH1:c.394C>T p.R132C vakaların %3,6-4,6'sında bulunur, p.R132G (%0,6-3,8), p.R132S (%0,8-2,5) ve p.R132L (%0,5-4,4)'te bulunmaktadır. IDH2 geni, elektron alıcısı olarak NADP⁺'yi da kullanan IDH1'e homolog olan tek insan proteinini kodlar. Gliomalardaki IDH2 mutasyonları, p.R172 kalıntısında bulunur ve p.R172K mutasyonu en sık görülenidir(66-70).

Glioma ile ilişkili IDH1 ve IDH2 mutasyonları, daha sonra onkometabolit 2-hidroksiglutarat'ı aşırı üreten ilgili metabolik enzimler IDH1 ve IDH2'ye bir fonksiyon kazanımı fenotipi verir. 2-hidroksiglutarat aşırı üretiminin fizyolojik sonuçları yaygındır ve hücrel epigenomik durumlar ve gen regülasyonu üzerindeki derin etkileri içerir(71-73). Mutant IDH1'in primer insan astrositlerine dahil edilmesi, spesifik histon belirteçlerini değiştirir ve kapsamlı DNA hipermetilasyonunu ("glioma ile ilişkili CpG adası metilatör fenotipi [G-CIMP]" olarak adlandırılır) indükler; bu durum, bir IDH1 mutasyonunun varlığının hipermetilasyon fenotipi oluşturulması için yeterli olduğunu düşündürmektedir(74). Gen promotör bölgelerindeki yaygın hipermetilasyonun, birkaç önemli hücrel farklılaşma faktörünün ifadesini susturduğu düşünülmektedir(74, 75). MGMT promotör metilasyonu, IDH-mutant gliomalarda da yaygın olarak gözlenmektedir. MGMT, promutajenik alkil gruplarını DNA'daki guanin O6 konumundan uzaklaştıran ve böylece bazı alkilleyici ajanların tedavi etkilerini körelten bir DNA onarım proteinini kodlar. Bununla birlikte, MGMT promotör metilasyonunun öngörücü rolü, MGMT'nin bulunduğu yerde ek olarak bir kromozom 10 kopyası kaybı sergileyen tümörlerle sınırlı olabilir (örn., IDH-vahşi tip glioblastoma)(74, 76-79).

IDH-mutant astrositomer ayrıca TP53 ve ATRX'te sınıf tanımlayıcı fonksiyon kaybı mutasyonlarını barındırır(80-82). ATRX, temel bir kromatin bağlayıcı proteini kodlar ve eksikliği, epigenomik düzensizlik ve telomer disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir(83).

ATRX eksikliği ayrıca, bazı bağlamlarda p53'e bağlı hücre ölümüne neden olabilen genelleştirilmiş genomik kararsızlık ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, IDH-mutant astrositomerdaki TP53 mutasyonları, ATRX kaybı durumunda tümör hücresinin hayatta kalmasını sağlayabilmektedir(84). Özellikle, ATRX mutasyonları, telomerlerin alternatif olarak uzatılması olarak bilinen anormal bir telomer bakım mekanizmasını indükler(85). ATRX mutasyonları ve telomerlerin alternatif olarak uzatılması, telomerazın katalitik bileşenini kodlayan TERT geninin aktive edici promotör mutasyonları ile birbirini dışlar. TERT promotör mutasyonları, IDH-mutant astrositomerda nadirdir, ancak IDH-mutant

oligodendrogliomaların ve IDH-vahşi tip glioblastomaların büyük çoğunluğunda bulunurlar(86, 87).

Tümör progresyonuyla ilgili genetik değişiklikler

Çok sayıda retrospektif çalışma, CDKN2A ve/veya CDKN2B'nin homozigot delesyonunun, SSS DSÖ derece 4 davranışına karşılık gelen, IDH-mutant astrositomlu hastalarda daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermektedir. CDK4 amplifikasyonu ve RB1 mutasyonu veya homozigot delesyon dahil olmak üzere RB1 yolunun üyelerini kodlayan diğer genlerdeki değişiklikler de hızlandırılmış büyüme ile ilişkilendirilebilir. PIK3R1 ve PIK3CA'daki PDGFRA amplifikasyonu, MET değişiklikleri, MYCN amplifikasyonları ve mutasyonlar, daha kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir ve tümör ilerlemesinde rol oynayabilmektedir(39, 88, 89).

2.5.1.7. Makroskopik görünüm

IDH-mutant astrositolar genişleme eğiliminde olup gri madde-beyaz madde bağlantısını bulanıklaştırır. İnvaze olduğu anatomik yapıları büyütür, bozar ve büyük veya küçük kistler gösterebilirler. Kapsamlı mikrokist oluşumu bazen jelatinimsi bir görünüm veya berrak sıvı ile dolu tek bir büyük kist üretir. Büyük, kabaca saptanabilen kalsifikasyonlar mevcut değildir, ancak ara sıra dağınık pütürlülük kaydedilmiştir. Derece 3 ve Derece 4 IDH Mutant Astrositom'larda nekroz ve/veya kanamaya bağlı olarak sarımsı renk değişikliğine sahip büyük birleşen bölgeler de mevcut olabilmektedir(8).

2.5.1.8. Histopatoloji

IDH-mutant astrositolar, iyi farklılaşmış, düşük hücre yoğunluklu ve yavaş büyüyen tümörlerden (SSS DSÖ derece 2) yüksek oranda anaplastik, hiperselüler ve hızla ilerleyen tümörlere (SSS DSÖ derece 4) kadar farklılık göstermektedir. SSS DSÖ derece 3 astrositolarını SSS DSÖ derece 2

astrositomlarından ayıran temel özellik, artmış mitotik aktivite ve histolojik anaplazidir. Bununla birlikte IDH-mutant astrositom kohortlarında bir SSS DSÖ derece 3 ataması için eşik belirlenmemiştir. Çok küçük bir biyopside 3. derece atamak için bir mitotik figür yeterli olabilirken, daha büyük rezeksiyon örneklerinde daha fazla mitoz gerekir(39).

Grade 3 tümörler ayrıca sıklıkla artan hücre yoğunluğuyla birlikte çekirdek boyut ve şekli, kromatin yoğunluğu ve dağılımındaki varyasyonlar dahil olmak üzere daha fazla boyutta nükleer atipi göstermektedir. Çok çekirdekli tümör hücreleri ve anormal mitozlar görülebilir. Tanım olarak, mikrovasküler proliferasyon (damarlarda çok katmanlı endotel) ve nekroz yoktur. SSS DSÖ derece 4 tümörleri, SSS DSÖ derece 3 lezyonlarının özelliklerine ek olarak nekroz ve/veya mikrovasküler proliferasyon göstermelidir. Nekroz veya mikrovasküler proliferasyon olmasa bile CDKN2A ve/veya CDKN2B homozigot delesyonu SSS DSÖ Derece 4 IDH-mutant astrositom tanısını garantilemektedir(39).

"Glioblastoma" terimi artık SSS DSÖ derece 4 IDH-mutant astrositom için kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, morfolojik olarak, SSS DSÖ derece 4 IDH-mutant astrositomun bireysel hücrelerinin histolojisi, IDH-wild tip Glioblastoma'ninkine önemli ölçüde örtüşür ve aralarında ayırım yapmak, IDH mutasyonları açısından test yapılmasını gerektirmektedir. Bununla birlikte, bazı özellikler farklılık gösterir. IDH-wild tip glioblastoma vakalarının %90'ında bulunduklarından çok daha az sıklıkta, SSS DSÖ derece 4 IDH-mutant astrositom vakalarının %50'sinde iskemik bölgesel ve/veya palizatlı nekroz alanları gözlemlenmiştir(90). Fokal oligodendroglioma benzeri bileşenler, SSS DSÖ derece 4 IDH-mutant astrositomda IDH-wild tip glioblastomdan daha yaygındır(90, 91).

Gemistositik farklılaşma, IDH-mutant astrositomun tüm derecelerinde odaksal, bölgesel veya neredeyse tek tip olarak not edilebilir. Fakat IDH-Mutant Astrositom'a spesifik olmayıp IDH-Wild Gliomlar'da da görülebilir. Ana doku modeli olarak kabul edilmesi için, gemistositlerin tüm tümör hücrelerinin (yaklaşık olarak) > %20'sini oluşturması gerekir - bu biraz keyfi ancak yararlı bir kriterdir(92).

Proliferasyon

Daha eski çalışmalarda, IDH durumu tanıya dahil edilmediğinde, numunenin tamamında ≥ 2 mitoz içeren astrositomlar, < 2 mitoz içerenlere göre daha kısa sağkalımla ilişkilendirilmiştir(30, 93, 94). Fakat IDH-mutant astrositomlu hastalarla ilgili birkaç çalışma, mitotik aktivite için bu eşikleri doğrulamamaktadır(95-97). Bununla birlikte, diğerleri, mitozla dayalı geleneksel derecelendirme şemalarının, derece 2 ve derece 3 IDH-mutant astrositomlu hastalar arasında riski sınıflandırabileceğini göstermiştir(98-100). Bugüne kadar hiçbir çalışma, histolojik SSS DSÖ derece 2 ve derece 3 IDH-mutant astrositomlar arasında riski daha güvenilir bir şekilde sınıflandıran alternatif bir mitotik sayım eşiği belirlememiştir. Benzer şekilde, proliferasyon çalışmaları (örn. Ki-67 indeksine dayalı), IDH-mutant astrositomlu hastalar arasında riski kesin olarak sınıflandıran kriterler belirleyememiştir(96). SSS DSÖ 3. derece tümörlerde, Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle %4-10 aralığındadır, ancak aralığın bir ucunda SSS DSÖ 2. derece tümörler ve bir uçta SSS DSÖ 4. derece tümör değerleri ile örtüşebilir(101). SSS DSÖ derece 4 IDH-mutant astrositomlarda Ki-67 proliferasyon indeksi değerleri önemli ölçüde değişiklik gösterir ve hayatta kalma ile ilişkili görünmemektedir(102).

Derecelendirme

IDH mutant SSS DSÖ derece 2, 3 ve 4 tümörler için değerlendirme kriterleri Tablo 2.7’de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. IDH Mutant Astrositomlarda Derecelendirme Kriterleri

DERECE	KRİTERLER
SSS DSÖ DERECE 2	· İyi diferansiye olup anaplazinin histolojik özelliklerinden yoksun ve bir IDH1 veya IDH2 mutasyonuna sahip diffüz infiltratif astrositik glioma

	· Mitotik aktivite saptanamamış veya çok düşüktür · CDKN2A ve/veya CDKN2B'nin mikrovasküler proliferasyonu, nekrozu ve homozigot delesyonları yoktur
SSS DSÖ DERECE 3	· Fokal veya dağınık anaplazi gösteren ve önemli mitotik aktivite sergileyen bir IDH1 veya IDH2 mutasyonuna sahip diffüz infiltratif astrositik glioma
SSS DSÖ DERECE 4	· CDKN2A ve/veya CDKN2B'nin mikrovasküler proliferasyonu, nekrozu ve homozigot delesyonları yoktur · Mikrovasküler proliferasyon veya nekroz veya CDKN2A ve/veya CDKN2B'nin homozigot delesyonu veya bu özelliklerin herhangi bir kombinasyonunu sergileyen bir IDH1 veya IDH2 mutasyonuna sahip diffüz infiltratif astrositik glioma

Ayırıcı Tanı

IDH-mutant astrositom, yaygın olarak büyüyen diğer beyin tümörleri ile geniş bir ayırıcı tanı yelpazesine sahiptir. İlk akla gelenler; IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu oligodendroglioma; Glioblastoma, IDH-wild tip; diffüz orta hat gliomu, H3 K27–değiştirilmiş; diffüz hemisferik glioma, H3 G34–mutant; diffüz astrositom, MYB- veya MYBL1–değiştirilmiş; diffüz düşük dereceli glioma, MAPK yolu değiştirilmiş; ve piloid özelliklere sahip yüksek dereceli astrositom

2.5.1.9. Tanısal Moleküler Patoloji

IDH-mutant astrositomun imza moleküler özelliklerinin çoğu, immünohistokimyasal olarak gösterilebilir. Yetişkinlerde diffüz gliomaların ilk tanısal çalışması için rutin bir immünohistokimyasal panel, IDH1 p.R132H, p53 ve ATRX'i içerir(103, 104).

IDH1 p.R132H için immünohistokimyasal boyama, IDH1 p.R132H mutasyonu için oldukça hassas ve spesifiktir ve immünopozitiflik, IDH-mutant gliomanın güçlü bir kanıtıdır(105, 106). IDH1 p.R132H immünohistokimyası, gliomların sınıflandırılması için kritik bir başlangıç testi haline gelmekle birlikte gerçek neoplazinin reaktif gliozdan ayrımında da yardımcı hale gelmiştir(107).

p.R132H varyantı, supratentoryal astrositomlardaki tüm IDH mutasyonlarının yaklaşık %90'ını oluşturur. Not olarak, daha nadiren meydana gelen primer infratentoryal IDH-mutant astrositomlar, belirgin şekilde farklı bir IDH mutasyonu spektrumu gösterir ve yaklaşık %80'i p.R132H olmayan tiptedir(108). IDH1 p.R132H immünohistokimyasal boyama ile negatif veya belirsiz bir sonuç olması durumunda, p.R132H olmayan bir IDH mutasyonu olasılığını ortadan kaldırmak için IDH1 kodon 132 ve IDH2 kodon 172'nin gen dizi analizi önerilir(69, 82).

Bir IDH-mutant glioma düzleminde, güçlü ve yaygın p53 immünopozitifliğinin saptanması, TP53 mutasyonları için bir vekil olarak ve IDH-mutant astrositom tanısını desteklemek için kullanılabilir. TP53 mutasyonu genellikle proteinin bozunmasının azalmasına ve nükleer birikimine yol açar; bununla birlikte, bütün TP53 mutasyonları güçlü nükleer immünoreaktivite olarak kendini göstermez ve özellikle anlamsız mutasyonlar bazen tamamen boyanma olmamasıyla ilişkilendirilebilmektedir. Tümör çekirdeklerinin >%10'undaki güçlü nükleer p53 immünohistokimyasal pozitifliği, bir IDH-mutant glioma ortamındaki TP53 mutasyonları ile iyi korelasyon gösterir, ancak en doğru şekilde ATRX gibi teşhis panelindeki morfoloji ve diğer immünohistokimya özellikleri bağlamında değerlendirilmektedir. Çoğu IDH-mutant astrositom daha da yaygın (> %50) p53 ekspresyonu göstermektedir(109).

ATRX değişikliklerinin etkisiz hale getirilmesi, genellikle IDH-mutant astrositomlarda TP53 mutasyonları ile birlikte ortaya çıkar(110). Bunlar genellikle kesik bir protein ve iptal edilmiş protein ekspresyonu ile sonuçlanarak nükleer ATRX immünoreaktivitesinin kaybına yol açar(111). Endotel hücrelerinin ve nöronların ekirdeklerindeki ATRX immnopozitifliği, dahili bir pozitif kontrol görevi görür, çünkü ATRX proteini dokuda minimal hipoksik hasarla bile hızlı bozulmaya eğilimlidir, bu nedenle bu hücrelerde nükleer ATRX immnopozitivitesi gösteren doku alanları değerlendirilmelidir(104). Neoplastik hücrelerde nükleer ATRX ekspresyonunun kaybı, IDH-mutant astrositom teşhisini gl bir şekilde destekler, ancak IDH değerlendirmesi için bir vekil değildir çünkü nükleer ATRX kaybı, H3-değiştirilmiş yaygın gliomalarda ve bazen IDH-wild tip gliomlarda da bulunur. Ayrıca supratentoryal IDH-mutant astrositomlarda ATRX kaybı oranı >%90 olmasına rağmen, infratentoryal IDH-mutant astrositomlarda bu oran sadece %50 civarındadır(108). Yaygın bir gliomada (immünohistokimya dahil) IDH1 veya IDH2 ve ATRX'teki mutasyonların kombinasyonu, IDH-mutant astrositomu teşhisi için yeterlidir ve oligodendrogliomayı dışlamak için 1p/19q testine olan ihtiyaı ortadan kaldırmaktadır.

Yukarıda tartışıldığı gibi, IDH-mutant astrositomda olumsuz prognoz ile kuvvetli şekilde bağlantılı moleküler belirteçler, CDKN2A ve/veya CDKN2B'nin homozigot delesyonudur(99). Bu durum, yüksek dereceli malignitelerin nekroz veya mikrovasküler proliferasyon gibi diğer morfolojik belirtilerinden bağımsız olarak homozigot CDKN2A ve/veya CDKN2B delesyonları ile IDH-mutant astrositomu SSS DSÖ derece 4 olarak derecelendirilmesini sağlamıştır(39).

Metilasyon profillemesi, IDH mutasyonlarının metilom üzerindeki derin etkisi nedeniyle, IDH-mutant astrositomu kolayca tanımlar. Buna göre, IDH1 veya IDH2 mutasyonunun varlığı, bu yöntemle güvenilir bir şekilde ortaya çıkarılabilir, ancak IDH1 veya IDH2'yi etkileyen spesifik amino asit değişimi belirlenemez. Metilasyon profili, IDH-mutant astrositomlardan; supratentorial bölmedeki düşük ve yüksek dereceli olanlara ek infratentorial blgelerdekiler dahil olmak üzere alt grupları ayırt etmek için de kullanılabilir(108, 112).

2.5.1.10. Prognoz

Spesifik olarak IDH-mutant astrositomları ele alan çalışmalar, daha genç yaş ile daha uzun sağkalım ilişkisini doğrulamıştır(99, 100). Benzer şekilde, rezeksiyonun kapsamı ve postoperatif rezidüel tümörün varlığının genel sağkalım (OS) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(113, 114).

Mitotik sayımla ölçülen proliferatif aktivite, IDH-mutant astrositomlar için bir derecelendirme kriteri olmaya devam etmekle birlikte, IDH-mutant kohortlarına ilişkin birkaç çalışma, önemli bir risk sınıflandırması göstermemiştir(95-97). Diğer bazı çalışmalar ise, mitotik aktiviteye dayalı geleneksel derecelendirme şemalarının, SSS DSÖ derece 2 ve 3 IDH-mutant astrositomları olan hastalar arasında riski sınıflandırabileceğini göstermiştir(98-100).

Derecelendirmeye ilgili histopatolojik faktörler (mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz) prognozla ilgilidir. Önemli miktarda mitotik aktivite ve histolojik anaplazi içeren ancak mikrovasküler proliferasyon, nekroz ve CDKN2A ve/veya CDKN2B homozigot delesyonu olmayan bir IDH-mutant astrositom şu anda SSS DSÖ derece 3 IDH-mutant astrositom tanımına uymaktadır. Bu tür tümörlere sahip hastalar tipik olarak 5-10 yıl aralığında medyan genel sağkalım göstermektedir(115).

Mikrovasküler proliferasyon, nekroz veya CDKN2A ve/veya CDKN2B homozigot delesyonu (veya bu özelliklerin herhangi bir kombinasyonu) olan IDH-mutant astrositomlar, yaklaşık 3 yıllık ortalama genel sağkalım beklentisiyle SSS DSÖ derece 4'e karşılık gelmektedir(115).

CDKN2A ve/veya CDKN2B homozigot delesyonunun bir kriter olarak dahil edilmesi, bu delesyonların histolojik derece 2 veya 3'teki IDH-mutant astrositomlarda meydana gelmesinin, SSS DSÖ derece 4'e karşılık gelen daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğuna dair kanıtlara dayanmaktadır.

Bazı çalışmalar ayrıca, CDKN2A ve/veya CDKN2B'nin homozigot delesyonunun, histolojik olarak tanımlanmış SSS DSÖ derece 4 IDH-mutant

astrositomları olan hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır(52, 99).

RB1 homozigot delesyonu, CDK4 amplifikasyonu da yüksek dereceli IDH mutant astrositomlarda malign progresyonla ilişkili diğer moleküler değişiklikler olarak gösterilmiştir(98-100, 116).

PDGFRA'nın amplifikasyonu, çeşitli çalışmalarda daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(99, 100, 117). Prognozla negatif ilişkisi olduğu bildirilen diğer kopya sayısı değişiklikleri arasında MET amplifikasyonu, MYCN amplifikasyonu ve kromozom 14q kaybı yer almaktadır(98, 99, 118, 119). Kanıtlar, daha yüksek bir global kopya sayısı varyasyon yükünün aynı zamanda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir(116, 120).

2.5.2. Oligodendroglioma, IDH-mutant, ve 1p/19q-kodelesyonlu

Oligodendroglioma, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu, IDH1 veya IDH2 mutasyonu ile birlikte kromozom kolları 1p ve 19q'nun (CNS WHO derece 2 veya 3) kodelesyonuyla diffüz olarak infiltre olan bir glioma türüdür.

2.5.2.1. Lokalizasyonu

Amerika Birleşik Devletleri Merkezi Beyin Tümörü Kayıt Defteri (CBTRUS) veritabanına kayıtlı 5542 histolojik olarak tanımlanmış oligodendroglioma arasında %59'u frontal lobda, %14'ü temporal lobda, %10'u parietal lobda ve %1'i oksipitalde yerleşmiştir(14). Daha az yaygın görülen tümör lokasyonları arasında posterior fossa, bazal ganglionlar ve beyin sapı bulunur. İstisnai görülen IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonlu oligodendroglioma vakaları, gliomatozis serebri görünümüne benzer şekilde yaygın intraserebral yayılma gösterir(121).Leptomeningeal yayılım nüks sırasında nadiren görülmektedir(122). IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu oligodendrogliomanın primer leptomeningeal tutulumu da literatürde bildirilmiştir(123). Nadiren, hastalar multisentrik tümörlerle de başvurabilmektedirler(124). Over teratomlarından

gelişen bireysel morfolojik olarak tanımlanmış oligodendroglioma vakaları (genetik olarak karakterize edilmemiş) bildirilmiştir(125).

2.5.2.2. Klinik Özellikler

Nöbetler, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu oligodendroglioma hastalarının yaklaşık üçte ikisinde ortaya çıkan semptomdur(126). Ek olarak yaygın başlangıç semptomları arasında baş ağrısı, artmış kafa içi basıncının diğer belirtileri, fokal nörolojik bozukluklar ve bilişsel değişiklikler yer alır(113).

2.5.2.3. Görüntüleme

IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu oligodendrogliomalar genellikle BT'de tipik olarak korteks ve subkortikal beyaz cevherde yer alan hipodens veya izodens kitle lezyonları olarak görülmektedir(127). Kalsifikasyonlar yaygın olarak görülmesine rağmen tanısız değildir; bazı tümörlerde tümör içi kanamaları ve/veya kistik dejenerasyon alanlarını göstermektedir(127).MRG tipik olarak belirsiz tümör sınırları olan bir T1-hipointens ve T2-hiperintens kitle şeklinde göstermektedir. T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı MRG'deki sinyal yoğunlukları genellikle heterojendir. Gadolinyum kontrast tutulumunun, mikrovasküler proliferasyon ve daha az olumlu prognoz ile ilişkili olduğu SSS DSÖ derece 3 oligodendrogliomalarının %70'inden fazlasında saptanmaktadır(128-131). IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu oligodendrogliomaların, karşılık gelen derecedeki IDH-mutant yaygın astrositomlardan daha yüksek mikrovaskülerite (daha yüksek rCBV) ve daha yüksek vasküler heterojenite gösterdiği görülmüştür(132).

2.5.2.4. Yayılım

IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu oligodendrogliomalar karakteristik olarak yandaki loblara dağınık bir şekilde uzanmaktadır. Diğer yaygın gliomalar gibi, bazen bir gliomatozis serebri paterni vardır(121). Özellikle ileri evre hastalıkta bazı hastalarda uzak leptomeningeal yayılım olabilmektedir(122).

Çoğunlukla SSS DSÖ derece 3 olmak üzere, nadir olarak oligodendrogliomaların ekstrasraniyal metastaz vakaları bildirilmiştir(133).

2.5.2.5. Epidemiyoloji

Histolojik olarak teşhis edilen oligodendrogliomaların bildirilen insidans oranı (100 000 kişi-yılı başına vaka) Kore Cumhuriyeti'nde 0,10 ile Fransa'da 0,50 iken; ABD'de insidans oranı 0,23'tür. Histolojik olarak teşhis edilen SSS DSÖ derece 3 oligodendrogliomalar için insidans oranı Kore Cumhuriyeti'nde 0.06, ABD'de 0.11 ve Fransa'da 0.39'dur(134-136).

Yaş ve cinsiyet dağılımı

Genellikle popülasyon bazlı CBTRUS verisetine dayalı SSS DSÖ derece 3 oligodendrogliom tanılı hastalarda median tanı yaşı 50 olarak saptanmıştır.Genel olarak, histolojik olarak tanımlanmış SSS DSÖ derece 3 oligodendroglioma, 5476 hasta arasında bildirilen 1.2:1 M:F oranı ile hafif bir erkek cinsiyet baskınlığı göstermektedir(136). SSS DSÖ Derece 3 Oligodendroglioma'nın, 2.3:1 insidans oranıyla Beyaz popülasyonlarda siyah popülasyonlara göre daha yaygın olduğu görülmüştür.

2.5.2.6. Etiyoloji

Genetik duyarlılık

IDH-mutant ve 1p/19q-kodlu oligodendrogliomanın etiyolojisi belirsizdir. Çoğu tümör, belgelenmiş ailesel kümelenme veya kalıtsal bir kanser yatkınlık sendromu yokluğunda sporadik olarak gelişir. Bununla birlikte, hem ailesel hem de sporadik gliomalar, sıklıkla paylaşılan genomik manzaralar sergilerler ve ortak çekirdek yollar, hem germ hattı hem de somatik değişiklikler tarafından hedef alınabilmektedir(137). Daha önceki çalışmalar, BICRA (GLTSCR1) ve ERCC2 genlerindeki SNP'leri ve ayrıca oligodendroglioma riskinde artış olan GSTT1 boş

genotipini tanımlamıştır(138). Bir barınak kompleksi geni olan POT1'in germ hattı mutasyonları, ailesel oligodendroglioma ile ilişkilendirilmiştir(139).

Diğer etiyolojik faktörler

HIV enfeksiyonuna bağlı immün yetmezlik, nakil sonrası immün baskılama tedavisi veya demiyelinizan hastalık dahil olmak üzere bağışıklık sisteminin düzensizliği, nadir görülen oligodendroglioma vakaları ile ilişkilendirilmiştir(140).

2.5.2.7. Patogenez

Hücrelerin Kökeni

IDH-mutant ve 1p/19q-kodlu oligodendrogliomanın kaynağı olan hücre (veya hücreler) bilinmemektedir. İnsan tümörlerinin morfolojisi ve tek hücreli RNA dizileme analizi, oligodendrogliomaların, oligodendroglial ve astrositik soyları ve ayrıca nöral öncü benzeri hücreleri özetleyen malign hücre tiplerinin bir karışımından oluştuğu fikrini desteklemektedir. Çalışmalar, oligodendrogliomaların muhtemelen oligodendroglial öncü hücrelerden kaynaklandığını ileri sürmektedir(141).

Genetik profil

Oligodendrogliomalarındaki varlığı tanımlayan değişiklikler, 1p ve 19q'nun tüm kol delesyonlarıyla birlikte IDH1 kodon 132 veya IDH2 kodon 172'yi etkileyen missense mutasyonlardır. Oligodendrogliomalarındaki IDH mutasyonlarının %90'ından fazlası kanonik IDH1 p.R132H mutasyonuna karşılık gelir; geri kalan tümörler, oligodendrogliomalarda astrositomlardan daha yüksek oranda IDH2 mutasyonları ile kanonik olmayan mutasyonlar taşımaktadır(82, 86, 142, 143). 1p/19q kodlaması, sitogenetik olarak, 1 ve 19 numaralı kromozomlar arasında, der(1;19)(p10;q10) kromozomunun kaybıyla sonuçlanan, 1p ve 19q'nun

tüm kolda delesyonuna ve der[t(1;19)(q10;p10)] kromozomunun tutulmasına neden olan dengesiz bir translokasyona bağlanmıştır(144). IDH-mutant ve 1p/19q-kodlu oligodendrogliomaların büyük çoğunluğu TERT promotör sıcak nokta mutasyonları taşımaktadır(145). 19q13.2 kromozom bandında bulunan CIC (*Drosophila melanogaster capicua* geninin insan ortologu) mutasyonları da IDH-mutant ve 1p/19q-kodlu oligodendrogliomalarda sık görülmektedir(146). CIC, reseptör tirozin kinaz sinyali tarafından salınan, gelişim, hücresel büyüme ve metabolizma için gerekli olan genlerin kurucu bir transkripsiyonel baskılayıcısıdır ve neoplastik davranışın çeşitli özellikleri ile ilişkilendirilmiştir(147, 148). IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonlu oligodendrogliomaların yaklaşık %20-30'u, bu tümörlerde tutarlı heterozigotluk kaybı olan bir bölge olan 1p31.1 kromozomunda yer alan FUBP1'in somatik mutasyonlarını barındırmaktadır(146). FUBP1, normal kök hücre kendini yenilemesi için gerekli olan bir transkripsiyonel düzenleyicidir(149). Oligodendrogliomaların yaklaşık %15'i NOTCH1'de ve daha az yaygın olarak diğer NOTCH yolağı genlerinde mutasyonlar taşımaktadır(82).

Tümör ilerlemesi ile ilişkili genetik değişiklikler

Geniş kopya sapmalarının sayısı, SSS DSÖ derece 2'den SSS DSÖ derece 3 oligodendrogliomalara doğru artmaktadır(116). CDKN2A ve/veya CDKN2B lokusunu içeren 9p'deki delesyonlar, SSS DSÖ derece 3, MRG'de kontrast artışı ve daha kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, homozigot CDKN2A delesyonu, SSS DSÖ derece 3 IDH mutant ve 1p/19-kodelesyonlu oligodendroglioma hastalarının prospektif bir kohort çalışmasında kısa sağkalımın göstergesi olmuştur(150-152). Tümör ilerlemesi ve/veya daha kısa hayatta kalma ile ilişkili diğer değişiklikler arasında PIK3CA mutasyonu, TCF12 mutasyonu ve artan MYC sinyallemesine neden olan genetik sapmalar yer almaktadır(153, 154)

2.5.2.8. Makroskopik Görünüm

Oligodendroglioma tipik olarak makroskopik olarak, gri madde-beyaz madde sınırının bulanıklaşmasıyla, korteks ve beyaz maddede yer alan nispeten iyi tanımlanmış, yumuşak, grimsi pembe bir kitle olarak görünmektedir. Üstteki leptomeninkslere lokal invazyon görülebilir. Kalsifikasyon sıktır ve kumlu bir doku görüntüsü verebilir. Nadiren yoğun kalsifiye alanlar tümör içi taşlar şeklinde ortaya çıkabilir. Kistik dejenerasyon bölgeleri ve intratümöral kanamalar yaygındır. Kapsamlı mukoid dejenerasyonu olan nadir vakalar jelatinimsi görünür. SSS DSÖ derece 3 tümörlerinde nekroz alanları fark edilebilir(8).

2.5.2.9. Histopatoloji

Hücresel bileşim

Klasik oligodendroglioma hücreleri, normal oligodendrositlerinkinden biraz daha büyük olan ve kromatin yoğunluğunda artış veya hassas bir tuz-biber modeli olan düzgün yuvarlak çekirdeklere sahiptir. Genellikle belirgin bir çekirdek zarı görülür. Artefeksiyon da olabilmesine rağmen yardımcı bir teşhis özelliği olan tipik bal peteği veya kızarmış yumurta görünümü mevcuttur. Reaktif astrositler, oligodendrogliomalar boyunca dağılmıştır ve özellikle tümör sınırlarında belirgindir. Oligodendrogliomalar, "minigemistositler" veya "mikrogemistositler" olarak adlandırılan, GFAP için pozitif olan, yuvarlak bir eksenrik sitoplazma göbeğine sahip küçük gemistositlere benzeyen tümör hücreleri içerebilir. Gliofibriler oligodendrositler, GFAP için ince bir perinükleer pozitiflik kenarına sahip tipik görünümlü oligodendroglioma hücreleridir(155). Gliofibriler oligodendrositler ve minigemistositler, SSS DSÖ derece 3 tümörlerinde daha sık görülmektedir. GFAP-negatif mukositler ve bazen taşlı yüzük hücreleri mevcuttur, bireysel vakaların büyük ölçüde taşlı yüzük hücrelerinden oluştuğu rapor edilmiştir(156). Tümörün kendisinde veya invaze edilmiş beyinde bulunan mikrokalsifikasyonlar sıktır. Kalsifikasyonlar, 157 adet SSS DSÖ derece 3 IDH mutan ve 1p/19q kodlesyonlu oligodendrogliomanın 71'inde (%45) kaydedilmiştir(157). Kan damarları boyunca mineralizasyon tipik

olarak küçük, punktat kalsifikasyonlar şeklini alırken, beyindeki (kalkosferitler olarak adlandırılan) mikrokalsifikasyonlar düzensiz ve bazen katmanlı bir görünümle daha büyük olma eğilimindedir. Oligodendrogliomalar tipik olarak kümes teline benzeyen yoğun bir dallanan kılcal damar ağı gösterir. Bazı durumlarda, kapiller stroma tümörü lobüllere ayırma eğilimindedir. SSS DSÖ derece 3 tümörlerinde, fokal veya dağınık patolojik mikrovasküler proliferasyon sıklıdır. Oligodendrogliomalar intratümöral hemoraji geliştirme eğilimindedir. Oligodendrogliomalar, kortekste ve beyaz maddede yaygın olarak büyür; bununla birlikte, bazı tümörler, diffüz infiltrasyon arka planına karşı daha yüksek selülariteye sahip farklı nodüller içerir. Ara sıra tümörler, ikiden fazla beyin lobunu içeren gliomatozis serebri benzeri bir model gösterir. Korteks içinde, tümör hücreleri genellikle perinöronal satellitoz, perivasküler agregatlar ve subpial birikimler gibi ikincil yapılar oluşturmaktadır(121).

Proliferasyon

Mitotik aktivite genellikle SSS DSÖ derece 3 tümörlerinde belirgindir. SSS DSÖ derece 3 tümörlerin büyük Fransız ulusal POLA kohortuna göre, Ki-67 (MIB1) proliferasyon indeksi genellikle SSS DSÖ derece 3 oligodendrogliomalarda yüksek ve genellikle > %10'dur(158). Ancak, boyama sonuçlarında kurumlar ve tek tip olmayan sayım yaklaşımları arasındaki belirgin değişkenlik nedeniyle kesin bir Ki-67 (MIB1) eşik değeri belirlenmemiştir.

Derecelendirme

Oligodendrogliomalar, iyi diferansiye, yavaş büyüyen neoplazmalardan, hızlı büyüyen, açık bir şekilde malign tümörlere kadar uzanan sürekli bir tümör spektrumunu içerir. SSS tümörlerinin DSÖ sınıflandırmasının önceki sürümlerinde, iki derece şeklinde ayrılmıştır: oligodendroglioma, SSS DSÖ derece 2 ve oligodendroglioma, SSS DSÖ derece 3. SSS DSÖ derecesi, IDH-mutant ve 1p/19q-kodlu oligodendrogliomalara olan hastalarda prognostik önemini korusa da dereceler arasındaki ayırım kriterleri iyi tanımlanmamıştır(98). Yüksek derece ile ilişkilendirilen histolojik özellikler, yüksek selülarite, belirgin

sitolojik atipi, hızlı mitotik aktivite, patolojik mikrovasküler proliferasyon ve palizatl  veya palizatsız nekrozdur. SSS DSÖ derece 3 oligodendrogliomalar genellikle bu özelliklerin birkaçını göstermektedir. Bununla birlikte, özellikle çoğu prognostik çalışma daha önce IDH-mutant ve 1p/19q-kodletli tümörlerle sınırlı olmadığından, her bir özelliğin bireysel etkisi belirsizdir. Bununla birlikte, bir rezeksiyon numunesinde nadir görülen mitozların saptanması, CNS WHO derece 3 IDH-mutant ve 1p/19q-kodlesyonlu oligodendroglioma teşhisi için yeterli değildir. Sınırd  vakalarda, Ki-67 (MIB1) gibi proliferasyon belirteçleri ve klinik ve n r radyolojik özelliklere ( rn. hızlı semptomatik büyüme ve kontrast artışı) dikkat edilmesi yararlı ek bilgiler sağlayabilir. CDKN2A ve/veya CDKN2B lokusunu içeren homozigot delesyon, SSS DSÖ derece 2'de bulunması da derece 3 oligodendrogliomaların küçük bir alt kümesinde (< %10) bulunmaktadır ve nekrozlu veya nekrozsuz mikrovasküler proliferasyondan bağımsız olarak hayatta kalma süresinin azalmasıyla ili kilendirilmi tir(159).

Ayrırcı Tanı

IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu oligodendrogliomalar histolojik olarak diğer çeşitli lezyonları taklit edebilmektedir. Demiyelinizan hastalıkların karakteristiği olan veya serebral enfarkt sten kaynaklanan makrofajdan zengin lezyonlar, makrofaj belirteçleri için immün boyama olması ve IDH mutasyonunun olmaması ile kolayca ayırt edilir. Dirençli nöbetler için gerçekleştirilen kısmi lobektomi örneklerinde bazen görülen oligodendrositlerin göreli artışı da IDH mutasyonundan yoksundur. IDH-mutant astrositomlarda 1p/19q kodelesyonu yoktur ve sıklıkla nükleer p53 immün boyanması ve nükleer ATRX kaybı gösterir. Aslında, nükleer ATRX kaybı, 1p/19q codeletion için ek testler olmaksızın bir IDH-mutant astrositomu teşhis etmek için yeterlidir(160). TERT promotör mutasyonları, IDH-mutant ve 1p/19q-kodlu oligodendrogliomalarda yaygındır, ancak nadir vakalarda TERT promotör mutasyonunun bulunmadığı ve bazı IDH-mutant ancak 1p/19q-intakt astrositomların TERT promotör mutasyonları taşıyabileceği bildirilmiştir(145).

2.5.2.10. Tanısal moleküler patoloji

Oligodendrogliomalar moleküler olarak IDH1 veya IDH2 mutasyonları ve 1p/19q kodlaması ile tanımlanır. Neredeyse tüm tümörler bir TERT promotör mutasyonuna sahiptir, ATRX mutasyonundan yoksundur ve korunmuş nükleer ATRX ekspresyonu gösterir. TP53 mutasyonları nadirdir(161).

Oligodendrogliomaların teşhisi, IDH1 p.R132H immünohistokimyası ve/veya IDH1 veya IDH2 geninin sekanslanması ile IDH mutasyonunun gösterilmesini ve ayrıca FISH, kromojenik in situ hibridizasyon veya moleküler genetik test ile 1p/19q kodlamasının gösterilmesini gerektirir. IDH1 p.R132H-pozitif immünohistokimyanın yokluğunda, IDH1 (kodon 132) ve IDH2'de (kodon 172) daha az yaygın olan mutasyonlar için sıralama yapılmalıdır. 1p/19q kodlaması için özel bir moleküler test yöntemi gerekli değildir, ancak 1p/19q testlerinin tüm kol kromozomal kayıplarını tespit edebilmesi önerilir. Oligodendroglioma için yalnızca her iki kromozom kolunun tam kaybı tanısaldır, çünkü bazı IDH-wild tip glioblastomalarda ve IDH-mutant astrositomlarda kısmi veya izole 1p veya 19q kaybı mevcut olabilir. IDH mutasyonu ve 1p/19q kodlaması için tam olarak analiz edilemeyen ancak oligodendrogliomanın klasik histolojik özelliklerini gösteren tümörler, oligodendroglioma NOS olarak sınıflandırılır. NOS terimi, tümörün histolojik olarak klasik bir oligodendroglioma olduğunu ve muhtemelen bir IDH-mutant ve 1p/19q kodlamalı oligodendrogliomanın benzer klinik davranış sergileyeceğini, ancak moleküler olarak analiz edilemeyeceğini veya test sonuçlarının yetersiz veya bilgilendirici olmadığını göstermektedir(38).

2.5.2.11. Prognoz

Eski araştırmalarda ve popülasyona dayalı kayıtlarda histolojik olarak teşhis edilen tümörler için hayatta kalma verileri, IDH mutasyonu ve 1p/19q kodlaması olmayan gliomaların dahil edilmesiyle karıştırılmaktadır. Eski serilerin retrospektif moleküler tabakalaşması, tümörlerin yalnızca alt gruplarının (%30-80) IDH-mutant ve 1p/19q-kodlamalı oligodendrogliomalara karşılık geldiğini doğrulamıştır(157). Genel olarak, IDH mutanı ve 1p/19q kodlamalı oligodendrogliomalar, tedaviye olumlu yanıt ve > 10 yıllık medyan sağkalım

süreleri ile ilişkilidir. Oligodendrogliomalarda genelde lokal nüks görülse de leptomeningeal yayılım da gösterebilirler. IDH-mutant astrositomdan daha uzun sürse de nüks sırasında malign progresyon oligodendrogliomalarda yaygındır(162). Daha olumlu sonuçla ilişkili klinik faktörler, tanı anında daha genç hasta yaşı, frontal lob yerleşimi, nöbetlerle başvuru, yüksek postoperatif Karnofsky skoru ve makroskopik olarak tam cerrahi çıkarılmadır(163). Görüntülemelerde kontrast artışının varlığı, oligodendrogliomalar dahil olmak üzere IDH-mutant CNS WHO derece 3 gliomalarda daha kötü sonucun göstergesidir(129). Takip MRG'sinde artan bir büyüme oranı, mikrovasküler proliferasyon ve daha yüksek mitotik sayı dahil olmak üzere anaplazinin histolojik özellikleri, nörogörüntülemelerde kontrast artışı ve daha kısa progresyonsuz sağkalım (PFS) ile ilişkilendirilmiştir(131). Hacimsel tümör değerlendirmesini kullanan çalışmalar, kapsamlı rezeksiyonların daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, geride bir miktar tümör dokusu bırakmanın, belki de oligodendrogliomaların radyoterapi ve kemoterapiye daha yüksek duyarlılığı nedeniyle, oligodendrogliomalı hastaların hayatta kalması üzerinde IDH-mutant astrositomlu hastalara göre daha az etkiye sahip olduğu görülmektedir(164). Daha kötü prognozla bağlantılı olan histolojik özellikler arasında nekroz, yüksek mitotik aktivite, artmış selülarite, nükleer atipi, hücresel pleomorfizm ve mikrovasküler proliferasyon yer almaktadır. CDKN2A homozigot delesyonu olmayan vakalarda mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekrozun varlığı prognostik öneme sahiptir(159).

Tedavi

SSS DSÖ derece 2 IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu oligodendrogliomalı hastaların optimal postoperatif tedavisi devam eden bir tartışma konusudur. Tümör rezeksiyonundan sonra, RT ve KT genellikle tümör progresyonuna kadar ertelenir, çünkü terapi ile ilişkili nörotoksisite önemli bir endişe kaynağıdır. Semptomatik ve progresif tümörleri, SSS DSÖ derece 3 tümörleri veya ameliyattan sonra büyük rezidüel tümörleri olan hastalar genellikle radyoterapi ve/veya kemoterapi ile hemen ileri basamak tedavi almaktadır(165).

2.5.3. Glioblastoma, IDH Wild-tip

Glioblastoma, IDH wild-tip, IDH wild-tip ve H3 wild-tip olan; belirtilen histolojik özelliklerden bir veya daha fazlasına sahip olan diffüz astrositik bir gliomadır. Histolojik özellikler: mikrovasküler proliferasyon, nekroz, TERT promotör mutasyonu, EGFR gen amplifikasyonu, +7/ -10 kromozom kopya sayısı değişikliği (SSS DSÖ derece 4).

2.5.3.1. Lokalizasyon

Glioblastoma, IDH-vahşi tipin merkezi, çoğunlukla subkortikal beyaz cevherde ve serebral hemisferlerin daha derin gri maddesinde olup tüm serebral lobları etkilemektedir. Çoğu durumda, tümör infiltrasyonu bitişik kortekse ve korpus kallosum yoluyla kontralateral hemisfere uzanır. Glioblastoma, IDH wild-tip, aynı zamanda beyin sapı, beyincik ve omuriliği de etkiler; ancak, orta hat yerleşimlerinde diğer yaygın gliomalar da dikkate alınmalıdır (örn. yaygın orta hat gliomu, H3 K27-değiştirilmiş)(136).

2.5.3.2. Klinik Özellikler

Semptomlar büyük ölçüde tümörün konumuna bağlıdır ve fokal nörolojik defisit (örn. hemiparezi, afazi, görme alanı kusurları) ve/veya nöbetler (hastaların %50 kadarında) olarak ortaya çıkar. Baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma gibi yüksek kafa içi basınç semptomları bir arada bulunabilir. Özellikle yaşlı hastalarda davranışsal ve nörobilişsel değişiklikler yaygındır. Nörolojik semptomlar genellikle progresiftir ancak hastaların küçük bir kısmında intrakraniyal kanamaya bağlı olarak akut başlangıç meydana gelebilir.

Görüntüleme

Glioblastomalar, genellikle daha koyu bir merkezi nekroz alanın çevresinde halkayı güçlendiren bir bileşen ve değişen miktarlarda çevreleyen ödem ile düzensiz şekilde görünmektedir. Daha az yaygın olarak (örneğin, IDH-wild tip glioblastomanın genetik tanımlarını karşılayan ancak histolojik mikrovasküler proliferasyon ve nekroz içermeyen tümörlerde), tümörler yalnızca orta düzeyde veya düzensiz şekilde kontrast artışı gösterir ya da merkezi nekroz barındırmayabilir. Bitişik loblara, korpus kallozum yoluyla karşı yarım küreye ve beyin sapına kadar uzanabilirler. Konvansiyonel ve gelişmiş MRG görüntülerinin hesaplamalı analizine dayalı olarak yeni teşhis edilen glioblastomaların gen ekspresyon profillerini tahmin etmek için radyomik yaklaşımlar geliştirilmiştir, böylece teşhis ve prognostik yetenekler artmaktadır(166).

Yayılım

Glioblastomaların bir alt kümesi (farklı çalışmalarda %0,5 ila %35 arasında değişen), "multifokal" veya "multisentrik" glioblastomalar olarak adlandırılan çoklu lezyonlarla ortaya çıkmaktadır(167). Multifokal glioblastomalar, odaklar arasında bitişik yayılma yolları gösterirken, multisentrik glioblastomalar geniş ölçüde ayrılmıştır. Dikkatli bir histolojik analizde, glioblastomaların sadece %2,4'ü gerçekten çoklu bağımsız tümörlerdir(168). Multifokalitenin kesin patogenetik mekanizmaları bilinmemektedir, ancak son çalışmalar bu tümörlerin PTEN ve TERT promotör mutasyonlarının birlikte ortaya çıkmasıyla sık sık EGFR değişikliklerine sahip olduğunu öne sürmüştür(169). Glioblastomanın infiltratif büyümesine ve beyin omurilik sıvısına tohumlanma kabiliyetine (örneğin, ventriküler yüzeyler boyunca veya damla metastazları yoluyla) rağmen, dura mater, venöz sinüsler ve kemiğe yayılması nadirdir(170). Ekstrakraniyal metastaz nadirdir, vakaların sadece %0,4-0,5'inde görülür, çoğunlukla nüks anında görülür ve en sık görülen yerler kemikler, lenf düğümleri, karaciğer ve akciğerlerdir(171).

2.5.3.3. Etiyoloji

Çoğu glioblastomun etiyolojisi bilinmemektedir(172). Glioblastomaların çok küçük bir oranı, bir ailenin birden fazla üyesinde görülür veya genetik tümör sendromlarının bir parçası olarak kalıtsaldır(173). İkincisi, Lynch sendromu, yapısal uyumsuzluk onarım eksikliği sendromu, Li-Fraumeni sendromu ve nörofibromatozis tip 1'i içerir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, artan glioma riski ile ilişkili TERT, EGFR, CCDC26, CDKN2B, PHLDB1, TP53 ve RTEL1'deki genomik varyantları tanımlamış(173); diğerleri, belirli SNP'lerin artan glioma riski ile ilişkili olduğunu ve bu SNP'lerin diğer beyin tümörleri olan hastalardakilerden farklı olduğunu göstermiştir(53). Glioblastoma insidansı artıyor gibi görünmektedir, bu da gelişiminde çevresel faktörlerin rolü olduğunu düşündürse de potansiyel nedenler olarak birçok çevresel faktör araştırılmış fakat non-iyonize radyasyon (örn. cep telefonları) ve mesleki maruziyetler dahil çoğu nedenle bağlantı sağlanamamıştır(174). Doğrulanmış tek risk faktörü baş ve boyuna iyonlaştırıcı radyasyon maruziyetidir(175).

2.5.3.4. Patogenezi

Hücre Kaynağı

Fare modelleme deneyleri, bir dizi primer SSS hücre tipinin, glioblastomanın özelliklerini özetleyen malign hücrelere dönüştürülebileceğini düşündürmektedir. Bunlar arasında oligodendrosit öncü hücreler, nöral öncü hücreler, astrositler ve nöronlar bulunur ve soy kısıtlamasıyla transformasyona duyarlılık azalır. İnsan glioblastomalarının derin genetik dizileme çalışmaları, subventriküler bölgedeki bir nöral öncünün muhtemel bir orijin hücresi olduğunu düşündürmektedir(176, 177). Bu yorum, subventriküler bölgedeki nöral prekürsör hücrelerin çakışan anatomik konumu ve doğrudan glioblastomalardan kök hücre benzeri hücrelerin tanımlanması ile desteklenmektedir(178).

İnvazyon, sekonder yapılar ve metastaz

İnfiltratif yayılım, tüm yaygın gliomaların tanımlayıcı bir özelliğidir, ancak glioblastoma, ekstrasellüler matriksin yeniden düzenlenmesi ile eşzamanlı

olarak komşu beyin yapılarını invaze etmesiyle özellikle ünlüdür. Yayılma en kolay şekilde internal kapsül, forniks, anterior komissür ve optik radyasyon dahil olmak üzere beyaz cevher yolları boyunca meydana gelir, fakat aynı zamanda kortikal ve derin gri madde yapılarını da içerebilir. Yayılma korpus kallosum boyunca uzandığında, ardından kontralateral hemisferde büyüme ile sonuç, iki taraflı, simetrik bir lezyon (kelebek gliyomu) olabilir(179).

Diğer infiltratif paternler (perinöronal satellitoz, perivasküler agregasyon ve subpial yayılım dahil) sekonder yapılara yol açar. İnfiltratif hücreler, bir glioblastomanın kontrast arttırıcı kenarının hem içinde hem de dışında bulunur ve genellikle tümör merkezinden uzaklaştıkça azalan hücre yoğunluğu gradyanı oluşturur. Bireysel sızan tümör hücreleri, hem MRG'de T2-hiperintens olan bölgelerde hem de etkilenmemiş görünen bölgelerde, tümör merkez üssünden birkaç santimetre ötede histolojik olarak tanımlanabilir. Bu infiltratör hücreler, cerrahi rezeksiyondan kurtuldukları, en yüksek dozda radyoterapi almadıkları ve sağlam kan-beyin bariyeri olan bölgeleri (kemoterapötik biyoyararlanımı azaltan) tuttukları için, ilk tedaviden sonra en olası lokal nüks kaynağıdır. Baskın glioblastoma kitlesinin terapi ile etkili bir şekilde kontrol edildiği durumlarda, beyin sapı yapılarının uzak istilası yaygın bir ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir(180).

Glioblastoma hücrelerinin istilacı özelliklerini destekleyen mekanizmalar, hücre motilitesinde, hücre-matriks ve hücre-hücre etkileşimlerinde ve hücre dışı matrisin yeniden modellenmesinde ve ayrıca mikro-çevresel etkilerde yer alan mekanizmaları içerir(181). Tümör hücreleri, göçü artıran ekstrasellüler matriks bileşenleri üretir ve istilaya izin veren proteolitik enzimler salgılar. Gliomalar ayrıca, hücre dışı boşluktaki moleküllerle etkileşimlere aracılık edip hücre iskeletinde değişikliklere ve AKT, mTOR ve MAPK yolları gibi hücre içi sinyal ağlarının aktivasyonuna yol açan çeşitli integrin reseptörlerini eksprese eder. Tümörle ilişkili makrofajlar (TAM'ler) ayrıca glioma istilasında rol oynar. Glioblastomada eksprese edilen birçok büyüme faktörü ayrıca, migrasyonu daha doğrudan teşvik eden ilgili reseptör tirozin kinazları ve aşağı-akım araçlarını aktive ederek göçü uyarır. Glioblastomanın genel kitlesel göçü, merkezi nekrozdan ve buna bağlı şiddetli hipoksiden uzakta, radyal olarak dışa doğrudur

ve göç oranları, nekrozu olmayan gliomalarinkinden önemli ölçüde daha yüksektir. Hipoksi, HIF1 ve diğer hipoksi ile indüklenabilir transkripsiyon faktörleri ve glioma kök benzeri hücreler, alarmin reseptörlerinin HIF1'e bağlı ifadesini ve hücre hareketliliği ile ilişkili ek faktörleri artırarak hipoksiye yanıt verir(182).

Proliferasyon ve apoptoz

Tümör hücresi proliferasyonu, glioblastomanın ayırt edici özelliğidir. Çoğu durumda, mitozlar kolayca görülebilir, ancak mitotik şekillerin yoğunluğunda genellikle tümör içi heterojenlik vardır. Benzer şekilde, Ki-67 proliferasyon indeksi değerleri, bir glioblastoma içinde bölgeden bölgeye büyük ölçüde değişebilir, bazen yaklaşık %5 ila %50'nin oldukça üzerinde olabilir. Diğer kanserler gibi, glioblastomalar da çoğunlukla CDKN2A ve/veya CDKN2B delesyonu, CDK4 amplifikasyonu ve RB1 inaktivasyonu gibi moleküler olaylar yoluyla RB1 tarafından düzenlenen hücre döngüsü kontrolünün üstesinden gelir(183). Glioblastoma hücreleri, apoptozu birincil olarak, TP53 mutasyonlarının etkisizleştirilmesi, homozigot CDKN2A (p14ARF) delesyonu ve/veya MDM2 veya MDM4 amplifikasyonu gibi spesifik genetik değişiklikler yoluyla baskılar. Sonuç olarak, apoptotik hücreler glioblastomalar boyunca dağılmış olarak bulunabilse de, proliferatif hücreler sayıca fazladır ve prognostik değeri yoktur(183, 184). Mikrovasküler proliferasyon, HIF1 α aracılı VEGF ekspresyonuna yol açan ve böylece yeni kan damarı büyümesini uyararak perinekrotik hipoksi dahil olmak üzere bir dizi mekanizma tarafından tetiklenmektedir(185).

Nekroz

Glioblastomada nekrozun geliştiği varsayılan birkaç mekanizma vardır. Birincisi, tümör içinde hızla büyüyen kan damarlarının, trombojenik olan zayıf biçimli lümen yüzeylerine sahip olmasıdır. Bu, doku faktörü (TF) gibi pro-pıhtılaşma moleküllerini dolaşıma salgılayan glioblastoma hücreleri tarafından

şiddetlenir. Tromboz, çevre dokuların enfarktüsüne yol açarak asidik, düşük oksijen ve düşük glikoz içeren bir mikroçevre yaratır. Yakındaki glioblastoma hücreleri, bu tür düşmanca bir mikro ortamdan uzaklaşarak, genellikle HIF1 a eksprese eden, daha az proliferatif tümör hücrelerinin çitlerini oluşturur(186).

İnflamasyon

İnflamatuvar infiltratlar glioblastomalar arasında farklılık göstermektedir. Çoğunluğu (~%80) miyeloid hücrelerdir ve lenfositler daha küçük bir oranı oluşturur. Miyeloid hücreler ağırlıklı olarak monosit türevli makrofajlar ve mikrogliadır - toplu olarak tümörle ilişkili makrofajlar (TAM'ler) olarak adlandırılır - nötrofiller daha az bulunur. CD4+ T hücreleri en çok bulunan lenfositlerdir, ardından CD8+ T hücreleri, NK hücreleri ve B hücreleri gelir(165). TAM'ler, istila, anjiyogenez ve immün baskılamayı teşvik etmek için kemokinlerin ve diğer çözünür faktörlerin salgılanması yoluyla glioma tümör hücrelerine çekilen ve onlar tarafından yeniden programlanan oldukça plastik hücrelerdir. Glioma ortamına dahil edildiğinde, TAM'ler, toll-benzeri reseptörler ve matriks metaloproteinazları içeren mekanizmalar kullanılarak glioma homeostazını ve ilerlemesini desteklemek için yeniden programlanır. Fonksiyonel olarak, glioblastomadaki TAM'lerin, CD4+, FOXP3+ T düzenleyici (Treg) hücreleri ve miyeloid türevli baskılayıcı hücrelerin toplanması dahil, ağırlıklı olarak immünosüpresif etkiler gösterdiği düşünülmektedir. Sitotoksik CD8+ T hücrelerinin genellikle, PD gibi reseptörlerin aracılık ettiği immün kontrol noktası sinyali yoluyla hipoaktif olduğu düşünülse de, hızlı sitotoksik T-hücresi infiltrasyonu, daha uzun hayatta kalma ile ilişkilendirilmiştir. Treg hücreleri, glioblastomadaki tüm tümör içi T hücrelerinin yaklaşık %10'unu oluşturur ve prognoz ile ilişkili değildir(187).

Sitogenetik

Reseptör tirozin kinaz (RTK) EGFR (HER1), IDH-wild tip glioblastomada sıklıkla değişir. Genel olarak, tümörlerin yaklaşık %60'ı EGFR amplifikasyonu, mutasyonu, yeniden düzenlemesi veya değiştirilmiş ekleme belirtisi gösterir(183).

PI3K yolu, hücre büyümesini düzenlemek için önemlidir. Sinyal verme, RTK'ler ve/veya RAS tarafından aktive edilirken PTEN tarafından inhibe edilir. IDH-wild tip glioblastomada, vakaların yaklaşık %90'ında RTK genlerinde, PI3K yolu genlerinde ve PTEN'de değişiklikler bulunur(183).

p53 yolu, DNA onarımı, hücre döngüsü durması ve apoptozun indüklenmesinde merkezidir. Bu yolun genetik düzensizliği, glioblastomaların yaklaşık %90'ında görülür. IDH-wild tip glioblastomaların %20-25'inde TP53'ün kendisi mutasyona uğrar veya delesyona uğrar(183).

CDK4 ve CDK6, RB1'in fosforilasyonunu ve böylece E2F transkripsiyon faktörlerinin salınmasını katalize eder; bunlar daha sonra hücre döngüsünün G1'den S fazına ilerlemesinde yer alan genlerin ekspresyonunu indükler. p16 (CDKN2A tarafından kodlanır), bir CDK4 inhibitörüdür. Glioblastomaların yaklaşık %80'i, CDK4/6-RB1 hücre döngüsü yolunda bir veya daha fazla genetik değişiklik gösterir. En sık görülenler, tipik olarak yakındaki CDKN2B'yi (~%60), CDK4 veya CDK6'nın amplifikasyonlarını (~%15) ve RB1'in mutasyonlarını/delesyonlarını (~%8) da içeren CDKN2A delesyonlarıdır(183).

IDH-wild tip glioblastomadaki gen füzyonları çoğunlukla RTK ailesinin üyeleriyle sınırlıdır ve tekrarlayan şekilde EGFR (%6-13); FGFR3 (~%3); MET (%1-4); veya NTRK1, NTRK2 veya NTRK3 (%1-2)'i içermektedir(183).

Epigenetik, kromatin ve promotör metilasyonu

Epigenetik değiştiriciler, histon modifikasyonlarını, DNA metilasyonunu ve kromatin yeniden modellemesini etkileyerek epigenetik düzenleyici süreçlerin bozulmasına neden olan, işlev kazancı veya kaybı genetik değişikliklerinden etkilenen gerçek onkogenler veya tümör baskılayıcılar olabilir(188). Kromatin düzenlemesinin temel bir işlevi, baskıcı yapılarda genomun aktif olmayan kısımlarını korumaktır. Kanonik baskıcı durumlar, PRC2 ve onun katalitik alt

birimi EZH2 tarafından bırakılan bir işaret olan H3 p.K28me3 (K27me3) ile işaretlenmiş heterokromatini içerir. EZH2, IDH-vahşi tip glioblastoma ve diğer çeşitli kanser türlerinde aşırı eksprese edilir ve muhtemelen anahtar tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına katkıda bulunur(189). Perisentromerik ve subtelomerik bölgelerde H3.3 biriktiren bir kromatin yeniden şekillendiriciyi kodlayan ATRX'teki mutasyonlar, 291 IDH-wild tip glioblastomanın 13'ünde (%4.5) gözlenmiştir(183). Kromatin içinde, aktif olarak kopyalanan gen gövdeleri, metiltransferaz SETD2 tarafından bırakılan bir işaret olan H3 p.K37me3 (K36me3) ile işaretlenir. SETD2'deki mutasyonlar, IDH-wild tip glioblastomaların sadece yaklaşık %2'sinde görülür(183).

MGMT geni, bir DNA onarım proteinini kodlar ve IDH-wild tip glioblastomaların yaklaşık %40-50'sinde promotör metilasyonu ile transkripsiyonel olarak susturulur. MGMT, promutajenik alkil gruplarını spesifik olarak DNA'daki guanin O6 konumundan uzaklaştırır, böylece alkile edici ajanların tedavi etkilerini köreltir. MGMT promotör metilasyonu, glioblastomaların %40-50'sinde mevcuttur ve temozolomid gibi alkile edici ajanlarla yapılan tedaviden fayda öngörülmektedir. Daha yüksek bir MGMT promotör metilasyonu sıklığı (> %75), IDH-mutant gliomaların özelliği olan glioma CpG ada metilatör fenotipine (G-CIMP) sahip tümörlerle ilişkilidir(79, 183).

2.5.3.5. Makroskopik görünüm

Glioblastomalar sunum sırasında genellikle büyüktür ve bir lobun çoğunu kaplayabilir. Genellikle tek taraflıdır, ancak korpus kallozumdan geçebilirler ve iki taraflı (bir kelebek lezyonu) olabilirler. Çoğu hemisferik glioblastom açıkça parankimaldır ve beyaz cevherde merkezlenir. Nadiren yüzeyseldirler ve leptomeninksler ve dura ile temas ederler, bazen bir metastaz veya menenjiyomu taklit ederler. Kortikal infiltrasyon, beyaz cevherde nekrotik bir bölgenin üzerinde uzanan koyu ten rengi bir korteks oluşturabilir. Glioblastomlar zayıf bir şekilde tasvir edilebilmiştir; kesim yüzeyinin rengi değişkendir, periferik grimsi ila pembe kitleler ve merkezi sarımsı nekroz alanları vardır. Bazı bölgelerde nekrotik doku,

makroskopik olarak tespit edilebilen bir tümör ara bölgesi olmadan bitişik beyin yapılarını sınırlayabilir. Santral nekroz, toplam tümörün %80'ini kaplayabilir. Glioblastomalar sıklıkla yeni ve uzak kanamanın kırmızı ve kahverengi odaklarıyla beneklenir. Kapsamlı kanamalar meydana gelebilir ve bazen tümörün ilk belirtisi olarak inme benzeri semptomlara neden olabilir(8).

2.5.3.6. Histopatoloji

Glioblastoma, IDH-wild tip, tipik olarak, nükleer atipi ve sıklıkla belirgin pleomorfizm gösteren astrositik, genellikle az farklılaşmış tümör hücrelerinden oluşan diffüz olarak infiltre olan, oldukça hücresel bir gliomadır. Mitotik aktivite çoğu durumda kolayca tanımlanabilir ve genellikle canlıdır. Perinekrotik palizatlı veya perinekrotik palizatsız mikrovasküler proliferasyon ve nekroz karakteristik tanısal özelliklerdir. Bir IDH- ve H3-wild tip diffüz gliomada, bu özelliklerden en az biri (yani mikrovasküler proliferasyon veya nekroz) glioblastoma tanısı için yeterlidir.

Eski "glioblastoma multiforme" teriminden de anlaşılacağı gibi, bu tümörün histopatolojisi oldukça değişkendir ve bu da bazen stereotaktik iğne biyopsisi ile elde edilen örneklerde histopatolojik tanıyı zorlaştırmaktadır(190). Bazı lezyonlar, çok sayıda çok çekirdekli dev hücre ile yüksek derecede hücresel ve nükleer polimorfizm gösterir; diğerleri belirgin şekilde hücrelidir ancak nispeten monomorfiktir. Neoplazmaların astrositik yapısı, bazı tümörlerde kolayca tanımlanabilir (en azından odaksal olarak), ancak kötü diferansiye lezyonlarda tanınması zor olabilmektedir. Bir glioblastoma içindeki histolojik özelliklerin dağılımı değişkendir, ancak büyük nekrotik alanlar genellikle tümör merkezini işgal ederken, canlı tümör hücreleri tümör çevresinde bulunma eğilimindedir. Yüksek selülariteye ve anormal damarlara sahip çevresel bölge, radyolojik olarak görülen kontrast arttırıcı halkaya karşılık gelir ve bu nedenle biyopsi için uygun bir hedeftir. Mikrovasküler proliferasyon lezyon boyunca görülür, ancak genellikle nekrotik odakların etrafında ve periferik infiltrasyon bölgesinde belirgindir.

Çok az insan neoplazmı, glioblastoma kadar morfolojik olarak heterojendir. Az diferansiye, fuziform, yuvarlak veya pleomorfik hücreler hakimiyeti görülse de daha iyi diferansiye neoplastik astrositler, en azından fokal olarak sıklıkla fark edilebilmektedir. Hâlâ tanınabilir astrositik farklılaşmaya sahip alanlar ile oldukça anaplastik (küçük, yuvarlak, ilkel görünen) hücreler arasındaki geçiş, sürekli veya ani olabilmektedir. Hücresel pleomorfizm, küçük, farklılaşmamış, iğsi, lipidize, granüler, epiteloid ve/veya dev hücrelerin oluşumunu içerir. Bazı tümörlerde, örneğin bir iğsi hücreli sarkomu andıran geniş demetler ve fasiküller oluşturan bipolar, fuziform hücrelerin olduğu alanlarda bu modeller baskın olabilir(190).

Gemistositler ve gemistositik astrositik neoplazmalar

Gemistositler, IDH-mutant astrositomda olduğu kadar IDH-wild tip glioblastomda da bulunabilmektedir; "gemistositik astrositom" terimi, büyük oranda gemistositik astrositlerle (tümör hücrelerinin > %20'si) karakterize edilen tipik bir IDH-mutant astrositoma tanımlamaktadır.

Dev hücreler ve dev hücreli glioblastoma

Büyük, çok çekirdekli tümör hücreleri glioblastomada bulunabilir ve artan boyut ve pleomorfizm spektrumunda ortaya çıkabilir. Çok çekirdekli dev hücreler, tüm glioblastomalarda bulunmaz ve daha agresif bir klinik seyir ile ilişkili değildir. Bir glioblastomanın dev hücreli glioblastoma olarak tanımlanması - glioblastomanın uzun süredir devam eden ve yerleşmiş bir histopatolojik alt tipi - tuhaf, çok çekirdekli dev hücrelerin baskın bir histopatolojik bileşen olduğu tümörler için özel olarak ayrılmalıdır. Yapısal uyumsuzluk onarım eksikliğinden kaynaklanan glioblastomalar sıklıkla şiddetli nükleer atipi ve çok çekirdeklilik göstermektedir. Dev hücreli glioblastomalar nadirdir ve tüm glioblastomaların <%1'ini oluşturur. Sıklıkla temporal ve parietal loblarda subkortikal yerleşimlidirler ve görüntüleme ve intraoperatif olarak bir metastazı taklit edebilen sınırları nedeniyle ayırt edici olabilirler. Dev hücreli glioblastomalar

sıklıkla retikülin bakımından zengindir, sağlamdır ve iyi sınırlıdır ve bir metastaz veya hatta (duraya yapışık olduklarında) bir meningioma ile karıştırılabilir. Histolojik olarak küçük, genellikle fuziform hücrelerden oluşan bir arka planda çok sayıda çok çekirdekli dev hücrelerle karakterize edilirler. Nadiren perivasküler lenfosit kaflanması gözlenir. Palizatlı nekroz veya büyük iskemik nekrotik bölgeler mevcut olabilirken, mikrovasküler proliferasyon yaygın değildir. Dev hücre fenotipi tipik olarak, genellikle üst üste bindirilmiş TP53 mutasyonları ve/veya uyumsuzluk onarım kusurları ile bir genomik istikrarsızlık durumunu yansıtır. Dev hücreli glioblastomların çoğu IDH- ve H3-wild tip olmasına rağmen, IDH-mutant gliomalar ve H3-mutant gliomalar dev hücre özellikleri gösterebilir. Dev hücreli glioblastomanın prognozu kötüdür, ancak klinik sonuç sıradan glioblastomanınkinden biraz daha iyi olabilmektedir(190, 191).

Mezenkimal metaplazi ve gliosarkom

Glioblastomadaki metaplastik değişiklikler mezenkimal veya epitelyal olabilmektedir. Mezenkimal metaplazi, çeşitli soylar boyunca farklılaşmaya karşılık gelebilir; en yaygın olanı, fibroblast benzeri farklılaşmaya benzeyen iğsi hücrelerdir. Kemik, kondroid, adipositik veya miyojenik farklılaşmaya benzeyen modeller nadirdir. Sarkomatoz metaplaziye en sık IDH-wild tip glioblastoma ortamında rastlanır, ancak metaplazi diğer SSS tümörlerinde de nadiren görülebilir. Glioblastomanın uzun süredir devam eden ve yerleşmiş bir histopatolojik alt tipi olan gliosarkom tanımı, glial ve mezenkimal farklılaşma sergileyen birbirini izleyen alanlara sahip bifazik bir patern ile karakterize, belirgin mezenkimal farklılaşma gösteren tümörler için ayrılmalıdır.

Gliosarkomlar nadirdir ve glioblastomaların yaklaşık %2'sini oluşturur. Genellikle temporal, frontal, parietal ve oksipital lobları (azalan sıklık sırasına göre) içeren supratentoryal olarak ortaya çıkar. Posterior fossa, lateral ventriküller ve omurilik nadir yerleşim yerleridir ve bazı tümörler multifokaldir. Yüksek bağ dokusu içeriği nedeniyle, gliosarkom, bir metastaz veya (duraya bağlandığında) bir menenjiyom ile karıştırılabilen sağlam, iyi sınırlı bir kitlenin kaba görünümüne

sahiptir. Histolojik olarak, mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz gibi yüksek dereceli malign özellikler gösteren, gliomatöz ve sarkomatoz dokuların bir karışımı ile karakterize edilir. Gliosarkomlar, IDH-wild tip glioblastom'da görülen ve ona benzer ancak aynı olmayan bir genetik profile sahiptir: PTEN mutasyonları, CDKN2A delesyonları ve TP53 mutasyonları, ancak seyrek EGFR amplifikasyonu. Gliosarkomlu hastaların prognozu kötüdür, genel sağ kalım histolojik olarak klasik IDH-wild tip glioblastomalı hastalarinkine benzerdir(165, 192).

Epitelyal metaplazi

Glioblastomada epitelyal metaplazi nadirdir ve skuamöz veya adenomatöz farklılaşma alanlarını içerebilir. Tümör hücreleri, keratin incili epitel sarmalları ve CK5/6 gibi skuamöz hücre ile ilişkili belirteçlerin immünohistokimyasal ekspresyonu dahil olmak üzere skuamöz epitel hücrelerinin özelliklerini gösterebilir(193).

Epiteloid glioblastom

Epiteloid glioblastoma, bol miktarda sitoplazmaya, büyük veziküler çekirdeklere ve belirgin makronükleollere sahip, bazen metastatik karsinomu veya melanomayı taklit eden, büyük epiteloid ila rabdoid hücreler arasında çoğunlukla keskin bir şekilde sınırlandırılmış, gevşek bir şekilde kohezyonlu bir agregasyon ile tanımlanan histolojik bir glioblastoma alt tipidir. Epiteloid glioblastomalar, fokal kohezyon kaybı, yetersiz araya giren nöropil, farklı bir hücre zarı, bol miktarda eozinofilik sitoplazma ve eksantrik veya merkezi olarak yerleştirilmiş çekirdekler gösteren nispeten tekdüze bir epiteloid hücre popülasyonu tarafından yönetilir. Çoğu tümörde en azından fokal rabdoid sitoloji görülür. Rosenthal lifleri ve eozinofilik granüler cisimler nadirdir. Nekroz sıklıkla mevcuttur, ancak genellikle palisadin yerine zonaldır. Bazı raporlar, mikrovasküler proliferasyonun göreceli olarak az olduğunu belirtmiş, ancak diğerleri vasküler paternlerde klasik glioblastomdan önemli bir fark bulamamıştır(194).

Oligodendrosit benzeri hücreler

Nadiren glioblastomalar, bazen kümes teli benzeri kılcal ağ ve mikrokalsifikasyonlar içeren oligodendrogliomayı taklit eden yuvarlak çekirdekli oligodendrosit benzeri şeffaf hücreler içerir. Oligodendroglioma benzeri odaklar, fokal veya yaygın olabilir, ancak oligodendrogliyal özelliklerin tanımlanması için bireysel eşikler büyük ölçüde değişir. Özellikle, FGFR3::TACC3 füzyon-pozitif glioblastomlar sıklıkla bu modeli göstermektedir(195).

Küçük hücreler ve küçük hücreli glioblastom

Bazı IDH-wild tip glioblastomalar, oldukça monomorfik, küçük, yuvarlak ila hafif uzun, hiperkromatik çekirdekler ve minimal fark edilebilir sitoplazma, az nükleer atipi ve (sıklıkla) canlı mitotik aktiviteye sahip hücrelerin baskınlığına sahiptir. İnfiltrasyon bölgesinde, küçük boyutları ve yumuşak sitolojileri göz önüne alındığında, tümör hücrelerinin tanımlanması zor olabilir. GFAP immünoreaktivitesi, hassas süreçleri değişken bir şekilde vurgular ve Ki-67 proliferasyon indeksi tipik olarak yüksektir. Nükleer düzenlilikleri, berrak haleleri, mikrokalsifikasyonları ve kümes teli benzeri mikro damar yapıları nedeniyle, bu tümörler anaplastik oligodendrogliomalara benzeyebilir. Ancak oligodendrogliomalardan farklı olarak, küçük hücreli glioblastomalar tekdüze bir şekilde IDH-wild tiptir ve sıklıkla EGFR amplifikasyonu (vakaların ~%70'inde) ve kromozom 10 kayıpları (>%95'te) gösterir ve 1p/19q kodelesyonu gibi IDH mutasyonları da yoktur(196).

Primitif nöral hücreler ve primitif nöral komponente sahip glioblastom

Nadiren glioblastomalar, değişken nöronal farklılaşmaya sahip olgunlaşmamış hücreleri gösteren bir veya daha fazla katı görünümlü primitif nodüllerle ortaya çıkabilmektedir. Primitif odaklar genellikle bitişik gliomadan keskin bir şekilde ayrılmıştır ve yüksek çekirdek/sitoplazma oranları ve mitotik-

karyorektik indeks değerleri ile belirgin şekilde artmış hücresellik sergilemektedir. Daha değişken özellikler arasında Homer Wright rozetleri, hücre sarması, medulloblastoma veya diğer SSS embriyonal neoplazmalarına benzer anaplastik sitoloji yer almaktadır. Ek özellikler arasında, sinaptofizin gibi nöronal belirteçler için immünoreaktivite, GFAP ekspresyonunda azalma veya kayıp ve bitişik glioma alanlarındakiyle karşılaştırıldığında belirgin şekilde yüksek bir Ki-67 proliferasyon indeksi yer almaktadır. Hayatta kalma süresi ve genetik arka plan, genel olarak glioblastomaninkine benzer(197).

Granüler hücreler ve granüler hücreli astrositom/glioblastoma

Granüler, PAS-pozitif sitoplazmaya sahip büyük hücreler, IDH-wild tip glioblastomalar içinde dağılmış olabilir. Nadir durumlarda, vücudun diğer bölgelerindeki granüler hücreli tümörlere hakim olurlar ve benzer bir görünüm oluşturlar. Granüler hücreler ve neoplastik astrositler arasındaki geçiş formları bazı durumlarda tanımlanabilir, ancak diğerlerinde herhangi bir geleneksel astrositom bileşenini tanımlamak zordur. Daha büyük ve daha kaba taneli olmasına rağmen, tümör hücreleri makrofajlara benzeyebilir. Özellikle perivasküler kronik enflamasyon bağlamında tümör hücreleri, demiyelinizan hastalık gibi makrofaj açısından zengin bir lezyon olarak yanlış yorumlanabilir. Lizozomal içerikleri göz önüne alındığında, granül tümör hücreleri bazen CD68 gibi makrofaj belirteçleri için immünoreaktiftir, ancak CD163 gibi soya özgü belirteçler için değildir. Bazı hücreler, GFAP için periferik immünopozitifliğe sahip olabilir veya hücreler tamamen GFAP negatif olabilir. Granüler hücre değişimi yoğun olduğunda, tümörler "granüler hücreli astrositom" veya "granüler hücreli glioblastoma" olarak adlandırılır. Bu lezyonlar belirgin bir histolojik görünüme sahiptir ve tipik olarak agresif glioblastoma benzeri klinik davranış ile karakterize edilir(197).

Lipidize hücreler ve ağır lipidize glioblastoma

Köpüklü sitoplazmaya sahip hücreler, glioblastomada ara sıra gözlemlenen başka bir özelliktir. Baskın oldukları nadir lezyonlar, ağır lipidize (köpüklü) tümör hücrelerine sahip malign gliomalar olarak belirlenmiştir. Lipidize hücreler büyük ölçüde büyüyebilir ve yan yana dizilmiş tamamen lipidize adiposit benzeri hücrelerin lobülleri adipoz dokusunu simüle edebilir. Bu tür lezyonların ayırıcı tanısında pleomorfik ksantoastrositom da düşünülmelidir(198).

2.5.3.7. Tanısal Moleküler Patoloji

IDH-wild tip glioblastomalar, IDH1 kodon 132 ve IDH2 kodon 172'de mutasyon içermeyip H3 p.K28 (K27) veya H3 p.G35 (G34) mutasyonları taşımazlar. IDH1 p.R132H için immünoaktivitenin olmaması, orta hat yapılarında yer almayan histolojik olarak klasik bir glioblastoması olan ve önceden düşük dereceli glioma öyküsü olmayan, tanı sırasında ≥ 55 yaşındaki bir hastada IDH-wild tip glioblastomu teşhis etmek için yeterlidir (ileri sekanslama olmaksızın). Bu pratik yaklaşım kanonik olmayan bir IDH mutasyonu olasılığı ≥ 55 yaşındaki hastalardan alınan glioblastomalarda $<1\%$ olduğundan mümkündür. 55 yaşın altındaki hastalarda veya düşük dereceli glioma öyküsü olan ve/veya tümörleri nükleer ATRX ekspresyonunda immünohistokimyasal kayıp gösteren hastalarda, negatif IDH1 p.R132H immünoboyamanın ardından daha az yaygın olan IDH1 veya IDH2 mutasyonları için DNA sekanslaması yapılmalıdır. Sekanslama ile hiçbir IDH mutasyonu tespit edilmediğinde, bu tür tümörler glioblastoma, IDH-wild tip olarak sınıflandırılır(7, 199).

IDH-wild tip glioblastomalardaki sık ve teşhis açısından ilgili moleküler değişiklikler, TERT promotör mutasyonlarını, EGFR gen amplifikasyonunu ve +7/-10 genotipini içermektedir(200). Bir IDH- ve H3-wild tip diffüz gliomada bu sapmalardan en az birinin varlığı, mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz olmasa bile IDH-wild tip glioblastom tanısına olanak sağlamaktadır(41).

Ek olarak, IDH-wild tip glioblastomanın DNA metilasyon profilinin belirgin kalibre edilmiş bir skorla gösterilmesi tanı için yeterlidir. DNA metilasyon profilleri, yetişkin hastalarda en yaygın olan RTK1, RTK2/klasik ve

mezenkimal alt grupları en yaygınları olmak üzere; moleküler alt grupları daha fazla katmanlandırılabilir(112, 201).

BRAF p.V600E mutasyonu, IDH-wild tip glioblastomada nadirdir, ancak epitelooid histolojiye sahip glioblastomaların %50 kadarında saptanabilir(202).

TP53 mutasyonları, tüm IDH-wild tip glioblastomaların yaklaşık dörtte birinde saptanabilir, ancak daha az sıklıkla EGFR amplifikasyonu ve TERT promotör mutasyonları taşıyan dev hücreli glioblastomaların >%80'inde bulunur. EGFR amplifikasyonu, küçük hücreli glioblastomalarda sık görülürken, MYC veya MYCN amplifikasyonu, primitif nöronal bileşenlere bağlanmıştır. Bununla birlikte, bu değişikliklerin hiçbiri, ilgili morfolojik alt tipler veya modeller için spesifik veya yeterli değildir. Gliosarkomlar nadiren EGFR amplifikasyonu gösterir, ancak bunun dışında ayırt edici genetik değişikliklerden yoksundur. Glioblastoma hastalarının alt gruplarında moleküler olarak hedeflenen tedaviler için yeni prediktif biyobelirteçler değerlendirme aşamasındadır; bunlar arasında yüksek tümör mutasyon yükü, BRAF p.V600E mutasyonu, NTRK veya FGFR gen ailesi füzyonları ve MET amplifikasyonu veya füzyonları yer almaktadır(165, 203).

MGMT promotör metilasyon durumu, IDH-wild tip glioblastomalarda kemoterapiye yanıt ve temozolomid ile tedavi edilen hastaların sağkalımı hakkında klinik olarak ilgili bilgiler sağladığından yaygın olarak belirlenmektedir. Yaşlı hastalarda, MGMT promotörü metilasyon durumu, kemoterapi veya radyoterapi kararlarına rehberlik edebilmektedir(204).

2.5.3.8. Tanısal Kriterler

Glioblastoma, IDH-wild tip için tanısal karakterler Tablo 2.8'de gösterilmektedir.

Tablo 2.8. Glioblastoma, IDH-wild tip için tanı kriterleri(8)

Esas:
Bir IDH-wild tip, H3-wild tip, diffüz astrositik glioma

Ve (Aşağıdakilerden biri veya birkaçı)

- Mikrovasküler proliferasyon
- Nekroz
- TERT promotör mutasyonu
- EGFR gen amplifikasyonu
- +7/-10 kromozom kopya sayısı değişiklikleri

Arzu edilen:

IDH-wild tip, Glioblastomanın DNA metilasyon profili,

2.5.3.9. Prognoz

Çoğu glioblastoma hastası, kemoradyoterapi tedavisinden sonraki 15-18 ay içinde hayatını kaybetmektedir. 2012-2016 yılları arasında ABD'de 5 yıllık sağ kalım oranı %6,8, hasta seçimi biraz daha uygun olan klinik çalışmalarda ise %10 olarak bildirilmiştir. Daha genç yaş (<50 yaş), yüksek performans durumu ve tam tümör rezeksiyonu, MGMT promotör metilasyonu gibi daha uzun sağkalım ile ilişkilidir. IDH-wild tip glioblastomlu hastalar, benzer histolojik özelliklere sahip SSS DSÖ derece 4 IDH-mutant astrositomlu hastalardan daha kısa hayatta kalma sürelerine sahiptir(205, 206).

Glioblastomalı bazı kişiler, maksimum güvenli cerrahi, radyasyon, alkile edici kemoterapi ve bevacizumab (onaylandığında) ve ayrıca deneysel ve immünolojik müdahaleler dahil olmak üzere mevcut tedavilerden fayda görmektedir. Bununla birlikte, muhtemelen hastalığın biyolojik heterojenliğini yansıtan tedavi yanıtında da belirgin bir heterojenlik vardır. Örneğin, daha kapsamlı cerrahi, tümörün belirgin bir alandaki konumu ve genellikle diffüz infiltratif büyüme modeli ile sınırlandırılabilir(207).

Klinik deneyler, glioblastomalı genç hastaların (<50 yaş) daha uzun sağkalım sürelerine sahip olduğunu ve yaş etkisinin tüm yaş gruplarında lineer bir şekilde devam ettiğini göstermiştir(205).

Histolojik özellikler, IDH-wild tip glioblastomada önemli prognostik bilgi sağlamaz, fakat nekroz daha kısa sağkalım ile ilişkilendirilmiştir(208).

MGMT promotör metilasyonu, glioblastomada daha uzun genel sağkalım için bağımsız bir prognostik belirteç ve alkilleyici ve metilleyici kemoterapiye yanıt için güçlü bir öngörücü belirteçtir. Glioblastomalı uzun süreli hayatta kalan hastaların %90'ından fazlasında MGMT promotör metilasyonu bulunurken, glioblastomalı genel hasta popülasyonunun yalnızca yaklaşık %30'unda bulunur. MGMT promotör metilasyonu, temozolomid ile tedavi edilen yaşlı hastalarda daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile de ilişkilidir(204, 209).

TERT promotör mutasyonu, IDH-vahşi tip glioblastomada daha agresif davranış ile ilişkilendirilmiştir. EGFR amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu, glioblastomalarda, özellikle yüksek oranda amplifiye edilmiş tümörlerde kötü prognostik faktörler olarak öne sürülmüştür(210).

Glioblastomalı hastalar için moleküler hedefli tedaviler test edilmiş, ancak henüz büyük başarılar elde edilememiştir. BRAF p.V600E mutasyonlarına sahip hastalar BRAF inhibitörlerine yanıt verebilir ve NTRK inhibitörlerine yanıt veren NTRK füzyon kaynaklı yüksek dereceli gliomalı hastaların ön raporları mevcuttur. EGFR veya EGFRvIII'ü hedeflemeye yönelik daha önceki girişimler etkili olmasa da tecrübeler edinilmiştir. Örneğin, EGFRvIII, nüks sırasında tedaviden bağımsız olarak glioblastomaların önemli bir oranında kaybolabilmektedir, bu nedenle amaçlanan tedavi sırasında hedef olarak değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır(211).

2.6. Tedavi

İleri dereceli gliomaların tedavisi son 10 yılda gelişmiştir, ancak tedavinin temel dayanağı maksimal cerrahi rezeksiyon ve bunu takiben RT ve kemoterapidir. Derece III gliomalar için optimal tedavi tartışmalıdır. Tekrarlayan yüksek dereceli gliomalarda hiçbir tedavi seçeneği sağkalım avantajı göstermemiştir(212). İleri derece gliomalar için standart tedavi, eşzamanlı temozolomid ve ardından adjuvan temozolomid ile birlikte uygulanan radyoterapiyi içermektedir.

2.6.1. Cerrahi

Güvenli maksimal cerrahi rezeksiyon, yüksek dereceli gliomaların tedavisinde ilk adımdır. Cerrahi rezeksiyon tanının patolojik olarak doğrulanmasını sağlar ayrıca tümör dokusu da genomik testlere ve moleküler karakterizasyona kaynak olabilir. Ek olarak, tümörlerin rezeksiyonu, tümörlerin uyguladığı kitle etkisini azaltabilir ve nörolojik belirti ve semptomların iyileşmesine katkıda bulunabilir. İnfiltratif yapıları nedeniyle, gliomalar genellikle tamamen rezektabl değildir. Yüksek dereceli gliomaların, özellikle glioblastomaların, genişleyen bileşeninin gross-total rezeksiyonu genellikle tavsiye edilir. Retrospektif çalışmalar, rezeksiyonun kapsamının prognozla ilişkili olduğunu ve daha geniş rezeksiyonun önemli bir sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir(213).

2.6.2. Radyoterapi ve Kemoterapi

Fraksiyone fokal RT, yüksek dereceli gliomalar için en önemli ve etkili tedavidir. İleri dereceli gliomalar tipik olarak toplam 54 Gy ile 60 Gy dozla tedavi edilir. Glioblastoma için standart tedavi, yaklaşık 6 haftalık bir süre boyunca 30 ile 33 fraksiyon halinde verilen toplam 60 Gy'ye kadar fraksiyone RT içermektedir. RT tipik olarak, infiltre olan tümörü tedavi etmek için 2 cm ile 3 cm'lik bir marjla gross tümör hacmine iletilir. RT temozolomid eklenmesinin, tek başına radyoterapiyle karşılaştırıldığında, glioblastomada sağkalımı iyileştirdiği randomize bir faz 3 çalışmasında gösterilmiştir (risk oranı 0.63; %95 güven aralığı, 0.52<0.75; PG.001).

Bu çalışmada, temozolomid 6 haftalık fraksiyone RT sırasında oral olarak 75 mg/m²/gün dozunda uygulanmış, ardından 28 günlük siklusların 1.günden 5.güne doğru 150 mg/m²/g'den 200 mg/m²/g'e şeklinde verildiği 6 siklus adjuvan temozolomid uygulanmıştır. RT ve temozolomid alan hastalarda medyan genel sağkalım 14.6 ay, tek başına RT alanlarda 12.1 ay olarak saptanmıştır. yıllık genel sağkalım oranı sadece RT grubuna karşı RT artı temozolomid grubunda

%10.9'a karşılık %27.2 i olarak saptanmıştır(214). Ayrıca, MGMT ile metillenmiş tümörleri olan hastaların, metillenmemiş olanlara kıyasla önemli ölçüde daha iyi progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma sahip olduğu da doğrulanmıştır. Kombine kemoterapi ve RT ile tedavi edilen MGMT metillenmiş grup için medyan progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla 10.3 ve 23.4 ay olarak saptanırken; aynı rejimde MGMT ile metillenmemiş grupta progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla 5.3 ve 12.6 ay olarak saptanmıştır. Ayrıca, temozolomidin faydalarının, %10'luk 5 yıllık genel sağkalım oranıyla 5 yıllık takip boyunca sürdüğü gösterilmiştir(204, 205). 60 yaşından büyük glioblastomalı hastalarda yapılan randomize bir çalışmada 15 fraksiyonda verilen daha kısa süreli 40 Gy RT, 30 fraksiyonda standart 60 Gy RT ile karşılaştırılmış ve hayatta kalmada hiçbir fark görülmemiştir(215).

65 yaşından büyük anaplastik astrositom ve glioblastoma tanılı hastalarda, standart RT(60 Gy)'ye karşı yoğun dozlu temozolomid(1'den 7'ye günlerde 100 mg/m², 1 hafta uygulama, 1 hafta ara verme)'in karşılaştırılmasına ilişkin büyük bir randomize faz 3 çalışmasında, genel sağkalımda istatistiksel bir fark görülmeyip yoğun dozlu temozolomidin RT'ye göre aşağı kalır düzeyde olmadığı saptanmıştır(216).

Başka bir çalışma, 60 yaşından büyük hastalarda standart RT (60 Gy), hipofraksiyone RT (34 Gy) ve temozolomid tedavilerini yalnızca RT ve yalnızca Temozolamid alanlar şeklinde 2'ye gruplandırarak değerlendirmiştir. Bu çalışmada, standart RT'ye kıyasla tek başına temozolomid alan hastalarda medyan genel sağkalımın önemli ölçüde daha uzun olduğu saptanmıştır. Hipofraksiyone RT ile karşılaştırıldığında, medyan genel sağkalımın benzer olduğu görülmüştür. Her iki çalışmada da, MGMT metilasyon durumu, temozolomide yanıtı öngörmüş ve metillenmemiş durumdaki hastaların tek başına RT alabileceği ve metillenmiş durumdaki hastaların tek başına temozolomid ile tedavi edilebileceği şeklinde sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin (ASCO) 2016 yıllık toplantısında sunulan randomize bir faz 3 çalışmasından elde edilen daha yeni veriler, hipofraksiyone RT'ye eşlik eden adjuvan temozolomid eklenmesinin, tek başına hipofraksiyone RT'ye kıyasla önemli ölçüde daha uzun bir medyan genel sağkalıma yol açtığını göstermektedir.

Derece III gliomalarda kemoterapinin, özellikle temozolomidin rolü halen araştırılmaktadır. Yeni teşhis edilmiş 1p/19q kodelesyonlu anaplastik oligodendrogliomalarındaki iki büyük randomize faz 3 çalışmasının uzun vadeli sonuçları, tek başına RT alanlara kıyasla prokarbazin, CCNU (lomustin) ve vinkristin (PCV) ile RT ve kemoterapi alan hastalarda medyan genel sağkalımın iki katına çıktığını göstermiştir. Spesifik olarak, kombine kemoterapi ve RT ile tedavi edilen kodelesyonlu tümörleri olan hastalarda bir çalışmada medyan genel sağkalım 14,7 yıl olmuş ve diğer çalışmada medyan genel sağkalım 12 yıla ulaşamamıştır(217). Kodelesyonu olmayan anaplastik gliomalar için PCV'nin yararı gösterilmemiştir ve temozolomidin rolü henüz randomize bir ortamda gösterilmemiştir. Eşzamanlı temozolomid, adjuvan temozolomid veya her ikisinin de bu tümörlerde faydalı olup olmadığı açık değildir(212).

2.6.3. Anti-anjiyojenik Tedavi

Glioblastomalar, yüksek düzeyde proanjiyojenik faktörlerle, özellikle VEGF'yi çekici bir hedef haline getiren vasküler endotelial büyüme faktörüyle (VEGF) ilişkili oldukça anjiyojenik tümörlerdir. Klinik deneylerde monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz inhibitörleri kullanılarak VEGF'yi bloke etmek için çeşitli stratejiler araştırılmıştır; en çok çalışılan, hümanize bir anti-VEGF monoklonal antikor olan Bevacizumab'tır. 2009 yılında bevacizumab, rekürren glioblastomada dramatik radyografik yanıtlar gösteren iki faz 2 denemenin sonuçlarına dayanarak ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından hızlandırılmış onay almıştır. Her iki çalışmadan alınan yanıtlar, geçmiş kontrollerle karşılaştırılmıştır. Daha sonra, yeni teşhis edilmiş glioblastomada radyoterapi ve temozolomid ile kombinasyon halinde bevacizumabın iki randomize, plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında, bevacizumab ile tedavi edilen hastalarda daha uzun progresyonsuz sağ kalım görülmesine rağmen, genel sağkalımda herhangi bir fayda sağladığı gösterilememiştir(218-220).

2.6.4. Nüks Sonrası Tedavi

GBM tedavisi için ilk basamakta standart tedavi, tümörün mümkün olduğunca çoğunu çıkarmak için cerrahi, ardından RT (30 fraksiyonda 60 Gy) ve KT(eşzamanlı ve adjuvan temozolomid)'dir. Bu ilk basamak tedavinin tamamlanması yaklaşık dokuz ay sürer(221).

İlk basamak tedaviden sonra, İngiltere Ulusal Sağlık Ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) tarafından yayınlanan yönergeler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile rutin takibin ilk iki yıl 3 ila 6 ay, beş yıla kadar 6 ila 12 ay ve daha sonra yılda bir aralıklarla yapılmasını önermektedir(222). GBM progresyonu veya nüksü, bu düzenli aralıklarla yapılan görüntülemelerle veya hastada yeni semptomların gelişmesi üzerine tespit edilebilmektedir(223).

Rekküren yüksek dereceli gliomalar için aktif tedavi seçenekleri arasında yeniden cerrahi rezeksiyon, yeniden RT ve temozolomid, PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin) veya diğer tek ajan nitrozüreler gibi alkile edici ajanlarla kemoterapi seçeneği yer almaktadır(222). Kemoterapi, nüks hastalığı tedavi etmek için en yaygın yaklaşımdır(224). İlk kez nüks olmuş ve daha önce kemoterapi almamış bir popülasyonda, tek ajan temozolomid ve PCV'nin sağkalım üzerinde benzer bir etkiye sahip olduğu ve medyan genel sağkalımın yaklaşık yedi ay olduğu saptanmıştır(225).

Rekküren yüksek dereceli gliomalarda yeniden RT seçeneği, genellikle küçük tümör hacimleri için tek bir yüksek fraksiyon dozu (stereotaktik radyoterapi) olarak veya daha büyük tümör hacimleri için gerekli dozun kemoterapi ile birlikte veya kemoterapi olmaksızın birkaç fraksiyona bölüldüğü; hipofraksiyone RT şeklinde verilmektedir (eş zamanlı ve/veya adjuvan olarak).

Nüksün infiltratif yayılım özelliğine bağlı olarak, nüks hastalığı olan kişilerin dörtte biri kadarında; nüks anında ikinci bir cerrahi rezeksiyon mümkün olabilmektedir(226).

Rekürren yüksek dereceli gliomalarda tedavi seçenekleri arasında klinik çalışmalarda değerlendirilmiş veya değerlendirilmekte olan birkaç yeni tedavi mevcuttur. Ancak çok azı uygulamaya konulmuştur. Bunlar arasında anti-

anjyogenik tedavi, lokal ilaç dağıtımı, hedeflenmiş moleküler terapi, aşılar ve elektrik alan terapisi yer almaktadır.

GBM nüksetmesine ve kötü prognozuna sebep olan nedenlerden biri de, mikrovasküler proliferasyon, VEGF'nin yüksek ekspresyonu, ve GBM'in yüksek anjyogenik doğasıdır. Bevasizumab, VEGF'ye yönelik bir insan rekombinant monoklonal antikoru ve bir dizi kanserde tedavi etkinliğine sahip olduğu gösterilen bir tümör anjiyogenez aracıdır. Rekürren GBM için bevasizumab ve irinotekanın ilk Faz II çalışmasında, hastaların 20/35'inde (%57) kısmi bir radyografik yanıt olmuştur (bu tedavinin primer sonlanım noktasıdır) ve 6 aydaki PFS %46 olarak saptanmıştır. Beyin Çalışması olarak adlandırılan ikinci Faz II çalışması, bevasizumab'ın rekürren GBM tedavisinde tek başına veya irinotekanla birlikte etkisini değerlendirmiştir. Tek başına bevasizumab ve bevasizumab artı irinotekan gruplarında 6 aylık PFS oranları sırasıyla %42,6 ve %50,3; objektif yanıt oranları %28,2 ve %37,8; ve medyan OS süreleri 9,2 ve 8,7 ay olarak saptanmıştır(218). Bevasizumab Faz II çalışma sonuçlarına göre glioblastomada kullanım için 2009 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nden hızlandırılmış onay almıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal ve Metod

Bu çalışmada Ocak 2010 ve Aralık 2022 tarihleri arasında Derece 3 ve Derece 4 Glioma patolojik tanısı olup Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran 18 yaş ve üzerindeki 350 hastanın hastalık ve tedavi bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Hasta özellikleri olarak tanı yaşı, cinsiyeti, ECOG performans skoru, tümörün histolojik subtipi, tümör lokalizasyonu, tümörün boyutu, uygulanan tedaviler, uygulanan cerrahi rezeksiyonun tipi, nükste kemoterapi alımı ve kür sayıları, radyoterapi alma durumu, relaps cerrahi olma durumu, komorbidite bilgileri, hasta dosyasından ve patoloji raporlarından elde edilerek kayıt altına alındı. prognostik faktörlerin sağkalımla ilişkisi retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan yeterli veri elde edilemeyen/ölüm tarihine ulaşamayan 26 hasta çalışmadan çıkarılarak 324 hastanın verileri incelendi.

Hastaların laboratuvar sonuçları değerlendirilirken tedavi başlangıcındaki ve tedavinin 3. ayındaki hemogram değerleri incelendi.

Progresyonsuz sağkalım 1 (PFS 1) : Tanı anından (operasyon tarihinden) nüks veya progresyon görülmesine veya herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süre olarak belirlendi.

Progresyonsuz sağkalım 2 (PFS2) : İlk progresyondan 2. progresyona veya herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süre olarak belirlendi.

Genel sağkalım (GSK) : Tanı anından son takibe veya herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen zaman olarak belirlendi.

Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı (Tarih: 08.02.2023; Karar No: KAEK-109).

3.2. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımlı kategorik değişkenlerin analizinde McNemar testi, bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki kare testi, Yates düzeltmesi, Fisher's exact test kullanılmıştır. Bağımlı iki grup analizinde, normal dağılım gösterilmediği için veriler Wilcoxon testi ile incelenmiştir. Hastalarda sağ kalımı etkileyen bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için Cox regresyon çözümlemesi yapılmış ve tek değişkenli analizlerde $p < 0,1$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Yaşam olasılıkları Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edilmiş ve değişken düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından fark olup olmadığını görmek için log-rank testi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya katılan hastalardan tanı anında en genç olan hasta 21, en yaşlı olan hasta ise 82 yaşındadır. Tanı yaşının ortalaması 54 ± 13 yıl olarak belirlenmiştir. Çalışmadaki hastaların %59,6'sı erkek, %40,4'ü kadındır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tanı yaşı ve cinsiyet

Değişkenler (n=324)	Ort±SS	Medyan(IQR)	Min-Max
Tanı Yaşı (yıl)	54±13	55(46-64)	21-82
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Kadın	131	40,4	
Erkek	193	59,6	

Histolojik Subtip sınıflaması WHO 2016 ve WHO 2021 Revize kriterlerine göre yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.2'de gösterilmiştir. WHO 2016 temel alındığında hastaların %85,8'i "GBM" histolojik subtipinde yer almaktadır. WHO 2021 Revize kriterlerine göre ise hastaların %82,1'i "Glioblastoma, IDH Wild Type" kategorisindedir.

Tablo 4.2. Histolojik Subtip

Değişkenler (n=324)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Histolojik Subtip WHO 2016		
Anaplastik Astrositom	23	7,1
Anaplastik Oligoastrositom	3	,9
Anaplastik Oligodendriogliom	20	6,2
GBM	278	85,8
Histolojik Subtip WHO 2021 Revize		
Astrositom, IDH Mutant	38	11,7
Oligodendrogliom, IDH Mutant ve 1p/19q delesyonlu	20	6,2
Glioblastoma, IDH Wild Type	266	82,1

Grade değişkeninde de WHO 2021 Revize kriterlerine göre ayrı bir gruplandırma yapılmıştır. Önceki kriterlerde hastaların %85,8'i Grade 4 iken, WHO 2021 Revize'ye göre 4. Grade olan hastaların oranı %90,1 olmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grade

Değişkenler (n=324)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Grade		
3	46	14,2
4	278	85,8
Grade WHO 2021 Revize		
3	32	9,9
4	292	90,1

Tablo 4.4'te görüldüğü gibi, mutasyonlar IDH-1 Mutasyonu, P53 ve 1p/19q Delesyonu başlıklarında incelenmiştir. IDH-1 Mutasyonuna göre mutant olan hastaların oranı %26,8 iken, P53'te mutant olan hastaların oranı %83,7'dir. Mutant olma durumu 1p/19q Delesyonu başlığında %57,9 oranına ulaşmıştır.

Tablo 4.4. Mutasyonlar

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
IDH-1 Mutasyonu	168		
Mutant		45	26,8
Mutant değil		123	73,2
P53	196		
Mutant		164	83,7
Mutant değil		32	16,3
1p/19q Delesyonu	38		
Mutant		22	57,9
Mutant değil		16	42,1

En az 1, en yüksek 100 değerlerini alan Ki 67% değişkeninin ortalaması 23 ± 19 ve ortanca değeri 20(10-30) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Ki 67%

Değişkenler (n=224)	Ort±SS	Medyan(IQR)	Min-Max
Ki 67%	23±19	20(10-30)	1-100

Hastaların başvuru şikayetlerine ilişkin dağılımlar Tablo 4.6’da yer almaktadır. En yoğun görülen başvuru şikayeti %30,9’luk oranı ile baş ağrısı olmuştur. Hastaların nerdeyse 4’te 1’inde görülen hemiparezi en sık görülen ikinci başvuru şikayeti olmuştur. %17,9’luk oranı ile Nöbet ve %15,4’lük oranı ile Afazi bu şikayetleri takip etmektedir. Tabloda yer alan diğer şikayetlerin görülme sıklığı %10’un altında kalmıştır.

Tablo 4.6. Başvuru şikayetleri

Değişkenler (n=324)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Baş Ağrısı		
Yok	224	69,1
Var	100	30,9
Hemiparezi		
Yok	246	75,9
Var	78	24,1
Nöbet		
Yok	266	82,1
Var	58	17,9
Afazi		
Yok	274	84,6
Var	50	15,4
Unutkanlık		
Yok	293	90,4
Var	31	9,6
Bilinç Değişikliği		
Yok	304	93,8
Var	20	6,2
Kusma		
Yok	305	94,1
Var	19	5,9
Baş Dönmesi		
Yok	306	94,4
Var	18	5,6
Senkop		
Yok	306	94,4

Var	18	5,6
Görme Bozukluğu		
Yok	307	94,8
Var	17	5,2
Denge Bozukluğu		
Yok	308	95,1
Var	16	4,9
Santral Fasiyal Paralizi		
Yok	316	97,5
Var	8	2,5
İntraserebral Kanama		
Yok	320	98,8
Var	4	1,2

Tablo 4.7’de görülen ECOG skorları dağılımı, ECOG skoru 1 olan hastaların (%63,4) en yoğun hasta grubu olduğunu göstermektedir. ECOG skoru 2 olan hastalar %17,9 ve ECOG skoru 0 olan hastalar %14,3 oranlarına ulaşmıştır. ECOG skoru 3 olan hastalar tüm hastaların %3,9’unu oluştururken, yalnızca 1 hastanın ECOG skoru 4 olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.7. ECOG Skoru

Değişkenler (n=279)	Sayı (n)	Yüzde (%)
ECOG Skoru		
0	40	14,3
1	177	63,4
2	50	17,9
3	11	3,9
4	1	0,4

Tümör lokalizasyonu, tümör çapı ve multisentrisite başlıklarında incelenen tümör özelliklerine ilişkin dağılımlar Tablo 4.8’dedir. En yoğun görülen tümör lokalizasyonları %29,3 ile Frontal ve %22,2 ile Temporal olmuştur. Frontoparietal (%13) ve Parietal (%12) sık görülen diğer tümör konumlarıdır. Tabloda yer alan diğer tümör lokalizasyonları %6,2 ve altında değerler almıştır. Hastaların büyük

bölümünün (%69,3) tümör çapı 5'ten küçük olarak hesaplanmıştır. Multisentrite varlığı ise %16,7'dir.

Tablo 4.8. Tümör özellikleri

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tümör Lokalizasyonu	324		
Frontal		95	29,3
Temporal		72	22,2
Parietal		39	12,0
Oksipital		9	2,8
Frontoparietal		42	13,0
Parietotemporal		19	5,9
Temporooksipital		9	2,8
Parietooksipital		20	6,2
Frontotemporal		15	4,6
Serebellum		4	1,2
Tümör Çapı	306		
5'ten küçük		212	69,3
5'ten büyük		94	30,7
Multisentrisite	324		
Yok		270	83,3
Var		54	16,7

Cerrahi Rezeksiyonun sınıflamasında Gross Total %83,1'lik oranı ile ilk sırada yer almıştır. Biyopsi %9,9 ile Subtotal ise %7 ile Gross Total değişkenini takip etmektedir (Tablo 4.9). 10 hastanın cerrahi türü ile ilgili net bilgi elde edilememiştir.

Tablo 4.9. Cerrahi Rezeksiyonun Sınıflaması

Değişkenler (n=314)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cerrahi Rezeksiyonun Sınıflaması		
Biyopsi	31	9,9
Subtotal	22	7,0
Gross Total	261	83,1

Başlangıç tedavisi olarak hastaların çok büyük bir kısmında (%90,7) RT ve KT'yi birlikte tercih edilmiştir. Sadece RT tercihi oranı %4,6 ve sadece KT tercihi oranı %0,3'tür. Herhangi bir başlangıç tedavisi tercihi yapılmayan hastaların oranı ise %4,3'tür (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Başlangıç Tedavi Tercihi

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Başlangıç Tedavi Tercihi	323		
Yok		14	4,3
RT		15	4,6
KT		1	0,3
RT+KT		293	90,7

Hastaların %75,3'ünde Adj Tmz Siklus Sayısı 6 ve üzerinde bir değer almıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Adj Tmz Siklus Sayısı

Değişkenler (n=251)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Adj Tmz Siklus Sayısı		
6'dan küçük	62	24,7
6 ve daha büyük	189	75,3

RT öyküsü olan hastaların oranı %99,4'tür. Hastaların %8'inde Re-radiation, %24,4'ünde Relaps Cerrahi görülmüştür. Relaps cerrahi görülen hastalarda Relaps Cerrahi sayısı 1 olanların oranı %70,9'dur. Relaps Cerrahi sayısı 2 olan hastaların oranı %25,3 iken, yalnızca 2 hastanın cerrahi sayısı 3 ve yalnızca 1 hastanın cerrahi sayısı 4'tür (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. RT, Relaps ve Re-Radiation

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
RT Öyküsü	324		
Yok		2	0,6
Var		322	99,4
Relaps Cerrahi	324		
Yok		245	75,6

Var	79	24,4
Relaps Cerrahi Sayısı	79	
1	56	70,9
2	20	25,3
3	2	2,5
4	1	1,3
Re-Radiation	324	
Yok	298	92,0
Var	26	8,0

Nüks'te KT alımı ve alınan KT türü sayısı Nüks başlığında incelenmiş ve dağılımlar Tablo 4.13'te sunulmuştur. Buna göre, Nüks'te KT alan hastaların oranı %93,2'dir. Nüks'te KT alan hastaların %80,6'sında KT türü sayısı 1'dir. KT türü sayısı 2 olan hastaların oranı %17,3 iken, yalnızca 4 hastada KT türü sayısı 3 olarak görülmüştür.

Tablo 4.13. Nüks

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Nüks'te KT Alımı	205		
Yok		14	6,8
Var		191	93,2
Nüks'te KT Türü Sayısı	191		
1		154	80,6
2		33	17,3
3		4	2,1

Tedaviler Nüks Tedavisi, 2. Progresyon Tedavisi, 3. Progresyon Tedavisi, 4. Progresyon Tedavisi ve 5. Progresyon Tedavisi başlıklarında Tablo 4.14'te gösterilmektedir. Bevasizumab ve İrinotekan'ın birlikte verildiği kemoterapi türü nüks veya progresyon görülen hastalarda en sık tercih edilen tedavi şeklidir. Hastaların %57,6'sı bu tedaviyi ilk nüksünde alırken, %32,1'i 2. progresyonda ve %28,6'sı 3. progresyonda almıştır. 4. Progresyon tedavisinde Bevasizumab ve İrinotekan'ın birlikte verilmesi ve Re-Cerrahi %40'lık tercih oranlarına ulaşmıştır. 5. Progresyon tedavisi gören 1 hastada ise Re-Cerrahi tercih edilmiştir.

Tablo 4.14. Tedaviler

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Nüks Tedavisi	205		
Bevasizumab		6	2,9
Bevasizumab+İrinotekan		118	57,6
Cyber-Knife		3	1,5
Cyber-Knife+Temozolamid		1	0,5
Ek 3 Kür Temozolamid		1	0,5
İrinotekan		1	0,5
Re-Cerrahi		26	12,7
Re-Cerrahi + Temozolamid		1	0,5
Re-Cerrahi(2 kez)+Cyber-Knife+Temozolamid		1	0,5
Re-Cerrahi+Bevasizumab+İrinotekan		11	5,4
Re-Cerrahi+RT+Temozolamid		12	5,9
Re-Cerrahi+Temozolamid		14	6,8
Re-Cerrahi+Temozolamid 10 küre tamamlanması		1	0,5
RT		4	2,0
RT+Bevasizumab+İrinotekan		2	1,0
Temozolamid		3	1,5
2. Progresyon Tedavisi	78		
Bevasizumab+İrinotekan		25	32,1
Cyber-Knife		1	1,3
Karboplatin		5	6,4
Lomustin+Vinkristin+Prokarbazin		1	1,3
Nimotuzumab		2	2,6
Re-Cerrahi		13	16,7
Re-Cerrahi+Bevasizumab+İrinotekan		2	2,6
Re-Cerrahi+Cyber-Knife		1	1,3
Re-Cerrahi+Gamma-Knife+RT+Temozolamid		1	1,3
Re-Cerrahi+Regorafenib		1	1,3
Re-Cerrahi+RT		2	2,6
Re-Cerrahi+RT+Temozolamid		6	7,7
Re-Cerrahi+Temozolamid		5	6,4
Re-RT+Cyber-Knife		1	1,3
Regorafenib		4	5,1
RT		1	1,3
Tedavi Red		1	1,3
Temozolamid		1	1,3

Yok	5	6,4
3. Progresyon Tedavisi	21	
Bevasizumab	1	4,8
Bevasizumab+İrinotekan	6	28,6
Karboplatin	3	14,3
Nimotuzumab	2	9,5
Re-Cerrahi	4	19,0
Re-Cerrahi +Bevasizumab+İrinotekan	1	4,8
Re-Cerrahi+RT+Temozolamid	1	4,8
Re-Cerrahi+Temozolamid	2	9,5
SBRT	1	4,8
4. Progresyon Tedavisi	5	
Bevasizumab+İrinotekan	2	40,0
Re-Cerrahi	2	40,0
Temozolamid	1	20,0
5. Progresyon Tedavisi	1	
Re-Cerrahi	1	100

Hastaların %63,3'ünde progresyon görülmüştür. Exitus olma oranı ise %78,1'dir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Progresyon durumu ve Sağ Kalım

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Progresyon Durumu	324		
Yok		119	36,7
Var		205	63,3
Sağ Kalım	311		
Exitus		243	78,1
Sağ		68	21,9

Komorbidite varlığı ve çeşitlerine ilişkin dağılımların yer aldığı Tablo 4.16'ya bakıldığında, hastaların neredeyse yarısında (%48,8) herhangi bir komorbidite görülmemiştir. Komorbidite sayısı 1 olan hastaların sayısı %33,6'dır. 2 komorbiditeye sahip olan hastaların oranı %13,6 iken, hastaların %4'ünde komorbidite sayısı 3 olarak belirlenmiştir. En sık görülen komorbidite %29,6'lık oranı ile HT olmuştur. DM görülme sıklığı %26,5 iken KAH hastaların %11,4'ünde ve Sekonder Malignite hastaların %4,3'ünde görülmüştür.

Tablo 4.16. Komorbidite

Değişkenler (n=324)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Komorbidite Sayısı		
0	158	48,8
1	109	33,6
2	44	13,6
3	13	4,0
HT		
Yok	228	70,4
Var	96	29,6
DM		
Yok	238	73,5
Var	86	26,5
KAH		
Yok	287	88,6
Var	37	11,4
Sekonder Malignite		
Yok	310	95,7
Var	14	4,3

Nörolojik Sekel görülen hastaların oranı %48,3'tür. En sık görülen nörolojik sekeller %20,1 ile Hemiparezi ve %13 ile Hemipleji olmuştur. Tablo 4.17'de yer alan diğer nörolojik sekellerin görülme sıklıkları %6,8 ile %0,6 arasında değişen oranlar almıştır.

Tablo 4.17. Nörolojik Bulgular

Değişkenler	n	Sayı (n)	Yüzde (%)
Nörolojik Sekel	323		
Yok		167	51,7
Var		156	48,3
Hemiparezi	324		
Yok		259	79,9
Var		65	20,1
Hemipleji	324		
Yok		282	87,0
Var		42	13,0
Afazi	324		
Yok		302	93,2

Var	22	6,8
Bilinç Değişikliği	324	
Yok	304	93,8
Var	20	6,2
Paraparezi	324	
Yok	311	96,0
Var	13	4,0
Parapleji	324	
Yok	312	96,3
Var	12	3,7
Görme Bozukluğu	324	
Yok	321	99,1
Var	3	0,9
Tetrapleji	324	
Yok	322	99,4
Var	2	0,6

İntrakranial kitle nedeniyle opere edilmiş ve tedavisi devam etmekte olan hastalarda en sık karşılaşılan problem %58.3 ile konvülziyondur. İntrakraniyal Hemoraji hastaların %5,7'sinde görülmüştür. Hastaların %20,7'sinde tromboembolik komplikasyonlar görülmüştür. Bu komplikasyonların Bevasizumab'a bağlı olabileceği gibi, primer hastalığa bağlı veya immobiliteye bağlı da gözlenebileceği düşünülmüştür. Tromboembolik komplikasyon geçiren hastalar kendi içerisinde değerlendirildiğinde; hastaların %43,3'ünde DVT ve %40,3'ünde PTE görülmüştür. Bu hastalarda DVT ve PTE'nin birlikte görülme oranı ise %16,4 olarak saptanmıştır. Bevasizumaba bağlı diğer komplikasyonlardan HT için retrospektif kayıtlarda yeterli veriye ulaşılamamıştır. Hastaların %64,5'inde rastlanmayan Proteinüri'nin eser miktarda görüldüğü hasta oranı %12,8'dir. Proteinüri'nin +1 ve +2 olarak hesaplandığı hastaların oranı sırasıyla %14,5 ve %7 iken yalnızca 2 hastada Proteinüri'nin +3 olduğu anlaşılmıştır.

Laboratuvar değerleri tedavi başlangıcında ve 3.ayda ölçülmüş ve sonuçlar Tablo 4.18'daki gibi elde edilmiştir. 3. ay ölçümlerinde yükseldiği görülen Nötrofil ve N/L oranı haricindeki diğer tüm değerler 3. ayda daha düşük değerler almıştır.

Tablo 4.18. Laboratuvar Değerleri

Değişkenler	n	Ort±SS	Medyan(IQR)	Min-Max
Tedavi başlangıç				
Hb	322	13,0372±1,7327	13(12-14,2)	8,2-17,4
Lökosit	322	1,8389±0,9064	1,885(1-2,28)	0-4,84
Trombosit	322	279±99	268(209-331)	61-780
Nötrofil	322	5,0333±7,6651	2,9051(1,95-5,5982)	0,558-111,2667
Lenfosit	322	1,8389±0,9064	1,885(1-2,28)	0-4,84
N/L Oranı	322	5,0333±7,6651	2,9051(1,95-5,5982)	0,558-111,2667
Monosit	322	0,5884±0,3824	0,6(0,33-0,97)	0-2
3.Ay				
Hb	298	12,934±1,8034	13(11,9-14,1)	7,7-18,6
Lökosit	298	1,4103±1,2926	1,225(0,82-1,85)	0-18,49
Trombosit	299	209±94	203(147-265)	13-725
Nötrofil	298	5,75±8,0839	3,3182(2,0048-5,8167)	0,2197-68,3182
Lenfosit	298	1,4103±1,2926	1,225(0,82-1,85)	0-18,49
N/L Oranı	297	5,75±8,0839	3,3182(2,0048-5,8167)	0,2197-68,3182
Monosit	298	0,5±0,29	0,45(0,31-0,61)	0,01-2,48

Hastaların tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 3. ay N/L skorlarının anlamlı bir fark gösterip göstermediğini test etmek amacıyla yapılan analiz sonuçları Tablo 4.19 ile gösterilmiştir. N/L skorları ortanca değerleri tedavi öncesinde 2,91(1,95-5,6) iken tedaviden sonraki 3. ayda 3,32(2-5,82) olarak hesaplanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($z=-0,811$, $p=0,417$). Tedavi sonrasında 147 hastanın N/L skoru azalırken, 148 hastanın N/L skoru artmıştır. N/L skoru değişmeyen hasta ise olmamıştır.



Tablo 4.19. N/L Oranının değışimi

Değişkenler (n=43)	Med(IQR)	Sıralar	n	Sıra Ortalaması	Ortalamlar Toplamı	z	p
3. ay N/L Oranı - N/L Oranı	3,32(2-5,82)- 2,91(1,95-5,6)	Negatif sıralar	147	140,41	20641,00	- 0,811	0,417 ^w
		Pozitif sıralar	148	155,53	23019,00		
		Eşit	0				
		Toplam	295				

^wWilcoxon test

Tablo 4.20’de önceki ve 2021 yılındaki revizyon sonrası kriterlere göre belirlenen grade değişkenleri çerçevesinde sağ kalım durumunun farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan analizlerin sonuçları yer almaktadır. Exitus olan hastaların %92,2’si önceki kriterlere göre Grade 4 olan hastalardan oluşmaktadır. Sağ kalan hastaların ise %64,7’si Grade 4’tür. Bu dağılım istatistiki açıdan anlamlı bir farklılığı ifade etmektedir. 2021 yılındaki revizyon sonrası kriterlere göre bakıldığında ise, yine aynı şekilde, Exitus olan hastaların Grade 4 olma durumu (%95,9), sağ kalan hastaların Grade 4 olma durumuna (%70,6) göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Her iki sınıflandırma için, Grade 3 olan hastaların sağ kalma durumları, exitus olma durumlarına göre daha yüksek değerler almıştır.

Tablo 4.20. Gradelere göre sağ kalım

Değişkenler (n=324)	Sağ kalım		p*
	Ex (n=243)	Sağ (n=68)	
Grade			<0,001
3	19(7,8) ^a	24(35,3) ^b	
4	224(92,2) ^a	44(64,7) ^b	
Grade WHO 2021 Revize			<0,001
3	10(4,1) ^a	20(29,4) ^b	
4	233(95,9) ^a	48(70,6) ^b	

*Pearson ki kare test, Yates düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi, n(%). Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Önceki kriterlere göre hastaların %85,8’i Grade 4 grubunda yer almışken, 2021’deki revizyon sonrası kriterlere göre bu oran %90,1’e ulaşmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001, Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Eski/Yeni Gradelerin dağılımı

Grade WHO 2021 Revize	Grade		Toplam	p*
	3	4		
3	32	0	32(%9,9)	<0,001
4	14	278	292(%90,1)	
Toplam	46(%14,2)	278(%85,8)	324(%100)	

*McNemar test.

Bu bölümde hastaların PFS analiz sonuçları ve survival grafikleri sunulmuştur. Hastaların N/L oranını belirlemek amacıyla tedavi öncesi N/L değeri üzerinden bir cut-off noktası kullanılmıştır. Tüm bunlar ROC analizi ile yapılmıştır. Hastalar 3,81 olarak hesaplanan

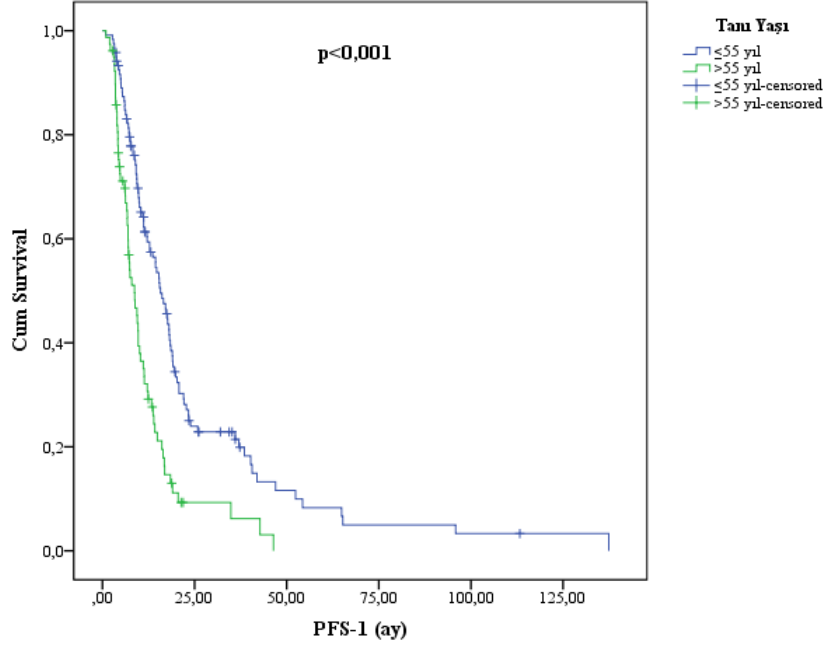
cut-off noktasına göre iki gruba ayrılmıştır. Tablo 4.22, hastaların özelliklerine göre PFS-1 analizlerini göstermektedir. Progresyonsuz sağkalım süresi ortalama 19,850 ay olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte, tanı yaşı 55 ve daha düşük olanlarda sağ kalım süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$, Log-rank test).

Grafik 4.1 anlamlı farklılıkların saptandığı tanı yaşı değişkeninin PFS-1 sürelerini göstermektedir. Tanı yaşı 55 yıl ve daha az olan hastaların PFS-1 sürelerinin ortalaması 24,331 ay iken tanı yaşı 55'in üzerinde olan hastalarınki 11,741 aydır.

Tablo 4.22. PFS-1 analizleri

	Ortalama PFS (ay)	SS	%95 CI Min	%95 CI Max	p
	19,850	2,022	15,886	23,814	-
Tanı Yaşı (yıl)					<0,001
≤55 yıl	24,331	3,037	18,379	30,283	
>55 yıl	11,741	1,330	9,133	14,348	
Cinsiyet					0,724
Kadın	21,659	3,765	14,280	29,038	
Erkek	18,601	2,132	14,422	22,779	
Başvuru şikayeti-Nöbet					0,212
Yok	18,181	1,893	14,469	21,892	
Var	25,748	5,798	14,384	37,112	
Komorbidite					0,491
Yok	18,487	1,810	14,941	22,034	
Var	20,481	3,207	14,196	26,767	
Nörolojik Sekel					0,726
Yok	18,230	2,281	13,760	22,701	
Var	21,155	3,123	15,033	27,277	
N/L Oranı					0,272
<3,81	20,670	2,362	16,041	25,299	
≥3,81	17,491	3,005	11,600	23,382	

Grafik 4.1. Tanı yaşına göre PFS-1



PFS-1'i etkileyen prognostik faktörleri belirlemek amacı ile yapılan tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları Tablo 4.23'te sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda, tanı yaşı değişkeninde anlamlı sonuç elde edilmiştir. Tanı yaşı 55'in üzerinde olan hastaların PFS-1 değeri, tanı yaşı 55 ve 55'in altında olanlara göre 2,17 kat daha kötüdür (HR:2,176; %95 GA: 1,569-3,018; $p<0,001$).

Tek değişkenli analizdeki tüm değişkenler çok değişkenli analize sokulmuştur. Bu durumda, tanı yaşındaki anlamlılık devam etmiş, ancak diğer değişkenlerden anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Çok değişkenli analiz sonucunda da, tanı yaşı 55'in üzerinde olması 2,26 kat daha kötü bir duruma neden olmaktadır (HR:2,266; %95 GA: 1,573-3,265; $p<0,001$).

Tablo 4.23. PFS-1 analizleri – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları

Değişkenler	Univariate HR (%95 GA)	p	Multivariate HR (%95 GA)	p
Tanı yaşı (yıl)		<0,001		<0,001
≤55 yıl	1		1	
>55 yıl	2,176(1,569-3,018)		2,266(1,573-3,265)	
Cinsiyet		0,725		0,634

Kadın	1	1
Erkek	1,059(0,771-1,452)	1,082(0,782-1,496)
Başvuru şikayeti - Nöbet	0,214	0,892
Yok	1	1
Var	0,776(0,520-1,157)	1,029(0,676-1,567)
Komorbidite	0,492	0,556
Yok	1	1
Var	1,116(0,816-1,528)	0,903(0,644-1,267)
Nörolojik Sekel	0,727	0,587
Yok	1	1
Var	0,946(0,691-1,293)	1,093(0,793-1,505)
N/L Oranı	0,273	0,125
<3,81	1	1
≥3,81	1,197(0,867-1,653)	1,295(0,931-1,803)

Progresyon sonrası sağkalımın 17,586 ay olarak hesaplandığı PFS-2’de Relaps Cerrahi, Re-radiation, Nükste KT alımı ve Bevasizumab değişkenleri çerçevesinde hastaların sağ kalım sürelerinde herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$, Log-rank test). Örneğin, Nükste KT alan hastaların ortalama PFS-2 süresi 17,500 ay iken, KT almayanların PFS-2 süresinin ortalaması 12,765 ay olarak hesaplanmıştır. İki süre arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur ($p=0,058$).

Tablo 4.24. PFS-2 analizleri

	Ortalama PFS (ay)	SS	%95 CI Min	%95 CI Max	p
Progresyon sonrası sağkalım	17,586	2,198	13,278	21,894	
Relaps Cerrahi					0,340
Yok	15,789	2,503	10,883	20,694	
Var	19,547	3,815	12,070	27,024	
Re-Radiation					0,420
Yok	17,600	2,533	12,636	22,565	
Var	19,362	5,128	9,311	29,412	
Nükste KT alımı					0,058
Yok	12,765	7,765	0,000	27,984	
Var	17,500	2,196	13,197	21,804	
Bevasizumab					0,646
Yok	16,546	2,920	10,823	22,269	
Var	17,156	2,654	11,955	22,358	

Tablo 4.25'te PFS-2'yi etkileyen prognostik faktörleri belirlemek amacı ile yapılan tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda Relaps cerrahi, Re-radiation, Nükste KT alımı ve Bevasizumab değişkenlerinin PFS-2 üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tek değişkenli analizlerde anlamlı sonuç vermeyen bu değişkenler çok değişkenli analize alınmış ve bu kez Nükste KT alımı değişkeninde anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır. Nükste KT alan hastaların exitus olma durumu, KT almayanlara 0,478 katıdır (HR:0,478; %95 GA: 0,238-0,960; $p=0,038$). Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkmayan diğer değişkenler, çok değişkenli analizde de anlamlı sonuç vermemiştir.

Tablo 4.25. PFS-2 analizleri – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları

Değişkenler	Univariate HR (%95 GA)	p	Multivariate HR (%95 GA)	p
Relaps Cerrahi		0,341		0,316
Yok	1		1	
Var	0,856(0,621-1,179)		0,802(0,521-1,235)	
Re-Radiation		0,421		0,808
Yok	1		1	
Var	0,836(0,540-1,294)		0,943(0,589-1,510)	
Nükste KT alımı		0,062		0,038
Yok	1		1	
Var	0,555(0,299-1,029)		0,478(0,238-0,960)	
Bevasizumab		0,646		0,895
Yok	1		1	
Var	1,081(0,775-1,507)		1,032(0,642-1,659)	

Genel sağ kalımın 36,923 ay olarak hesaplandığı OS analizleri sonuçlarına bakıldığında, tanı yaşı, başvuruda nöbet şikayeti, relaps cerrahi, re-radiation, nükste KT alımı, Bevasizumab ve N/L oranı değişkenlerinde anlamlı sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir. Tanı yaşı 55 ve altında olanların ortalama OS değeri (52,472 ay), tanı yaşı 55'in üzerinde olanların OS değeri ortalamasına (18,174 ay) göre anlamlı biçimde yüksektir ($p<0,001$, Grafik 4.2). Başvuruda nöbet şikayeti olması OS değerini anlamlı şekilde yükseltmektedir ($p=0,012$). Başvuruda nöbet şikayeti olanların ortalama OS değeri 50,340 ay iken, bu değer şikayeti olmayan hastalarda 33,580 ay olarak hesaplanmıştır (Grafik 4.3). Relaps cerrahi olması

durumunda hesaplanan ortalama OS süresi (49,737 ay), cerrahinin olmadığı durumdaki ortalamaya (32,569 ay) daha yüksektir (p=0,001, Grafik 4.4). Benzer şekilde, re-radiation varlığı (p=0,016) ve nükste KT alımı (p=0,011) durumları OS süresinin ortalamasını anlamlı şekilde yükseltmektedir (Grafik 4.5 ve Grafik 4.6). Bevasizumab almayan hastaların ortalama OS süresi 54,009 aydır. Bu değer, Bevasizumab alan hastaların ortalama OS süresine (30,013 ay) göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Grafik 4.7). Anlamlı sonucun görüldüğü son değişken olan N/L oranı değişkeninde, 3,81'in altında değere sahip olan hastaların ortalama OS değerinin 45,454 ay olduğu görülmektedir. Buna karşın, N/L oranı en az 3,81 olan hastaların ortalama OS değeri 23,744 ay olarak hesaplanmıştır (Grafik 4.8).

Tabloda yer alan diğer değişkenlerde ise anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır (p>0,05)

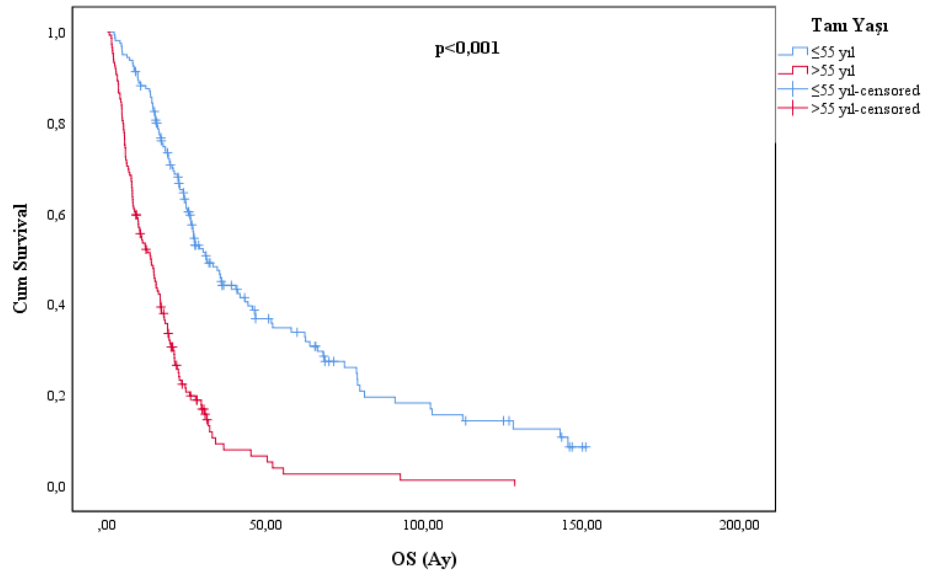
Tablo 4.26. OS analizleri

	Ortalama OS (ay)	SS	%95 CI Min	%95 CI Max	p
Genel sağkalım	36,923	2,645	31,739	42,107	
Tanı Yaşı (yıl)					<0,001
≤55 yıl	52,472	4,214	44,212	60,733	
>55 yıl	18,174	1,926	14,400	21,948	
Cinsiyet					0,949
Kadın	37,708	4,371	29,141	46,276	
Erkek	36,054	3,235	29,714	42,395	
Başvuru şikayeti - Nöbet					0,012
Yok	33,580	2,700	28,289	38,871	
Var	50,340	7,263	36,104	64,576	
Relaps Cerrahi					0,001
Yok	32,569	3,139	26,417	38,721	
Var	49,737	5,133	39,676	59,798	
Re-Radiation					0,016
Yok	34,996	2,835	29,439	40,552	
Var	58,238	8,441	41,693	74,782	
Nükste KT alımı					0,011
Yok	26,115	10,417	5,698	46,531	
Var	39,499	2,936	33,744	45,253	
Bevasizumab					<0,001
Yok	54,009	5,520	43,190	64,828	
Var	30,013	3,046	24,043	35,984	
Komorbidite					0,075
Yok	40,892	4,047	32,960	48,823	
Var	33,062	3,417	26,365	39,760	
Nörolojik Sekel					0,372

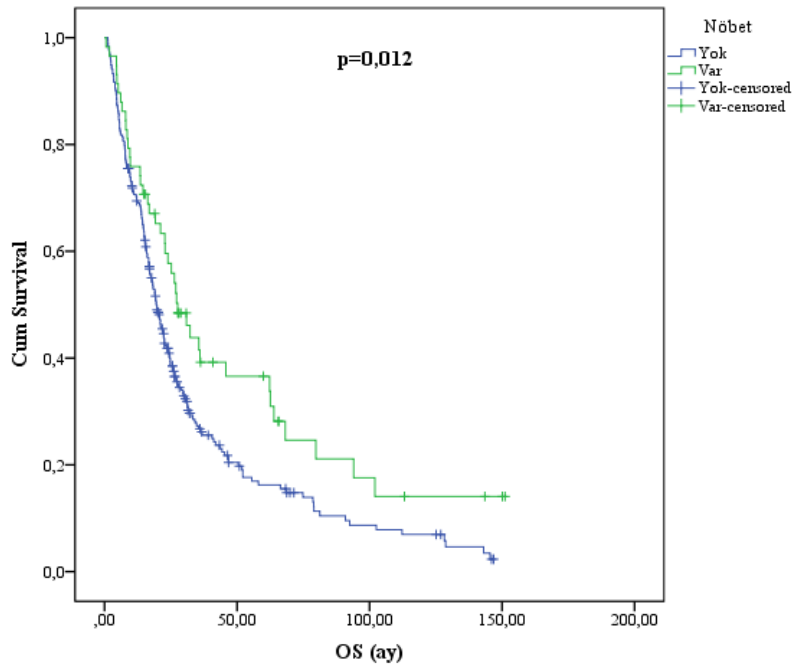
Yok	37,579	3,922	29,891	45,266	
Var	35,818	3,604	28,754	42,882	
N/L Oranı					<0,001
<3,81	45,454	3,877	37,856	53,052	
≥3,81	23,744	2,993	17,879	29,610	



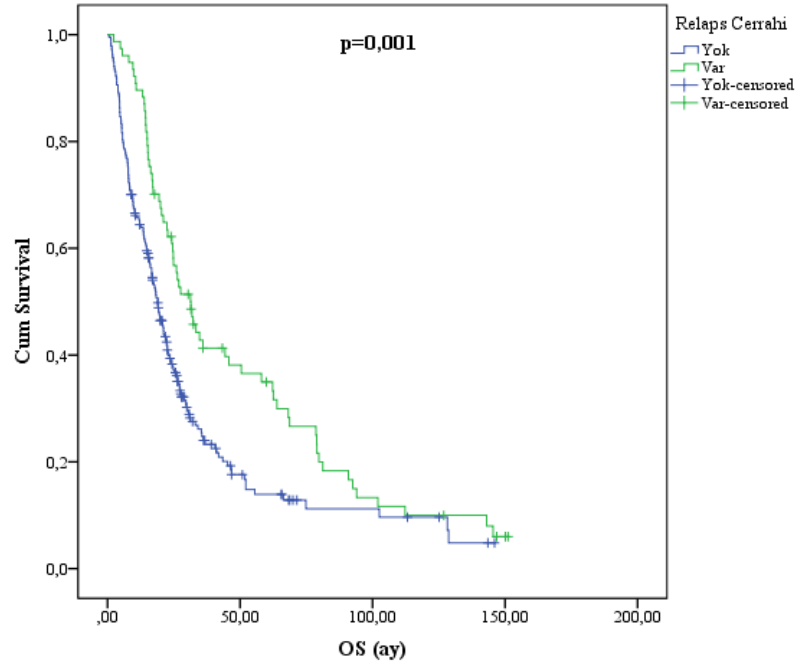
Grafik 4.2. Tanı Yaşına Göre OS



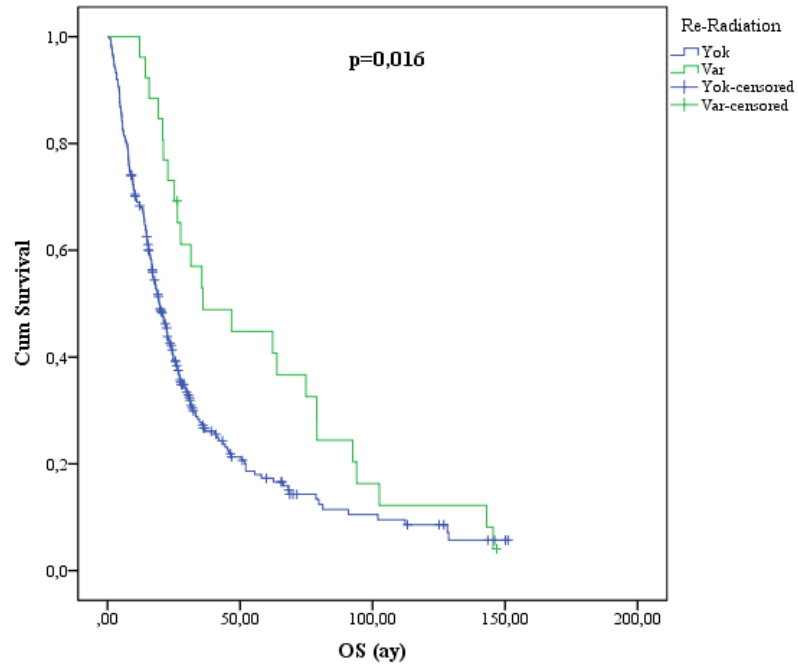
Grafik 4.3. Nöbet Varlığına Göre OS



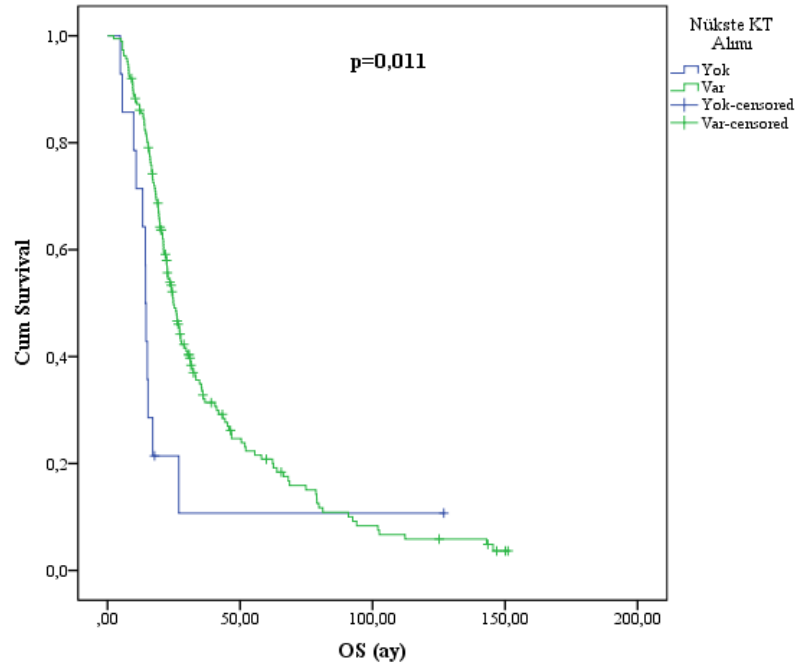
Grafik 4.4. Relaps Cerrahi Varlığına Göre OS



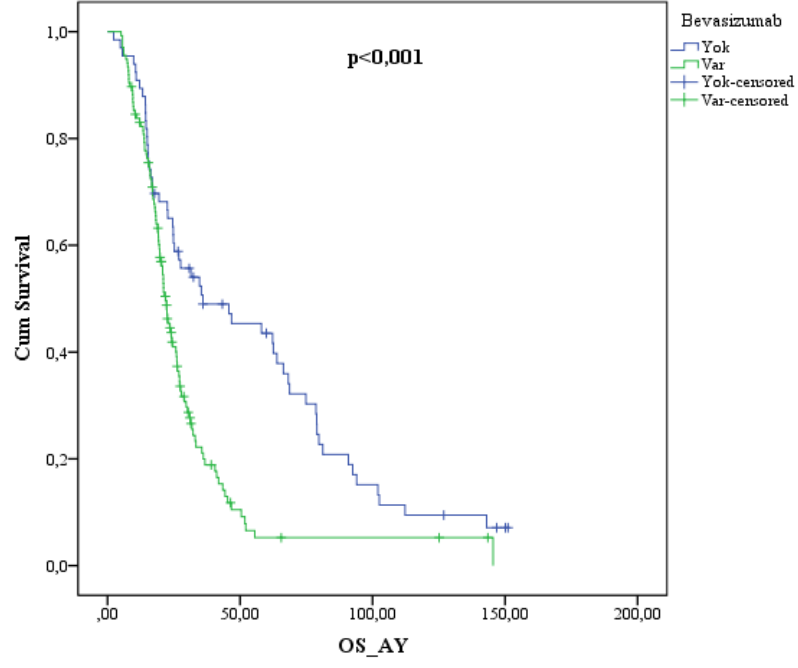
Grafik 4.5. Re-Radiation Varlığına Göre OS



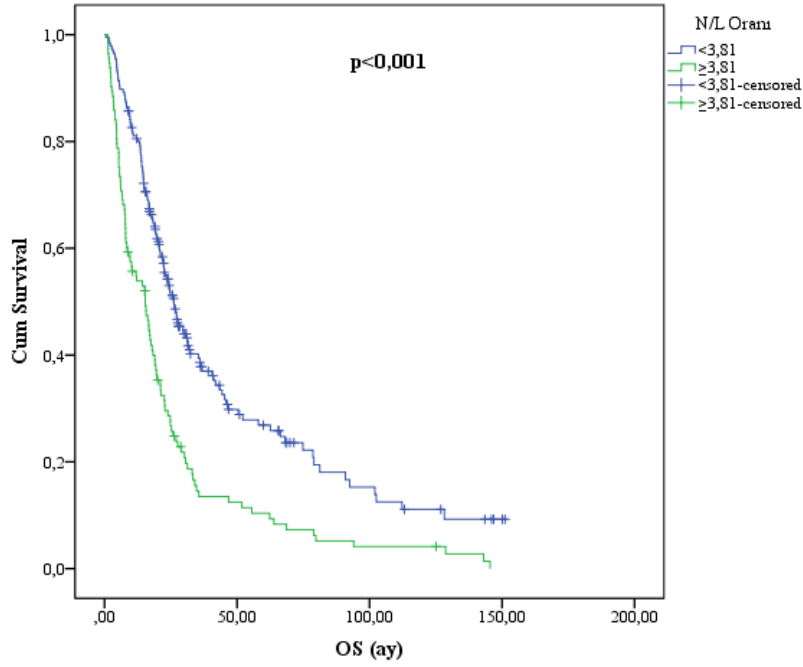
Grafik 4.6. Nükste KT Alımına Göre OS



Grafik 4.7. Bevasizumab Varlığına Göre OS



Grafik 4.8. N/L Oranına Göre OS



Hastaların OS sürelerini bağımsız olarak etkileyen faktörler tek ve çok değişkenli cox regresyon analizi incelenmiş ve sonuçlar Tablo 4.27 ile gösterilmiştir. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda verilen tanı yaşı (HR: 3,076; %95 CI: 2,352-4,024; p<0,001), başvuru anında nöbet şikayeti olması (HR: 0,652; %95 CI: 0,465-0,914; p=0,013), relaps cerrahi (HR: 0,615; %95 CI: 0,460-0,823; p=0,001), re-radiation (HR: 0,595; %95 CI: 0,388-0,913; p=0,017), nükste KT alımı (HR: 0,472; %95 CI: 0,260-0,856; p=0,013), Bevasizumab kullanımı (HR: 2,001; %95 CI: 1,414-2,832; p<0,001) ve N/L oranı (HR: 1,957; %95 CI: 1,516-2,526; p<0,001) değişkenlerinin OS ile anlamlı ilişkiye sahip olduğu anlaşılmıştır. Tanı yaşı 55'in üzerinde olması OS'yi 3,076 kat kötü etkilemektedir. Başvuru anında nöbet şikayetinin olması durumunda exitus olma riski, şikayetin olmadığı duruma göre 0,65 kattır. Exitus olma riski, relaps cerrahi varlığında cerrahinin olmadığı duruma göre 0,61 kat, re-radiation varlığında re-radiation olmadığı duruma göre 0,59 kat ve nükste KT alındığında alınmadığı duruma göre 0,47 kat daha düşüktür. Bevasizumab kullanan hastaların OS'leri, bu tedaviyi

almayan kişilere göre 2,00 kat daha kötü bulunmuştur. Aynı şekilde, N/L oranı 3,81'in üzerine çıktığında OS 1,95 kat kötüye gitmektedir.

Tek değişkenli analizde $p < 0,1$ çıkan faktörler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Buna göre, tanı yaşının (HR: 2,175; %95 CI: 1,492-3,170; $p < 0,001$), nükste KT alımının (HR: 0,276; %95 CI: 0,139-0,549; $p < 0,001$) ve N/L oranının (HR: 1,163; %95 CI: 1,150-2,264; $p = 0,006$) OS ile anlamlı ilişkileri sürmüş ancak başvuru anında nöbet şikayetinin olması, relaps cerrahi, re-radiation ve Bevasizumab kullanımı değişkenlerinin anlamlılığı kaybolmuştur.

Tablo 4.27. OS analizleri – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları

Değişkenler	Univariate HR (%95 GA)	p	Multivariate HR (%95 GA)	p
Tanı yaşı (yıl)		<0,001		<0,001
≤55 yıl	1		1	
>55 yıl	3,076(2,352-4,024)		2,175(1,492-3,170)	
Cinsiyet		0,949		
Kadın	1			
Erkek	0,992(0,767-1,282)			
Başvuru şikâyeti- Nöbet		0,013		0,814
Yok	1		1	
Var	0,652(0,465-0,914)		0,951(0,624-1,449)	
Relaps Cerrahi		0,001		0,152
Yok	1		1	
Var	0,615(0,460-0,823)		0,734(0,481-1,120)	
Re-Radiation		0,017		0,186
Yok	1		1	
Var	0,595(0,388-0,913)		0,716(0,436-1,174)	
Nükste KT alımı		0,013		<0,001
Yok	1		1	
Var	0,472(0,260-0,856)		0,276(0,139-0,549)	
Bevasizumab		<0,001		0,119

Yok	1	1
Var	2,001(1,414-2,832)	1,470(0,906-2,385)
Komorbidite	0,076	0,981
Yok	1	1
Var	1,257(0,976-1,618)	1,004(0,715-1,410)
Nörolojik Sekel	0,373	
Yok	1	
Var	1,123(0,870-1,449)	
N/L Oranı	<0,001	0,006
<3,81	1	1
≥3,81	1,957(1,516-2,526)	1,613(1,150-2,264)

*Tek değişkenli analizde p<0,1 çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir

5.TARTIŞMA

DSÖ SSS Tümörleri Sınıflandırması 2016 yılındaki güncellemenin ardından 2021 yılında revize edilmiştir. SSS tümörleri arasında gliomalar, glionöronal tümörler ve nöronal tümörler, SSS parankimi etkileyen en yaygın ve en çeşitli tümörlerdir. Gliomalar, SSS'nin en yaygın malign tümörü olup astrositomları, oligodendrogliomaları, ependimomaları ve diğer çeşitli nadir histolojileri içermektedir. Gliomalar kendi içerisinde 1-4 arasında derecelendirilmektedir(1, 7, 8). Yüksek dereceli gliomaların tedavisinde; cerrahi, RT, KT gibi seçeneklerin yanında bunların kombinasyonları da kullanılmasına rağmen, kötü prognoza sahip olup kısa ortalama sağkalım süreleri mevcuttur(227).

Yaptığımız retrospektif çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurmuş 3. ve 4. Derece; yani yüksek dereceli gliomalarda sağkalımı etkileyen faktörler incelenmiş olup; ortalama PFS-1, PFS-2 ve OS değerleri elde edilmiştir.

Çalışmamızda progresyonsuz sağkalım ortalama 19,85 ay olarak hesaplanmıştır. PFS-1'i etkileyebileceği düşünülen faktörler arasından tanı yaşı, olarak istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Tanı yaşı 55 ve altında olan hastalarda daha uzun sağ kalım süreleri olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda PFS-2 17,58 ay olarak hesaplanmıştır. Progresyon sonrası dönemde sağkalımı etkileyebilecek faktörler değerlendirilmiş, çok değişkenli analizde; nükste KT alımı'nın Progresyon sonrası dönemde sağ kalıma olumlu katkı sağladığı saptanmıştır.

Çalışmamızda genel sağkalım ortalama 36,29 ay olarak hesaplanmıştır. Elde ettiğimiz veriler sonucunda tanı yaşı, nöbet şikayeti ile başvuru, relaps cerrahi, re-radiation, nükste KT alımı, Bevasizumab ve N/L oranı değişkenlerinin OS üzerinde etkili prognostik faktörler olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda ortalama PFS-1 19,85 ay olarak hesaplanmıştır. PFS-1'i etkileyen prognostik faktörleri belirlemek amacı ile tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri yapılmıştır. PFS-1'i etkileyen prognostik faktörler arasında yalnızca tanı yaşı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda tanı yaşı 55 yıl ve daha az olan hastaların PFS-1 sürelerinin ortalaması 24,33 ay iken tanı yaşı 55'in üzerinde olan hastalarınki 11,74 aydır. Çalışmamızda tanı yaşı 55'in üzerinde olan hastaların PFS-1 değeri, tanı yaşı 55 ve 55'in altında olanlara göre 2,17 kat daha kötüdür (HR:2,176; %95 GA: 1,569-3,018; $p<0,001$). Tek değişkenli analizdeki tüm değişkenler çok değişkenli analize sokulduğunda tanı yaşındaki anlamlılık devam etmiş çok değişkenli analiz sonucunda da, tanı yaşının 55'in üzerinde olmasının 2,26 kat daha kötü bir duruma neden olduğu saptanmıştır (HR:2,266; %95 GA: 1,573-3,265; $p<0,001$). Diğer değişkenlerde çok değişkenli analizde de istatistiksel anlamlı sonuca ulaşamamıştır.

2005 yılında Stupp ve arkadaşları tarafından yapıp alanında önde gelen çalışmalar arasında yer alan, RT ve RT eş zamanlı adjuvan temozolamid (sonraki yıllarda Stupp rejimi olarak adlandırılmıştır) tedavilerinin kıyaslandığı bir çalışmada; medyan PFS 5.0 aydan 6.9 aya çıkmıştır(214). Bizim çalışmamızda PFS-1'in ortalaması 19,85 ay olup bu çalışmaya göre PFS'de belirgin artış mevcuttur. Bu fark, özellikle son 20 yılda cerrahi ve Radyoterapide görülen gelişmelere bağlanabilir. Halihazırda Stupp ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, yüksek dereceli glioma tanılı hastalarda RT+ Eşzamanlı Temozolamid başlangıç tedavisinin temel dayanağı niteliğinde olup çok büyük önem taşımaktadır.

Gilbert ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan randomize, çift kör, bir çalışmada yeni tanı GBM hastalar radyoterapi (60 Gy) ve günlük temozolomid ile tedavi edilip sonrasında 4.RT haftasında Bevasizumab eklenmesi, plasebo grubuyla karşılaştırılmıştır. Bevasizumab alan hastalarda kontrol grubuna göre PFS uzun olmasına rağmen OS'da anlamlı istatistik fark elde edilememiştir. Tüm hasta grupları arasında Bevasizumab alanlarda medyan PFS 10.7 ay olarak hesaplanmışken, plasebo grubunda medyan PFS 7.3 ay olarak saptanmıştır(219).

Ahmadloo ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan, 1990 Ocak-2008 Aralık tarihleri arasında tedavi görmüş 223 adet erişkin GBM hastasına etki eden

prognostik faktörleri ve tedavi sonuçlarını inceleyen başka bir çalışmada ortalama PFS ve OS sırasıyla 6 ve 11 ay olarak raporlanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde hastalar >50 yaş ve <50 yaş şeklinde gruplanmış, >50 yaş hastalarda medyan PFS 5 ay, <50 yaş hastalarda ise medyan PFS 9 ay olarak hesaplanarak, yaşın PFS'ye etkisi istatistiksel olarak bizim çalışmamızdakini destekler nitelikte anlamlı sonuca ulaşılmıştır. Ayrıca bu çalışmadaki ortalama tanı yaşı bizim çalışmamızdakine çok yakın ve 53'tür. Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde yaş dışında istatistiksel anlamlı sonuca ulaşamamış olup; Ahmadloo ve arkadaşlarının çalışmasında PFS için prognostik faktörlerin tek değişkenli analizinde, yaşın yanında, tümör boyutu, performans durumu, cerrahi rezeksiyonun kapsamı, RT dozu ve adjuvan KT'nin istatistiksel olarak anlamlı prognostik faktörler olduğu görülmüştür(228). Bunların aksine cinsiyet, tümör yerleşimi ve RT tekniği değerlendirmelerinin PFSyi etkilediği konusunda istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamamıştır. Ahmadloo ve arkadaşlarının çalışmasında Çok değişkenli regresyon modelinde, PFS için prognostik faktörlerin analizi yapıldığında, adjuvan kemoterapi, radyasyon dozu ve cerrahi rezeksiyonun kapsamının progresyonsuz sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Bu çalışmayla çalışmamız arasındaki en büyük farklar, çalışmadaki 223 hastanın yalnızca 108'inin KT alabilmiş olması, popülasyonun sadece GBM tanılı hastalardan oluşması, 2005'ten önce güncel preoperatif görüntülemeler olan PET-BT ve MRG kullanılamamasından kaynaklı, çalışmayı oluşturan hastalardaki gross-total rezeksiyon oranının bizim çalışmamıza göre az olmasıdır. Bu nedenle bizim çalışmamızda ortalama PFS 19.85 ay iken, bu çalışmada 6 aydır.

Yüksek dereceli gliomalarda tanı anında yaş önemli bir prognostik faktördür(173). Özellikle GBM ileri yaşlarda teşhis edilir ve medyan tanı yaşı 65'tir. Diğer yüksek dereceli gliomalar ele alındığında CBTRUS'un 2014-2018 yılları arasındaki verilerine göre; anaplastik oligodendriogliom tanılı hastaların medyan yaşı 50, anaplastik astrositom tanılı hastaların medyan yaşı 53, olarak saptanmıştır(136). Çalışmamız ele alındığında; çalışmaya katılan hastalardan tanı anında en genç olan hasta 21, en yaşlı olan hasta ise 82 yaşındadır. Tanı yaşının ortalaması 54 ± 13 yıl olarak belirlenmiştir. Tanı yaşı ortalamasının literatürdeki ortalamalara benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda PFS-1 sağkalım süresi ortalama 19,85 ay olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte, tanı yaşı 55 ve daha düşük olanlarda sağ kalım süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$, Log-rank test). Anlamlı farklılıkların saptandığı tanı yaşı değişkeninin değerlendirilmesinde; tanı yaşı 55 yıl ve daha az olan hastaların PFS-1 sürelerinin ortalaması 24,33 ay iken tanı yaşı 55'in üzerinde olan hastalarınki 11,74 aydır.

Literatürdeki çalışmalar, yaş arttıkça yüksek dereceli glial tümör insidans oranının arttığını ve hayatta kalma oranının azaldığını göstermektedir(17, 229). Osawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GBM tanısı olup tedavi uygulanan hastalarda yaş ve klinikopatolojik değişkenler arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Çalışmadaki hastalar 75 yaş üzeri ve 75 yaş altı olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Bizim çalışmamızda tüm hastaların ortalama tanı yaşı 54 olarak saptanmış olup, çalışmamıza 324 hasta dahil edilmiştir. Osawa ve arkadaşlarının çalışmasındaki veriler incelendiğinde GBM tanılı 137 hastanın 31'inin (%22.6) yaşlı grupta olduğu görülmüştür(229). Medyan PFS, yaşlı olmayan grupta 9,1 ay ve yaşlı grupta 6,6 ay olarak saptanmış, yaşlı olmayan grupta PFS'nin uzun olduğu önceki çalışmalara ve bizim çalışmamıza da benzer şekilde istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızdaki PFS'nin 19.85 ay olup Osawa ve arkadaşlarının çalışmasına göre uzun olmasının nedeni, bizim çalışma popülasyonumuzdaki hastaların tanı yaşı ortalamasının 54 olup, Osawa ve arkadaşlarının çalışmasında tanı yaşı ortalamasının 62.8 olması dolayısıyla PFS süresinin yaş ortalaması yüksek popülasyonda kısa olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda 324 hastanın 205 tanesinde, toplam popülasyonun %63'ünde Nüks saptanmıştır. Ortalama PFS-2 süresi 17,58 ay olarak saptanmıştır. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda Relaps cerrahi, Re-radiation, Nükste KT alımı ve Bevasizumab değişkenlerinin PFS-2 üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Bu değişkenler çok değişkenli analize alınmış; bu kez Nükste KT alımı değişkeninde anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır. Nükste KT alan hastaların exitus olma durumu, KT almayanların 0,478 katıdır (HR:0,478; %95 GA: 0,238-0,960; $p=0,038$). Nükste KT almayan hastaların PFS-2'si 12,76 ayken, Nükste KT alan hastaların PFS-2'si, 17,50 aydır. Tek değişkenli

analizlerde anlamlı çıkmayan diğer değişkenler, çok değişkenli analizde de anlamlı sonuç vermemiştir.

Çalışmamızda, PFS-2 hesaplanırken KT alan hastaların daha uzun sağ kalım gösterdiği saptanmıştır. Yüksek dereceli glioma tanılı hastalarda; ilk basamak tedavinin ardından genel durumda oluşabilecek bozulma, gelişebilecek advers olaylar, gelişebilecek komplikasyonlar veya performans skorunda oluşabilecek gerileme nedeniyle 2. Basamak tedavi alabilmeleri oldukça zordur. Fakat 2. Basamak tedavi alan hastalarda PFS'nin belirgin olarak daha uzun olduğu saptanmıştır. Nüks gelişen hastalarda tedavi seçenekleri; relaps cerrahi, re-radiationla beraber sistemik tedavi uygulamalarıdır. Sistemik tedavide en çok kullanılan seçenekler Bevasizumab uygulamaları, tek başına veya Procarbazine, Lomustine ve Vincristine ile kombine uygulanan nitrozüre bazlı KT uygulamaları(Carmustine, Fotemustine), nükste yeniden Temozolamid uygulamaları ve genotipe yönelik tedavi uygulamalarıdır. Bizim çalışmamızda nükste sistemik KT olarak izole Bevasizumab kullanımı çok az sayıda olup, Bevasizumab+İrinotekan kombine kullanımı en sık kullanılan KT türüdür. Literatürde Bevasizumab'ın progresyonsuz sağkalımı etkilediği fakat genel sağkalım üzerine etkisiz olduğu görüşü hakimdir. Buna örnek olarak 2017 yılında Wick ve arkadaşları tarafından yayınlanan 437 hastalık bir çalışmada kemoradyoterapi sonrasında progresyon gösteren GBM hastaları; 2:1 oranında lomustin artı bevasizumab (kombinasyon grubu, 288 hasta) veya yalnızca lomustin (monoterapi grubu, 149 hasta) alacak şekilde 2 gruba ayrılmıştır. Kombinasyon tedavisi sağkalım üzerine avantaj sağlamamış; kombinasyon grubunda ortalama OS 9,1 ay ve monoterapi grubunda ortalama OS 8,6 ay olarak hesaplanmıştır. Progresyonsuz sağkalım, kombinasyon grubunda monoterapi grubuna kıyasla 2,7 ay daha uzun saptanmıştır: 4,2 aya karşı 1,5 ay (230). Bu çalışmaya göre Lomustine bevasizumabın eklenmesi, tek başına lomustine göre progresyonsuz sağkalımda uzama sağlamış, ancak ortalama sağ kalımda avantaj sağlamamıştır. Bizim çalışmamızda nüks gerçekleşen popülasyonda genellikle Bevasizumab+İrinotekan kombine tedavisi kullanılmıştır. Çalışmamızdaki nükste KT alan hastalarda PFS-2 17,50 ay olarak hesaplanmıştır. Wick ve arkadaşlarının çalışmasındaki kombine Bevasizumab+Lomustine alan hastalarla bizim çalışmamızdaki hastalar arasında

sağkalım açısından oldukça belirgin fark mevcuttur. Bevasizumab'ın çalışmamızda İrinotekan ile kombine edilmesinin bu durum üzerine etkili olduğu düşünülebilir. Wick ve arkadaşlarının çalışmasında tedaviye bağlı ciddi advers olay sayısının; Lomustine grubunda 14 (%9,5) ve kombinasyon grubunda 109 (%38,5) olarak saptanmış yüksek oranlarda olması bu çalışmadaki sağkalım sürelerinin bizim çalışmamıza göre kısa olmasını açıklayabilir. Bizim çalışmamızda nükste KT alımının progresyonsuz sağkalıma olan katkısı PFS-2'nin çoklu analiziyle elde edildiği için oldukça değerlidir. Bizim çalışmamızda da nükste KT alan hastalarda her ne kadar PFS süreleri uzun saptanmışsa da Bevasizumab alan hastalarda PFS'nin daha kötü olduğu; bunun da Bevasizumab'a bağlı gelişen tromboembolik hadiseler(DVT, PTE), proteinüri ve Bevasizumab kaynaklı diğer advers olaylarla ilgili olduğu düşünülebilir.

Önceki çalışmalar, Grade III ve Grade IV gliomalı hastaların ortalama sağkalım sürelerinin ortalama olarak sırasıyla 2-5 yıl ve <2 yıl olduğunu göstermiştir(214, 231, 232). Bizim çalışmamızda OS'nin ortalaması literatüre benzer şekilde 36,92 aydır. Çalışmamızdaki OS analizlerinin sonuçlarına bakıldığında, tanı yaşı, başvuruda nöbet şikayeti, relaps cerrahi, re-radiation, nükste KT alımı, Bevasizumab ve N/L oranı değişkenlerinde anlamlı sonuçların ortaya çıktığı görülmektedir.

Çalışmamızda tanı yaşı 55 ve altında olanların ortalama OS değeri (52,47 ay), tanı yaşı 55'in üzerinde olanların OS değeri ortalamasına (18,17 ay) göre anlamlı biçimde yüksektir ($p<0,001$). OS sürelerini bağımsız olarak etkileyen faktörler incelendiğinde, tek değişkenli analizler sonucunda tanı yaşının (HR: 3,076; %95 CI: 2,352-4,024; $p<0,001$), OS ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. Tanı yaşının 55'in üzerinde olmasının OS'yi 3,076 kat kötü etkilediği gösterilmiştir. Değişkenler çok değişkenli analize dahil edildiğinde tanı yaşının (HR: 2,175; %95 CI: 1,492-3,170; $p<0,001$), OS'ye etkisi istatistiksel olarak anlamlılığını korumuştur.

Liang ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı tümör rezeksiyonu yapılmış 162 hasta toplanarak, prognostik nörolojik indeks geliştirilmeye çalışılan bir çalışmada, popülasyonun yaş ortalaması 55 olup; 104 hasta 50 yaş ve

üzerindedir. Yapılan tek değişkenli OS analizleri incelendiğinde, hastanın 50 yaş ve üzerinde olmasının OS'yi olumsuz etkilediği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 50 yaş ve üzerinde olmanın OS'ye olumsuz etkisi, çalışmamızdakine benzer şekilde çok değişkenli analizle değerlendirildiğinde de istatistiksel anlamını korumuştur. 50 yaş altındaki hastalarda, olumsuz nörolojik durumu olan ve olmayan hastaların ortalama OS'si sırasıyla 13,7 ve 23,1 ay olarak saptanmıştır. 50 yaş ve üzerindeki hastalarda ise, olumsuz nörolojik durumu olan ve olmayan hastaların ortalama OS'si sırasıyla 8,2 ve 15,8 ay olarak saptanarak, yaştan OS'a ve prognoza olan olumsuz etkisi görülmüştür(233). Çalışmamızdaki popülasyonun büyük çoğunluğuna, bu çalışmadakine benzer şekilde biyopsi yerine tümör rezeksiyonu uygulanması ve çalışmalardaki yaş ortalamasının benzerliği, ileri yaştan OS'ye olan olumsuz etkisini açıklamaktadır. Liang ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastalardan 24'üne (%14.8) tek başına rezeksiyon, 54'üne (%33.3) adjuvan RT ve 84'üne (%51.9) Temozolomid ile eş zamanlı RT verilmiştir. Çalışmamızda daha yüksek ortalama OS değeri olmasının, geçmiş döneme göre daha yüksek oranda Temozolomid ve eş zamanlı RT tedavisine ek olarak, günümüzde nüks sonrasında, daha çok hastanın tedavi alabilmesi kaynaklı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda başvuran hastalarda nöbet şikayeti olması OS değerini anlamlı şekilde yükseltmektedir ($p=0,012$). Başvuruda nöbet şikayeti olanların ortalama OS değeri 50,34 ay iken, bu değer şikayeti olmayan hastalarda 33,580 ay olarak hesaplanmıştır (Grafik 4.3). Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda başvuru anında nöbet şikayeti olması (HR: 0,652; %95 CI: 0,465-0,914; $p=0,013$), OS ile anlamlı ilişkili bulunmuş, çok değişkenli analizde ise istatistiksel anlamını kaybetmiştir. Literatür incelendiğinde gliomalarındaki epilepsi, tümör saldırganlığının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca yüksek dereceli glioma tanısı konulduktan sonra ve özellikle radyolojik tanı öncesinde epileptik nöbet varlığı, hayatta kalma oranının artacağına önemli bir göstergesi olduğu gösterilmiştir(234). Epilepsinin prognostik değeri tartışılırken, bazı yazarlar başvuru sırasındaki nöbetlerin tümörün daha erken bir aşamada tespit edilmesine yol açacağını ve bu faktörün daha uzun OS anlamına geleceğini öne sürmüşlerdir(235, 236).

Nöbet şikayetiyle başvuru literatür incelendiğinde, GBM'lerin %24-68'inde ortaya çıkan semptomdur ve %19-38'inde hastalığın seyri sırasında daha sonra gelişmektedir. Wick ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada nöbet şikayetiyle başvurup yüksek dereceli glioma tanısı alan hastalar tüm hastaların %68'ini oluştururken, Chaichana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %24 olarak saptanmış, Franceschetti ve arkadaşlarının çalışmasındaysa bu oran %50 olarak saptanmıştır(234, 237, 238). Bizim çalışmamızda nöbet şikayetiyle başvurup yüksek dereceli glial tümör tanısı alan hastaların oranı %17,9 olup literatürdeki alt limite yakın seviyededir. Çalışmamızda en yoğun görülen başvuru şikayeti %30,9'luk oranı ile baş ağrısıdır. Ülkemizde diğer ülkelerden farklı olarak, hafif baş ağrısı semptomlarıyla acil servislere yapılan başvurularda bile; yaygın şekilde yapılan kraniyal görüntülemeler, kitlenin henüz büyüüp nöbete sebebiyet vermeden tanı almasını sağlamaktadır. Bu durum çalışmamızdaki nöbetle başvuru oranının düşük olmasını açıklayabilir.

Literatürdeki çalışmalar ayrıntılı incelendiğinde 2015 yılında Toledo ve arkadaşlarının yaptığı epileptik nöbet şikayetiyle başvurunun, GBM prognozuna etkilerini inceleyen retrospektif bir çalışmaya, yaş ortalaması 56 olan 134 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada OS 12.4 ay olarak hesaplanmış olup; vakaların %27'sinde epileptik nöbetler başlangıç semptomuyken, %51'i hastalık sırasında nöbet geçirmiştir. GBM'in ilk semptomu olarak nöbet ile başvuran hastalarda OS'nin önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır. 1 yıllık 2 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım yüzdeleri değerlendirilmiş, 5.yılda sağkalım yüzdesi nöbetle başvuran hastalarda %25,6 iken, nöbet şikayetiyle başvurmamış hastalarda %6,2'dir. Sağ kalımı önemli ölçüde artıran faktörlerden bazıları: tam kapsamlı onkolojik tedavi, geniş kapsamlı cerrahi rezeksiyon, sekonder GBM'ler, RT ve KT olarak belirlenmiştir. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda, tümör tanısında başvuru anında nöbet şikayeti olması, 60 yaşın altında olmak ve sekonder GBM, daha uzun sağkalımı sağlayan bağımsız faktörler olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki gibi tanı anında genç yaşta olmak, KT ve RT, epileptik nöbetle başvuru şeklindeki değişkenler bu çalışmada da istatistiksel anlamlı çıkmıştır(239). Çalışmamızda tanı sırasındaki yaş cut-off'u 55 iken bu çalışmada 60'tır. Bunun nedeni olarak, çalışmamızın daha güncel olması dolayısıyla hastalar yaşamlarının

geç döneminde, daha iyi bir fonksiyonel yaşam kalitesine sahip olduğundan; sağ kalım konusunda daha iyi sonuçlar elde edilmesi şeklinde düşünülebilir. Toledo ve arkadaşlarının çalışmasında,%16 oranında sekonder GBM mevcut olup, literatürde %10'un altında olan çoğu çalışmaya göre yüksek bir orandadır. Çalışmamızın aksine IDH mutasyonu çalışılmamış olup dolayısıyla bazı yeni tanı olduğu düşünülen GBM'ler sekonder özellikte olabilir. Fakat bunun epileptik nöbet ile başvurunun GBM'de iyi prognoz gösterdiği sonucunu etkilemediği düşünülmektedir. Tüm bu sonuçlarla birlikte, bir süre iyi tıbbi yanıt alındıktan sonra hastalarda nöbetlerin rekürrensini, tümörün progresyonuyla veya yaşamı sonlandırmaya getiren durumlarla ilişkili olabileceği önceki çalışmalara benzer şekilde vurgulanmıştır(234). Toledo ve arkadaşlarının çalışmasında; geç başlangıçlı olup, hastalığın progresyonu ve yaşam sonu dönemde başvurular dışında, nöbet şikayetiyle başvurup yüksek dereceli glial tümör tanısı almak çalışmamızdakine benzer şekilde daha yüksek OS değerleriyle ilişkilendirilerek, prognostik bir belirteç kabul edilmiştir. Bu çalışma yalnızca 4 yıllık dönemi ve 134 hastayı içermekteyken; bizim çalışmamız çok daha uzun kapsamlı olup 324 hasta içermektedir.

Berendsen ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı GBM'li hastalarda başvuru sırasında epileptik nöbet şikayeti olmasının prognostik önemini inceleyen bir çalışmaya 2005-2013 arasında 647 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalarda ortalama OS 9.9 ay olarak hesaplanmıştır. Epileptik nöbet şikayetiyle başvuru istatistiksel olarak daha uzun OS ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Epileptik nöbetle başvuru grubunda OS 13,2 ay, epilepsisi olmayan hastalarda ise 8,4 ay olarak hesaplanmıştır. Yaş, cinsiyet, opereasyon türü, operasyon sonrası tedavi, tümör hacmi, etkilenen loblar, multisentrisite ve KPS'ye göre düzeltme yapıldıktan sonra bile epilepsi, GBM hastalarının hayatta kalmasıyla anlamlı düzeyde ilişkili olmaya devam etmiştir (240). Bu çalışma, epileptik nöbetle başvurunun GBM'e prognostik etkisini araştırma amaçlı şimdiye kadar toplanmış en büyük ardışık kohortu içermektedir. Ayrıca bu çalışmada, diğer faktörlerden bağımsız süregelen bu pozitif ilişkinin yalnızca erken tanıya atfedilemeyeceği, epileptojenik GBM'lerin farklı genetik ve biyolojik özelliklerinden dolayı kaynaklanabileceği de Berendsen ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür. Bu çalışmada Antiepileptik kullanımının

prognoza etkisi de incelenmiş olup bizim çalışmamızda; antiepileptik kullanımının prognoza etkisi yeterli veri bulunmadığından değerlendirilememiştir.

Toledo ve arkadaşları tarafından 2012-2014 arasında 56 hastayı prospektif olarak inceleyen bir çalışma; literatürdeki çalışmalarda nöbetle başvuruların GBM'li hastalarda daha uzun sağ kalım ile ilişkilendirilmesi, ancak epileptojenik GBM'li hastalarda daha genç yaş, daha erken tanı, tümörün histolojik kökeni veya antikonvülzan ilaçların kullanımı gibi çeşitli kafa karıştırıcı faktörlerin alınan sonuçlarda etkisi olabileceği düşüncesiyle 2016 yılında yayınlanmıştır. Hastaların %26.6'sında geliş şikayeti epileptik nöbetken, hastalığın seyri sırasında toplamda hastaların %44.6'sında nöbet görülmüştür. Tümör tanısı konulduğunda nöbetle başvurmuş hastaların ortalama yaşı ($47,8 \pm 13,4$ yıl), diğer başvuru semptomları olan hastalara göre ($60,4 \pm 11,7$ yıl) anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Hastalığın seyri sırasında nöbet geçiren 18 hastanın 14'ünde, başvuru semptomu olarak nöbetler görülmüş; dolayısıyla tanı anında nöbetlerin varlığının, hastalığın seyri sırasında tekrarlayan nöbetlerle ilişkili olduğu saptanmıştır ($p = 0,001$). Yaş $KPS > 70$ olması, tam nöro-onkolojik tedavi başvuru semptomunun nöbet olması ve $p53$ ekspresyonu $> 40\%$ olması, daha uzun sağkalımın en iyi belirleyicileri olarak belirlenmiştir. Bu değişkenlerin tümünü içeren çok değişkenli analizle, tanı anında 60 yaşın altında olmanın daha uzun sağkalımın tek bağımsız belirleyicisi olduğunu saptanmıştır. Yapılan Subgrup analizinde, yaşlı hastalarda hastalığın tanısı sırasında nöbetle başvuru, başlangıçtaki MR özellikleri ve histolojik bulguların OS'yi etkilemediği fakat ≤ 60 yaş grubunda tanı anındaki nöbetle başvurunun daha uzun OS için tek belirleyici faktör olduğu saptanmıştır(241). Çalışmanın vurguladığı noktalar: GBM ile ilişkili nöbetlerin, genç erişkinlerde, yaşlı hastalara göre; hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olması ve nöbetle başvurup tanı alınmasının 60 yaşın altındaki hastalarda daha uzun OS sağladığıdır. Bu çalışma her ne kadar prospektif içerikli olsa da en önemli limitasyonu hasta sayısının 56 ile sınırlı olmasıdır. Bizim çalışmamızda nöbet şikayetiyle başvurup tanı alan hasta oranı %17.9 iken bu çalışmada %26.6'dır. Tüm hastalarda hastalığın seyri sırasında epileptik nöbet geçirme oranı bizim retrospektif çalışmamızda %58.3 iken, Toledo ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında bu oran %44.6'dır. Toledo ve arkadaşlarının çalışmasında standart tedavi rejimleri

yerine, bireysel vaka bazlı antitümör ve antiepileptik tedavi rejimleri verilmesi, genel itibariyle standart tedavilerin uygulandığı çalışmamıza göre farklılık barındırmaktadır. Epileptik nöbetle başvurunun yüksek dereceli glial tümörlerde OS'a olan olumlu prognostik etkisi, Toledo ve arkadaşlarının çalışmasında genç popülasyonda anlamlı bulunup, yaşlı popülasyonda anlamlı bulunmamış olsa da çalışmamızda tüm popülasyonlarda anlamlı olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda yapılan tek değişkenli analizler sonucunda, OS sürelerini bağımsız olarak etkileyen faktörler arasında; relaps cerrahi (HR: 0,615; %95 CI: 0,460-0,823; $p=0,001$), değişkeni OS ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Relaps cerrahi durumu çok değişkenli analize sokulduğunda istatistiksel anlamlılığını yitirmiştir. Çalışmamızda relaps cerrahi geçirmiş olan hastalarda ortalama OS 49,73 ay iken; relaps cerrahi geçirmemiş olan hastalarda ortalama OS 32,56 ay olarak hesaplanmıştır.

2018 yılında Wann ve arkadaşları tarafından yayınlanan 120 hastanın dahil edildiği nüks GBM'de relaps cerrahinin sağkalıma etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; genel sağkalım ve rezeksiyon sonrası fonksiyonel sonuçlar analiz edilmiştir. Relaps cerrahi geçirmeyen hastalarda medyan OS 14 ay iken, nüks nedeniyle opere olan hastalarda OS 22 ay olduğu görülmüştür. OS'nin relaps cerrahiyle (4,7'ye karşı 9,6, $P < 0,001$) ve nüks durumunda verilen kemoterapiyle geliştiği görülmüştür(242). Bu çalışmanın sonucunda nüks GBM için relaps cerrahi ve bundan bağımsız uygulanan KT sağ kalım süresinde avantajla ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmadakine benzer sonuçlar alınmış olup relaps cerrahi olması durumunda hesaplanan ortalama OS süresinin (49,73 ay), cerrahinin olmadığı durumdaki ortalama (32,56 ay) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, yine benzer şekilde, nükste KT alımı da OS süresinin ortalamasını anlamlı şekilde yükseltmektedir. Wann ve arkadaşlarının çalışmasında relaps cerrahi geçiren hasta sayısı 60 iken bizim çalışmamızda 79 hastadır. Wann ve arkadaşlarının çalışma grubu nüks olan hastalarda yalnızca 1. relaps cerrahi verilerini barındırırken; bizim çalışmamızdaki 79 hastanın 56'sı 1 kez, 20'si 2 kez, 2'si 3 kez ve 1'i 4 kez relaps cerrahi geçirmiştir. Bu durumun sağkalımlar arasındaki farkın oluşmasında etkisi olduğu düşünülebilir.

Azuolay ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı bir çalışmada nüks GBM 'de relaps cerrahi ve re-radiation/Nükste KT alımı gibi kurtarma tedavilerinin faydaları araştırılmıştır. 2005-2012 yılları arasındaki 180 hasta rekürren GBM olarak teşhis edilmiş, 68'i relaps cerrahi geçirmiştir. Relaps cerrahi olan hastalarda OS 9,8 ay iken relaps cerrahi geçirmeyen hastalarda OS'nin 5,0 ay olduğu görülmüştür(243). Bu çalışmanın özelliği, eşleştirilmiş ikili analizlerle hastaları aldıkları tedavi yöntemlerine göre dört gruba ayırarak Tekrarlanan iki relaps cerrahi grubundaki (KT ve/veya RT ile ve/veya KT ve/veya RT olmadan), OS'nin, yalnızca kurtarma tedavisi alan grubun sonuçlarından üstün oluşunu göstermesidir. Ayrıca nüksü takiben birden fazla relaps cerrahi geçirmenin hasta sağkalım önemli ölçüde iyileştirebileceği de bu çalışmada alınan sonuçlar arasındadır. Çalışmamızda da benzer şekilde, nüks yüksek dereceli gliomalarda relaps cerrahi geçirmenin OS'ye olan katkısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde gösterilmiştir. Bu çalışmada totalde 276 hastanın 180'inde nüks saptanmışken bizim çalışmamızda da neredeyse benzer oranda 324 hastanın 205'inde nüks saptanmıştır. Azuolay ve arkadaşlarının çalışmasını kısıtlayan en önemli durum rekürren tanı döneminde hastaların preoperatif performans skoru verilerinin elde edilememiş olmasıdır. Bizim çalışmamızda, eşleştirilmiş ikili analiz verileri mevcut olmasa da; relaps cerrahi geçirmiş olma dışında, nükste KT alımı ve Re-radiation'un OS'ye katkılarının olduğun istatistiksel olarak anlamlı şekilde gösterilmiştir.

2018 yılında Sastry ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada yine relaps cerrahi ve kurtarma tedavilerinin sağkalıma etkisi araştırılmıştır. 368 hastalık progresyon saptanan popülasyonda 77 hasta relaps cerrahi geçirirken 291 hasta geçirmemiştir. 77 hastanın 12'sinde relaps cerrahiler progresyon geliştikçe devam ettirilmiştir. Tüm kohortta OS 19.5 ay, progresyon sonrası dönemde sağkalım 8.1 ay olarak saptanmıştır. Nüks esnasında relaps cerrahi yapılan ve yapılmayan hastalar için ortalama progresyon sonrası sağkalımlar sırasıyla 12,8 ve 7,0 ay olarak hesaplanmıştır. Progresyon nedeniyle relaps cerrahi uygulanan hastalarda, uygulanmayanlara göre 2,7 ay daha geç progresyon görülmüştür (13,7 ay vs 11,0 ay, $p = 0,03$).(244). Bu çalışmanın tanı sırasındaki yaş ortalaması 60.3 olup bizim çalışmamıza göre daha yaşlı popülasyon içermektedir. Bu çalışmanın ayırıcı özelliği, bu konuyla ilgili daha önce yapılan çalışmalarda raporlanandan daha fazla

oranda progrese GBM olup; başlangıç rezeksiyonunu takiben adjuvan KT/RT kullanımının yüksek olduğu (%95,7) ve nükste Bevasizumab kullanımının daha yaygın olduğu (tanımlanan tüm hastaların %76,1'i) bir hasta popülasyonunda, relaps cerrahinin sağkalıma etkisini araştırmıştır. Bizim çalışmamızda bu oranlar sırasıyla; %90.7 ve %83'tür. Dolayısıyla Bevasizumab kullanımı bizim çalışmamızda bu çalışmaya göre daha yaygın olup literatüre katkı konusunda çalışmamız oldukça anlamlıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, nüks GBM hastalarında, hastalara Gross total rezeksiyon uygulanmış olsa bile, relaps cerrahi geçirmenin, progresyon sonrası dönemde uzun süreli sağkalım ile anlamlı ilişkisi yoktur. Ek olarak çalışmanın sonuçlarına göre, ilk nükste KPS < 70 olması, ilk nükste Bevasizumab kullanımının ve ilk nükste KT kullanımının, progresyon sonrası sağkalımın iyileşmesiyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu belirlenmiştir. Sastry ve arkadaşları, literatürdeki relaps cerrahinin sağkalıma olan katkısını araştıran çalışmalarda, progresyon sonrası sağkalım yerine genel sağkalımın değerlendirilmesini; radyografik ilerleme sırasında kraniyotomi gibi daha yoğun tedavilere tabi tutulabilecek hastalar lehine sağkalımı abartılı gösterdikleri savıyla eleştirmiştir. Bizim çalışmamızda relaps cerrahi uygulamasının OS'ye istatistiksel olarak anlamlı katkısı olduğu belirlense de, PFS-2'ye istatistiksel anlamlı katkısı olmamıştır. Ayrıca bu çalışmada ilk nükste KPS<70 olması, ilk nükste Bevasizumab kullanımı ve ilk nükste KT kullanımının PFS-2'ye anlamlı katkısı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada relaps cerrahi geçiren 77 hastanın 12'si devam eden progresyonlarda da cerrahiler geçirmişken, bizim 79 hastalık relaps cerrahi popülasyonumuzun 23 tanesi yani %29.1'i, fazla sayıda relaps cerrahi geçirmiştir. Bu oranın, iki çalışma arasında oldukça farklı olmasının; progresyon sonrası sağkalım analizlerinde farklı sonuçlar alınmasına sebep olduğu düşünülebilir.

Re-radiation veya literatürdeki adlandırmasıyla kurtarma RT tedavisi, çalışmamızda yapılan tek değişkenli analizler sonucunda (HR: 0,595; %95 CI: 0,388-0,913; p=0,017) OS ile anlamlı ilişkili bulunmuş, çok değişkenli modelde ise bu istatistiksel anlamını yitirmiştir. Çalışmamızda Re-radiation alan hastalarda OS 58,23 ay olarak saptanırken, re-radiation almayan hastalarda OS 34,99 ay olarak hesaplanmıştır.

2013 yılında Ciammella ve arkadaşları tarafından yayınlanmış bir çalışmaya, 2007 ve 2012 yılları arasında yeni GBM tanısı almış olup eş zamanlı standart RT+Temozolamid tedavisi uygulanmış 91 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 15'ine nüks sırasında re-radiation uygulanmıştır. Ortalama OS 15 ay ve PFS 9 ay olarak hesaplanmıştır. Re-radiation uygulanan hastalar, en iyi destekleyici bakımla tedavi edilenlere kıyasla daha uzun bir sağkalım göstermiş olup; primer GBM tanısından itibaren ortalama OS 33'e karşı 9,9 ay olarak hesaplanmıştır (245). Ayrıca, relaps cerrahi veya nükste KT ile tedavi edilen hastalar, tedavi edilmeyen hastalara göre daha uzun bir OS süresi göstermiş; tanıdan itibaren ortalama OS bu hastalarda 17 ay olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda da tek değişkenli analizlerde, nükste KT alımının ve relaps cerrahinin OS'ye istatistiksel olarak anlamlı katkı sağladığı gösterilmiştir. Ciammella ve arkadaşlarının çalışmasındaki Çok değişkenli analiz OS'yi etkileyen prognostik faktörlerden; ileri yaşın ve yalnızca biyopsi uygulanan hastaların olumsuz prognostik etkisini doğrulamıştır. Çalışmamızdaki çok değişkenli analizde de benzer şekilde, hastanın tanı sırasındaki yaşının >50 olmasının prognuzu olumsuz etkilediği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmayla bizim çalışmamız arasındaki en önemli farklardan biri hasta popülasyonunun büyüklüğü olsa da, re-radiation alan hasta sayıları yakındır. Bizim çalışmamızda 205 nüks GBM hastanın, 26'sı re-radiation ile tedavi edilmiştir. Ciammella ve arkadaşlarının çalışmasında 91 nüks GBM hastasının 15'i re-radiation ile tedavi edilmiştir. Ciammella ve arkadaşlarının çalışmasında multidisipliner nöro-onkoloji takımı hastaların Re-radiation ile tedavi edilmesine karar vermiş; kararlarını gözetirken performans skoru düşük olup, lezyon lokasyonu uygun olmayan ve klinik olarak kötü durumda olan hastaları çalışmadan dışlamışlardır. Bizim çalışmamızdaki re-radiation alan hastaların tedavi almaları sırasında böyle bir kısıtlamaya gidilmeden, çok kötü performans skoru olmadığı sürece ve lezyon lokasyonu uygun olduğu durumlarda tedavi uygulanmıştır. Bu çalışmada uygulanan RT türü SBRT iken bizim çalışmamızda konvansiyonel RT yöntemi uygulanmıştır. Çalışmamız daha güncel olduğundan ve merkezimizde Bevasizumab+İrinotekan tedavisi nüks esnasında neredeyse standart KT rejimini olarak uygulandığından OS değerlerinin çalışmamızda daha yüksek olduğu düşünülebilir.

2020 yılında Ciernik ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada 2009-2017 arasında verileri retrospektif olarak incelenmiş 218 hastanın 124'ü, GBM tanısı aldıktan hemen sonra radikal rezeksiyon sonrasında adjuvan RT+Temozolamid tedavilerini tamamlamıştır. 26 hasta lokal nüksler nedeniyle re-radiation tedavisi almıştır. Üçlü tedavi alan 124 hastanın medyan OS'si sırasıyla 12 ay ve re-radiation alan 26 hasta için medyan OS 19,2 ay olarak hesaplanmıştır. Toplam >40 Gy doza kadar, günlük 1,6 ila 1,65 Gy fraksiyonları alan hastaların ortalama OS'si, daha yüksek günlük dozlarla veya toplam <40 Gy dozla tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında 24,6 ay olarak hesaplanmış, 21-28 fraksiyonla tedavi edilen hastaların ortalama OS'sinin 21,9 ay, 5-20 fraksiyon alan hastaların 15,8 ay ortalama OS'ye sahip olduğu görülmüştür(246). Bu çalışmada yaş, re-radiation serisinde daha kötü sonuçlar için bir risk faktörü olmuştur. Bizim çalışmamızda da, Ciernik ve arkadaşlarının ulaştığı sonuca benzer şekilde, nüks GBM hastalarında re-radiation tedavisinin OS'a olan olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı şekilde gösterilmiştir.

Çalışmamızda OS'yi etkileyen faktörlerden nükste KT alımı incelendiğinde, KT alan hastaların OS'si 36,49 ay iken, nükste KT almayanların OS'si 26,11 ay olarak hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,011$). Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan nükste KT alımı (HR: 0,472; %95 CI: 0,260-0,856; $p=0,013$), çok değişkenli analizle incelendiğinde de (HR: 0,276; %95 CI: 0,139-0,549; $p<0,001$) OS ile anlamlı ilişkisi sürmüştür.

2011 yılında Oh ve arkadaşları tarafından yapılan 67 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tüm hastalarda medyan OS 17,0 ay ve medyan PFS 6,8 ay olarak hesaplanmıştır. Nüks durumunda, 26 hastaya (%38,8) devamlı yoğun dozda TMZ verilmiş, 24 hastaya (%35,8) diğer kurtarma rejimleri verilmiş ve 17 hastaya (%25,4) tedavi verilmemiştir. Devamlı yoğun doz TMZ ile tedavi edilen hastaların ortalama sağ kalımının, diğer tüm tedavilerle karşılaştırıldığında daha uzun olduğu saptanmıştır (21,5 ay ve 12,4 ay, $p=0,019$). Medyan sağkalım, diğer kurtarma KT rejimleriyle tedavi edilenlerle benzer saptanmıştır (18,8 ay, $p=0,40$)(247). Bu çalışmadaki diğer KT rejimleri, Lomustin, Prokarbazine, Etoposid benzeri tedavilerden oluşmaktadır. Çalışmanın popülasyon sayısı oldukça sınırlı olsa da, nükste devamlı verilen temozolamidin sağkalıma olan katkısını belirtmesi

açısından anlamlıdır. Bizim çalışmamızda nükste Bevasizumab+İrinotekan ağırlıklı KT rejimi uygulansa da, nükste Temozolamidin uygulandığı hastalar da mevcuttur. Diğer kurtarma KT türleri çalışmamızda çok nadiren yer almaktadır. OS'nin çalışmamızda yüksek oluşunun bu çalışmayla kıyaslandığında, merkezimizde nükste ağırlıklı kullanılan Bevasizumab+İrinotekan rejimi ile ilgili olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda OS'yi bağımsız şekilde etkileyen faktörler incelendiğinde Bevasizumab almayan hastaların ortalama OS süresi 54,00 aydır. Bu değer, Bevasizumab alan hastaların ortalama OS süresine (30,01 ay) göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Grafik 4.7). Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda Bevasizumab kullanımı (HR: 2,001; %95 CI: 1,414-2,832; $p<0,001$)'nın OS ile anlamlı ilişkiye sahip olduğu anlaşılmıştır. Fakat Bevasizumab kullanımı, çok değişkenli modele dahil edildiğinde istatistiksel anlamını yitirmiştir.

2008 yılında Kreisl ve arkadaşlarının yayınladığı, rekürren GBM'li hastalarda tanı anında verilen tek ajan Bevasizumab'ı takiben, progresyonda Bevasizumab+İrinotekan tedavisinin uygulandığı 48 hastalık bir faz 2 çalışmasında ortalama PFS 16 hafta, ortalama OS 31 hafta, 6 aylık PFS %29, 6 aylık OS %59 olarak hesaplanmıştır. Gözlemlenen %29'luk 6 aylık PFS verisinin, Ulusal Sağlık Enstitüleri(NIH)'nin rekürren GBM hastalarına yönelik önceki faz I ve faz II çalışmalarından elde edilen veriler de dahil olmak üzere, geçmişteki etkisiz rejimlerle kıyaslandığında olumlu bir sonuç olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilme sırasındaki KPS ve önceki kemoterapi rejimi sayısının PFS üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görülmüşse de yaşı PFS üzerinde etkili olduğu saptanmıştır. Yaşı 53 veya daha büyük olan hastalar için ortalama PFS 30 hafta iken, daha genç hastalar için ortalama PFS 11 hafta olarak hesaplanmıştır(248).

2012 yılında Gil ve arkadaşları tarafından yayınlanmış bir çalışmada rekürren malign gliomalarda uygulanan Bevasizumab+İrinotekan tedavisinin, daha uzun OS sağladığı bildirilmiştir. Çalışmaya ortalama yaşı 53 olan 130 hasta kabul edilmiş olup, çalışmada %72 oranda GBM mevcuttur. OS, GBM için 8,8 ay ve anaplastik glioma(AG) için 11,2 ay olarak hesaplanmıştır. PFS-1 GBM için 5,1 ay ve AG için 4,6 ay olarak hesaplanmıştır (249). Bu çalışma, Rekürren malign

gliomalı hastalarda Bevacizumab+İrinotekan'ın; literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında yanıt oranları, PFS ve OS'yi iyileştirdiğini göstermiştir. Çalışmamızla oldukça fazla benzer yönleri olan, Gil ve arkadaşlarının çalışmasında; %72 olan GBM oranı bizim çalışmamızda %85,8'dir. Bizim çalışmamızda performans skoru verileri, istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir. Çalışmamızda, Tanı sırasındaki yaştan OS'ye etkisi istatistiksel anlamlı bulunmuştur ve literatürdeki çalışmalardaki verilerle oldukça benzerdir. Gil ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada yaştan OS ile istatistiksel anlamlı ilişkisi kurulamamıştır. Çalışmamız 205 nüks yüksek dereceli glioma hastası içermekte olup, hastaların yarısından fazlası, nüks olduğu saptanınca, Bevasizumab+İrinotekan KT rejimini almıştır. Bizim çalışmamızda Bevasizumab alan hastalardaki OS'nin almayanlara göre daha kısa olduğu görülmüştür. Gil ve arkadaşları, ulaştıkları; nüks malign gliomalarda "Bevasizumab+İrinotekan'ın OS, PFS ve yanıt alınma oranına olan olumlu etkisi olduğu" savı, literatürde 2012'den önce yayınlanmış çalışmalara göre daha uzun sağkalım süreleri elde etmelerine dayandırmışlardır. Çalışmamız kendi içerisinde Bevasizumab alan ve almayan gruplar olarak değerlendirilmiş olup, Bevasizumab alan grupta OS daha kısa bulunmuştur. Bevasizumab+İrinotekan tedavisinin, çalışmamızda nüks gliomalarda yaygın olarak kullanıldığı düşünülürse, bir veya daha fazla kez nüks olan hastalarda Bevasizumab+İrinotekan kullanımı yaygın olup, nüks olmayan hastalarda kullanılmamaktadır. Bu durum çalışmamızda Bevasizumab kullanılmış hasta kolunda, Bevasizumab kullanılmamış hasta koluna göre OS'nin daha kısa olmasını açıklayabilir. Çalışmamız Gil ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha güncel yılları da içerdiğinden, malign glioma ilk tanı tedavisinde Stupp rejiminin standart olarak uygulanması yıllar boyunca yaygınlaşmış olup, hasta kohortumuzun neredeyse tamamına yakınında da uygulanmıştır. Gil ve arkadaşlarının çalışmasında RT eş zamanlı Temozolamid 5 kür uygulanırken, bizim çalışmamızda standart olarak 6 kür Temozolamid uygulanması, çalışmamızdaki OS, PFS sürelerinin daha uzun olmasını açıklayabilir.

2014 yılında Gilbert ve arkadaşları tarafından yayınlanan, Nisan 2009-Mayıs 2011 tarihleri arasındaki 320 Bevasizumab alan kol, 317 plasebo kolu olmak üzere toplamda 637 hastanın dahil edildiği yeni tanı GBM hastalarında

Bevasizumab'ın PFS ve OS'ye etkisinin incelendiği bir çalışma, çalışmamızda aldığımız sonuçlarımızı karşılaştırmak için önem arz etmektedir. Randomize, çift kör, şekilde planlanmış olan bu çalışmada, yeni tanı GBM hastalar radyoterapi (60 Gy) ve günlük temozolomid ile tedavi edilip sonrasında 4.RT haftasında tedaviye Bevasizumab eklenmesi, plasebo grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki tüm hastalar incelendiğinde ortalama OS Bevasizumab alan kolda 15.7 ay, plasebo kolunda 16.1 ay olarak; ortalama PFS Bevasizumab alan kolda 10.7, plasebo kolunda 7.3 olarak sonuçlanmıştır(219). Bizim çalışmamızda bu çalışmanın tam aksine PFS-2 skoru incelendiğinde, Bevasizumabın PFS-2 ile anlamlı ilişkisi olmadığı fakat tek değişkenli analizde OS ile anlamlı ilişkisi olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda, bu çalışmanın aksine; hastaların neredeyse tamamına yakınında Bevasizumab tedavisi İrinotekan'la kombine halde kullanılmış olup, standart olarak 4. Haftada değil, nüks veya progresyon geliştiği esnada tercih edilmiştir. Çalışmamızda derece 3 glial tümörler de dahil edilmişken, Gilbert ve arkadaşlarının çalışmasına yalnızca derece 4 GBM tümörü olan hastalar dahil edilmiştir.

2018 yılında Gramatzki ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada Bevasizumab'ın GBM hastalarında yaşam kalitesini etkilerken OS'a etkisi olmadığı savı öne sürülmüştür. Çalışmada toplamda 310 GBM hastası tespit edilmiştir. Medyan OS, bilinen izositrat dehidrojenaz (IDH) wild tip (IDH1R132H-mutant olmayan) tümörleri (N= 248) olan hastalar için 13,5 ay iken, (2005-2009) öncesinde IDH wild tip hastalar için (P=0,761) 11,3 ay olarak hesaplanmıştır. IDH wild tip kohortunda herhangi bir zamanda bevasizumab kullanımı 2005-2009'da %19'dan 2010-2014'te %49'a çıkmıştır. Çok değişkenli analize göre, herhangi bir zamanda bevasizumab maruziyetinin hayatta kalma ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Ancak ikinci basamak tedavi sonrasında kortikosteroidlerin başlangıç dozu, bevasizumab alan hastaların %83'ünde yarıdan fazla azalırken, bevasizumab içermeyen rejimlerle tedavi edilen hastaların %48'inde azalmıştır. 2010-2014 IDH wild tip kohortunda, 241 hastanın 117'si (%48,5) hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda bevasizumab alırken, 2005-2009'daki 166 hastanın 32'si (%19,3) herhangi bir zamanda bevasizumab almıştır. 117 hastanın 13'ü ilk basamak tedavisinde bevasizumab almıştır. Yaş, KPS, rezeksiyon kapsamının,

MGMT promoteri metilasyon durumunun ve birinci basamak tedavi rejiminin, 2010-2014 kohortunda prognostik olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki PFS-2 bu çalışmada Nüks sonrası sağ kalım (PRS) şeklinde değerlendirilmiştir. İlk nüks sırasında Bevasizumab almayan hastaların PRS'si Bevasizumab alanlara göre özellikle genç hastalardan oluşan alt grupta, daha iyi saptanmıştır (18,7 aya kıyasla 10,8 ay)(250). Bizim çalışmamızda ise Bevasizumab alan hastaların PFS-2'si 17,15 ay iken, Bevasizumab almayan hastaların PFS-2'si, 16,54 ay olarak hesaplanmıştır. Bu durum Gramatzki ve arkadaşlarının çalışmasında, her ne kadar yaş ve cinsiyet her iki grup arasında dengeli olsa da, bevasizumab alan hastaların KPS'sinin daha düşük olması ve metillenmemiş MGMT promoteri olan tümörlerinin kontrol grubuna göre daha sık olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Gramatzki ve arkadaşlarının çalışmasında, medyan OS'nin bevasizumab öncesinden (2005–2009) bevasizumab dönemine (2010–2014) kadar önemli ölçüde değişmediğini, ancak IDH wild tip hastalarında 11,3 aydan 13,5 ay'a artışın daha iyi sonuçlara yönelik bir eğilime işaret ettiğini bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda Bevasizumab alan hastaların OS'si 30,01 ay olarak, Bevasizumab almayan hastaların OS'si 54,00 ay olarak hesaplanmıştır. Bu duruma Bevasizumab'ın kullanıldığı hastalarda performans skorunun düşüklüğünün veya Bevasizumab hâlihazırda çalışmamızda nüks tedavisi olarak kullanıldığından; kliniği kötü hastaların Bevasizumab kullanım sıklığının fazla olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Bizim çalışmamızda nüks sonrası KT alan hastalarda sağ kalım süreleri daha iyi bulunmuştur. Çalışmamızda Bevasizumab+İrinotekan'ın birlikte verilmesi Nüks tedavisinde (%57,6), 2. Progresyon tedavisinde (%32,1) ve 3. Progresyon tedavisinde (%28,6) en çok tercih edilen tedavi türü olmuştur. Ancak buna rağmen Bevasizumab alan hastaların sağ kalımı daha kötüdür. Bunu açıklayabilecek faktörler arasında Bevasizumaba bağlı gelişen; sekonder hipertansiyon, hematolojik toksik yan etkiler, tromboembolik hadiseler(DVT, PTE) ve Bevasizumab kaynaklı diğer advers olayların yer aldığı düşünülebilir. Ayrıca çalışmamızdaki hastaların bir kısmında mevcut olan komorbiditelerden dolayı tedavi türü olarak tek başına Bevasizumab tercih edilmiştir. Bu durum, çalışmamızda Bevasizumab alan hastaların sağ kalımlarının; Bevasizumab almayan hastalara göre daha düşük olmasını açıklayabilmektedir.

Nötrofil/Lenfosit Oranı(NLR)'nın, sistemik inflamatuvar yanıtın belirteçlerinden biri olduğu; kolon, prostat, mesane ve mide kanseri dahil olmak üzere birçok malignite için de kötü prognostik özellikli faktör olduğu literatürdeki çalışmalarda gösterilmiştir. Barberis ve arkadaşları NLR'nin, büyüme faktörleri, anjiyojenik faktörler ve diğer proneoplastik sinyal moleküllerinin mevcudiyetini artırarak; kanser hücrelerinin proliferasyonunu teşvik eden ve böylece daha kötü bir prognozu öngösterebilecek sistemik inflamatuvar yanıtın bir belirteci olduğu savını ileri sürmüştür(251). Sistemik inflamasyonun lökositler üzerindeki etkilerinin, nötrofillerdeki artışa eşlik eden lenfositlerin artan marjinalizasyonu ve apoptozundan kaynaklanabilecek olan lenfositlerdeki azalma şeklinde olduğu literatürde belirtilmiştir. Lenfosit sayısının azalmaya bağlı hücre aracılı bağışıklığın azalma hatta kaybolma riski mevcuttur. GBM ve diğer kanserlerde, tümörü infiltrate eden lenfositlerin daha iyi bir prognoz ile ilişkili olması, antitümör reaksiyonlarının hem sistemik hem de lokal göstergelerinin prognostik değere sahip olduğunu ortaya koymaktadır(252).

Yüksek dereceli glioma tanılı hastalarda, N/L skorlarını incelemiş olan geçmişteki çalışmalar; çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. N/L skorunun prognostik önemini destekleyen biyolojik temel tam olarak anlaşılamamıştır. Nötrofili olarak ortaya çıkan kronik sistemik inflamasyon ve buna müteakip miyelopoez, kanserin ayırt edici özelliğidir. Nötrofil, adaptif immün yanıtta yer alan lenfositlerin marjinalizasyonu ve apoptozu yoluyla anti-tümör immün yanıtını baskılamaktadır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, bilinen diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak, N/L skorunun yetişkin glioblastoma multiforme (GBM) hastaları için kötü bir prognoz belirteci olduğunu göstermiştir(253-255)

Önceki veriler, N/L skorunun iki kategorili bir değişken olarak analiz edilmesi gerektiğini öne sürmüştü; N/L skorunun 4'ten büyük veya eşit oluşunun, N/L skorunun 4'ten küçük olmasına göre daha kötü bir prognozu olduğunu bildirmiştir(253, 254, 256).

Bizim çalışmamızdaki veriler incelendiğinde hastaların tedavi öncesi ve tedaviden sonraki 3. ay N/L skorlarının anlamlı bir fark gösterip göstermediğini test etmek amacıyla yapılan analiz sonuçlarına göre N/L skorları ortanca değerleri

tedavi öncesinde 2,91(1,95-5,6) iken tedaviden sonraki 3. ayda 3,32 (2-5,82) olarak hesaplanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($z=-0,811$, $p=0,417$). Tedavi sonrasında 147 hastanın N/L skoru azalırken, 148 hastanın N/L skoru artmıştır. N/L skoru değişmeyen hasta ise olmamıştır.

Çalışmamızda N/L oranının OS'ya prognostik etkisi incelendiğinde; tek değişkenli analizde N/L oranı (HR: 1,957; %95 CI: 1,516-2,526; $p<0,001$)'nın OS ile ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş olup N/L oranının çok değişkenli analizde de (HR: 1,163; %95 CI: 1,150-2,264; $p=0,006$) OS ile anlamlı ilişkisinin sürdüğü görülmüştür. Elde ettiğimiz verilerde N/L oranı için 3,81'in altında değere sahip olan hastaların ortalama OS değerinin 45,45 ay olduğu görülmektedir. Buna karşın, N/L oranı en az 3,81 olan hastaların hastaların ortalama OS değeri 23,74 ay olarak hesaplanmıştır. Literatüre benzer şekilde N/L oranının yüksekliğinin, yüksek dereceli glioma tanılı hastalarda prognozu olumsuz etkileyen faktörlerden biri olduğu saptanmıştır.

Gan ve arkadaşları tarafından 2019'da yapılan, 135 yaşlı hastada N/L skorunun bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığını inceleyen bir çalışmada; 135 hastanın, 65'inde (%48.1) başlangıç N/L skoru 3'e büyük veya eşit; 70 (%51,9) hastanın başlangıç N/L skoru 3 ten küçük bulunmuştur. N/L skoru 3'e büyük veya eşit olanlarda OS 9.6 ay ve N/L skoru 3'ten küçük olanlarda OS 17.1 ay olarak hesaplanmıştır. Tek değişkenli analizde N/L skoru 3'e büyük veya eşit olması OS ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizde de, OS ile ilişki anlamlılığını korumuş ve daha kötü OS için bağımsız prognostik gösterge olarak belirlenmiştir(255). Literatürdeki diğer çalışmalar yaygın olarak "4" cut off değerini kullanmış olup Gan ve arkadaşları N/L skoru için "3" cut off değerini kullanmıştır. Bizim çalışmamızdaysa hastaların N/L oranını belirlemek amacıyla tedavi öncesi N/L değeri üzerinden ROC analiziyle hesaplanan bir cut-off noktası kullanılmıştır. Hastalar 3,81 olarak hesaplanan cut-off noktasına göre iki gruba ayrılmıştır. Gan ve arkadaşlarının N/L skoru açısından çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşması, her iki çalışmadaki hasta popülasyonlarının 3 ve 4. Derece tümör oranlarının oldukça benzer olmasıyla açıklanabilir.

Brenner ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı, GBM tanılı hastalarda tedavi öncesi N/L skorunun prognostik önemini inceleyen 89 hastayı içeren bir çalışmada; hastalar çalışmamızın aksine OS ve PFS'yi etkileyeceği düşüncesiyle 2.5, 3, ve 4 şeklinde 3 cut-off değer belirlenerek, 2'li gruplara bölünmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde PFS ile anlamlı ilişki saptanmamış fakat çalışmamızdan farklı olarak N/L skoruyla OS arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır. Brenner ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama OS 15.5 ay ve ortalama PFS 10,2 ay olarak hesaplanmıştır(257). Çalışmamız, Brenner ve arkadaşlarının kendi çalışmalarındaki az hasta sayısı nedeniyle istatistiksel anlamlı bulgu edememe düşüncesini ispatlar niteliktedir. Brenner ve arkadaşlarının çalışmasındaki az sayıdaki hasta popülasyonunun aksine, çalışmamızda neredeyse 4 katı popülasyonla çalışılmış ve N/L skoruyla OS arasında ilişki kurulabilmiştir. Hastaların geçmişte kullandığı ve N/L skorunu etkileyebilecek medikasyonların; Çalışmamızla bu çalışma arasındaki en önemli fark bu çalışmada nükste Bevasizumab kullanımının %37.1 ile sınırlı kalmasıdır. Brenner ve arkadaşlarının çalışmasına kıyasla, Bevasizumab kullanım oranının ve ortalama OS ve PFS'nin çalışmamızda daha yüksek değerlerde olması, elde ettiğimiz istatistiksel anlamlı N/S oranını açıklayabilir. Ayrıca bu çalışmada, literatürde en sık rastlanan 3 cut-off değeri kullanılmasına rağmen istatistiksel anlamlı sonuç elde edilemeyişi, çalışmamızda tercih ettiğimiz şekilde ROC analiziyle elde edilen N/L skoru değerlendirmesinin, standart cut-off seçimine göre daha tercih edilebilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

CBTRUS'un 2014-2018 yılları arasındaki verilerine göre malign SSS tümörlerinin yaklaşık %55,4'ü erkeklerde (2011 ile 2016 arasında 67.930 tümör) ve %44,6'sı kadınlarda (2012 ile 2016 arasında 54.639 tümör) saptanmıştır(136). Çalışmamız yüksek dereceli gliomaları içermekte; yüksek dereceli gliomalar malign özellikler göstermektedir. Oransal olarak erkek/kadın cinsiyet oranı literatürle uyumlu özellik göstermekte olup çalışmamızdaki hastaların %59,6'sı erkek, %40,4'ü kadındır. Geçmişte yapılmış bir çalışmada erkek cinsiyetteki bireylerde GBM gelişmesi olasılığının kadın cinsiyettekilere göre yaklaşık bir buçuk ila iki kat arasında daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir(258).

Çalışmamızda DSÖ 2016 SSS sınıflandırması temel alındığında hastaların %85,8'i "GBM"; DSÖ 2021 Revize kriterlerine göre ise hastaların %82,1'i "Glioblastoma, IDH Wild Type" histolojik subtipindedir. Literatür incelendiğinde, çalışmamızdakine benzer şekilde tüm malign SSS tümörleri içinde en yaygın olanın GBM olduğu saptanmıştır(136, 214). Çalışmamızdaki oranın literatüre göre daha yüksek çıkmasının nedeni çalışmamızda düşük dereceli gliomaların dışlanarak yalnızca yüksek dereceli gliomaların dahil edilmesidir.

2021 yılındaki DSÖ revizyon sonrası kriterlere göre belirlenen derece değişkenleri çerçevesinde sağ kalım durumunun farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan analizde 2016 sınıflandırmasına göre Exitus olan hastaların %92,2'si önceki kriterlere göre derece 4 olan hastalardan oluşmaktayken sağ kalan hastalarınsa %64,7'si derece 4'tür.2021 yılındaki revizyon sonrası kriterlere göre bakıldığında Exitus olan hastaların derece 4 olma durumu (%95,9), sağ kalan hastaların derece 4 olma durumuna (%70,6) göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Bu durumun İstatistiksel açıdan anlamlı bulunması($p<0,001$), DSÖ'nün revizyonu ile beraber derecelendirmenin daha tutarlı bir minvalde olduğunu göstermektedir. Ayrıca literatürdekine benzer şekilde her iki sınıflandırma için, derece 3 olan hastaların sağ kalma durumları, exitus olma durumlarına göre daha yüksek değerler almıştır.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda, yüksek dereceli glioma tanılı hastalarda; klinik ve morfolojik özellikler, hastaların tanı anında ve progresyonlar gerçekleştiği sırada aldığı tedavi çeşitlerinden hastalık prognozu ve sağ kalımı üzerine etkili olan faktörler incelenerek aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- 1- Gliomalar SSS tümörleri arasında en sık karşılaşılan tanı türüdür. Çalışmamızda incelenen derece 3 ve derece 4 gliomalardaki histolojik subtipler arasında; en çok Glioblastoma, IDH Wild Type'a, daha sonra Astrositom, IDH Mutant'a ve en az sıklıkta Oligodendrogliom, IDH Mutant ve 1p/19q delesyonlu type'a rastlanmıştır.
- 2- Çalışmamızdaki veriler ışığında, derece değişkenlerinde geçmişteki DSÖ 2016 ve Revize DSÖ 2021 tanı kriterlerine göre yapılan değerlendirmede, Exitus olan hastaların derece 4 olma oranı DSÖ 2016 tanı kriterlerinde %92,2 iken DSÖ 2021 tanı kriterlerinde %95,9 olarak tespit edilmiştir. DSÖ tanı kriterlerinde yapılan değişikliklerin, hastalığın gidişatını belirleme konusundaki önemi, çalışmamızla belirlenmiştir.
- 3- Çalışmamızda yüksek dereceli gliomaların sağ kalım süreleri incelendiğinde ortalama OS 36,923 ay, ortalama PFS-1, 19,850 ay, ortalama PFS-2, 17,586 ay olarak hesaplanmıştır.
- 4- Tanı yaşıyla ortalama sağ kalımlar arasında ters orantı mevcut olup, tanı yaşı 55 yaş ve altı olan hastalarda ortalama sağkalım süreleri tanı yaşı 55'in üzerinde olan hastalara göre daha uzun saptanmıştır.
- 5- Başvuru şikayeti nöbet olan hastaların ortalama sağkalımı, nöbet şikayetiyle başvurmamış hastalara göre daha uzun saptanmıştır.
- 6- Nüks gelişen hastalarda relaps cerrahi geçirmiş olmanın, hastaların sağ kalımlarına olumlu katkı gösterdiği belirlenmiştir.
- 7- Kurtarma tedavisi şeklinde verilen Re-Radiation ve nükste KT alımı'nın hastaların sağ kalımı üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.
- 8- Çalışmamızdaki hastalardan Bevasizumab tedavisi almış olanların, Bevasizumab tedavisi almamış olanlara göre sağ kalımlarının daha kısa olduğu saptanmıştır.

- 9- Tanı anında N/L oranı 3.81 altındaki değerleri olan hastaların, N/L oranı 3.81 ve üzerinde olanlara göre daha uzun sağ kalım gösterdiği belirlenmiştir.



7.ÖZET

Giriş: Beyin ve diğer SSS tümörleri, 40 yaş ve üstü erişkinlerde en sık görülen 8. Kanser türüdür. Gliomalar, tüm primer beyin ve SSS tümörlerinin %24'ünü oluşturur; bu tümörler histolojide, iyi huylu türlerden; en agresif ve ölümcül derece IV GBM'e kadar büyük farklılıklar göstermektedir. Son yıllarda gliomaların moleküler özelliklerinin daha iyi anlaşılması, hastaların genomik profillemeye dayalı olarak sınıflandırılmasına yardımcı olmuş ancak klinik deney sonuçlarında henüz önemli ilerlemeler kaydedilememiş, yeni ajanlara verilen yanıtlar şu ana kadar zayıf olmuştur. Yaptığımız çalışmanın amacı, yüksek dereceli glioma tanılı hastaların verileri analiz edilerek klinik belirtiler, tedavi sonuçları ve prognostik faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi; bu verilerle, farklı glioma tiplerine sahip hastaların gelecekte tedavi ve yönetimini iyileştirmek için öngörü sağlanmasıdır.

Materyal-Metod: Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvurmuş, Ocak 2010 ve Aralık 2022 tarihleri arasında Derece 3 ve Derece 4 Glioma patolojik tanısı olmuş olan 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif olarak planlanmış olup, hasta özellikleri olarak tanı yaşı, cinsiyeti, ECOG performans skoru, tümörün histolojik subtipi, tümör lokalizasyonu, tümörün boyutu, uygulanan tedaviler, uygulanan cerrahi rezeksiyonun tipi, nükste kemoterapi alımı ve kür sayıları, radyoterapi alma durumu, relaps cerrahi olma durumu, komorbidite bilgileri, hasta dosyasından, hastane veritabanından ve patoloji raporlarından elde edilerek kayıt altına alınmıştır. Hastalarda progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı etkileyen faktörler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada 324 yüksek dereceli glioma tanılı hastanın verileri incelenmiştir. Çalışmadaki hastaların tanı yaşı ortalaması 54'tür. Ortalama OS 36,92 ay, ortalama PFS-1 19,85 ay, ortalama PFS-2 17,58 ay olarak hesaplanmıştır. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda verilen tanı yaşı ($p<0,001$), başvuru anında nöbet şikayeti olması ($p=0,013$), relaps cerrahi ($p=0,001$), re-radiation ($p=0,017$), nükste KT alımı ($p=0,013$), Bevasizumab kullanımı ($p<0,001$) ve N/L

oranı ($p<0,001$) değişkenlerinin OS ile anlamlı ilişkiye sahip olduğu anlaşılmıştır. Çok değişkenli analizde tanı yaşının ($p<0,001$), nükste KT alımının ($p<0,001$) ve N/L oranının ($p=0,006$) OS ile anlamlı ilişkileri sürmüştür ancak başvuru anında nöbet şikayetinin olması, relaps cerrahi, re-radiation ve Bevasizumab kullanımı değişkenlerinin anlamlılığı kaybolmuştur. PFS-1 için yapılan tek değişkenli analiz sonucunda, tanı yaşı değişkeninde anlamlı sonuç elde edilmiştir. Tanı yaşı 55'in üzerinde olan hastaların PFS-1 değeri, tanı yaşı 55 ve 55'in altında olanlara göre 2,17 kat daha kötüdür ($p<0,001$). Çok değişkenli analiz sonucunda da, tanı yaşındaki anlamlılık devam etmiş, ancak diğer değişkenlerden anlamlı bir sonuç çıkmamıştır ($p<0,001$). PFS-2'de Relaps Cerrahi, Re-radiation, Nükste KT alımı ve Bevasizumab değişkenleri çerçevesinde hastaların sağ kalım sürelerinde herhangi anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). PFS-2 için yapılan çok değişkenli analiz sonucunda, Nükste KT alımı değişkeninde anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır. Nükste KT alan hastaların exitus olma durumu, KT almayanlara 0,478 katıdır ($p=0,038$).

Sonuç: Çalışmamızdaki veriler ve literatür incelendiğinde Yüksek dereceli gliomalı hastalar için Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi standart tedavi seçenekleri olup; uygulanan bu sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle, hastalarda agresif hastalık seyri, kısa sağ kalım oranları ve erken relaps süreleri gözlenmeye devam etmektedir. Son yıllarda hastaların genel sağkalımında ılımlı bir iyileşme sağlanmasına karşın hala elde edilen sonuçlar yetersizdir. Güncel rejimler arasında RT eş zamanlı Temozolamid tedavisinin temel tedavi türünü oluşturduğu yüksek dereceli glioma tanılı hastalarda, histolojik subtipin ve immünohistokimyasal belirteçlerin prognostik olarak belirgin önem kazandığı günümüzde; sağ kalıma belirgin olarak fayda sağlayan yeni ve spesifik tedavi türlerine ihtiyaç mevcuttur. Gelecekte yüksek dereceli gliomalarda morfolojik özelliklerin yanında, moleküler analiz değerlendirmelerinin yapılması, hedefe yönelik etkin tedavilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler; Glioma, Glioblastoma Multiforme, Prognoz, Sağ kalım, Temozolamid, Bevasizumab

8.ABSTRACT

Introduction: Brain and other central nervous system (CNS) tumors are the 8th most common cancer type in adults aged 40 and older. Gliomas make up 24% of all primary brain and CNS tumors; these tumors exhibit significant differences in histology, ranging from benign types to the highly aggressive and deadly Grade IV GBM. In recent years, a better understanding of the molecular characteristics of gliomas has aided in classifying patients based on genomic profiling. However, significant progress has not yet been made in clinical trial outcomes, and responses to new agents have been weak so far. The aim of our study is to retrospectively evaluate clinical symptoms, treatment outcomes, and prognostic factors by analyzing data from patients diagnosed with high-grade gliomas. With this data, we aim to provide insights for improving the future treatment and management of patients with different glioma types.

Materials and Methods: This study included patients aged 18 and above who had been referred to the Medical Oncology Clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine and were diagnosed with Grade 3 and Grade 4 Gliomas between January 2010 and December 2022. The study was planned retrospectively, and patient characteristics such as age at diagnosis, gender, ECOG performance score, histological subtype of the tumor, tumor localization, tumor size, administered treatments, type of surgical resection performed, receipt of adjuvant chemotherapy, and the number of cycles, radiotherapy status, relapse surgery status, comorbidity information were recorded by extracting data from patient records, hospital databases, and pathology reports. Factors influencing progression-free survival and overall survival in patients were assessed.

Findings: The data of 324 patients diagnosed with high-grade gliomas were analyzed in this study. The mean age at diagnosis of the patients in the study was 54 years. The average overall survival (OS) was calculated as 36.92 months, the average progression-free survival-1 (PFS-1) was 19.85 months, and the average progression-free survival-2 (PFS-2) was 17.58 months. Univariate analyses revealed that the variables of age at diagnosis ($p<0.001$), having seizures at the time

of admission ($p=0.013$), relapse surgery ($p=0.001$), re-radiation ($p=0.017$), receiving chemotherapy at relapse ($p=0.013$), Bevacizumab use ($p<0.001$), and the N/L ratio ($p<0.001$) were significantly associated with OS. In the multivariate analysis, age at diagnosis ($p<0.001$), receiving chemotherapy at relapse ($p<0.001$), and the N/L ratio ($p=0.006$) remained significantly associated with OS, while the significance of variables such as having seizures at the time of admission, relapse surgery, re-radiation, and Bevacizumab use disappeared. In the univariate analysis for PFS-1, a significant result was obtained for the variable of age at diagnosis. Patients aged 55 and above had a PFS-1 value 2.17 times worse than those aged below 55 ($p<0.001$). In the multivariate analysis for PFS-1, the significance of age at diagnosis continued, but no significant result was obtained from the other variables ($p<0.001$). For PFS-2, no significant difference was found in patients' survival times within the framework of variables such as relapse surgery, re-radiation, receiving chemotherapy at relapse, and Bevacizumab ($p>0.05$). In the multivariate analysis for PFS-2, a significant result was obtained for receiving chemotherapy at relapse. The likelihood of exitus for patients receiving chemotherapy at relapse was 0.478 times compared to those who did not receive chemotherapy ($p=0.038$).

Conclusion: When examining our study data in conjunction with the literature, it becomes evident that surgery, radiotherapy, and chemotherapy are the standard treatment options for patients with high-grade gliomas. However, due to the limited treatment options currently available, aggressive disease progression, short survival rates, and early relapse periods continue to be observed in these patients. Although there has been some modest improvement in overall survival in recent years, the results obtained are still inadequate. In the context of contemporary regimens, concurrent radiotherapy with Temozolomide remains the cornerstone of treatment for patients diagnosed with high-grade gliomas. Histological subtypes and immunohistochemical markers have gained significant prognostic importance in today's context. There is a need for new and specific treatment modalities that significantly benefit survival. In the future, alongside morphological features, the evaluation of molecular analysis assessments in high-grade gliomas will contribute to the development of targeted therapies.

Keywords: Glioma, Glioblastoma Multiforme, Prognosis, Survival, Temozolomide, Bevacizumab



9. KAYNAKLAR

1. Ostrom QT, Francis SS, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of brain and other CNS tumors. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2021;21:1-12.
2. Low JT, Ostrom QT, Cioffi G, Neff C, Waite KA, Kruchko C, et al. Primary brain and other central nervous system tumors in the United States (2014-2018): A summary of the CBTRUS statistical report for clinicians. *Neuro-Oncology Practice*. 2022;9(3):165-82.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol*. 2015;17 Suppl 4(Suppl 4):iv1-iv62.
4. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol*. 2013;15 Suppl 2(Suppl 2):ii1-56.
5. 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.
6. Barchana M, Margaliot M, Liphshitz I. Changes in brain glioma incidence and laterality correlates with use of mobile phones-a nationwide population based study in Israel. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012;13(11):5857-63.
7. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131:803-20.
8. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23(8):1231-51.
9. Yang K, Wu Z, Zhang H, Zhang N, Wu W, Wang Z, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. *Molecular Cancer*. 2022;21(1):1-32.
10. Kim B, Soisson E, Duma C, Chen P, Hafer R, Cox C, et al. Treatment of recurrent high grade gliomas with hypofractionated stereotactic image-guided helical tomotherapy. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2011;113(6):509-12.
11. Yang S-H, Kim M-K, Lee T-K, Lee K-S, Jeun S-S, Park C-K, et al. Temozolomide chemotherapy in patients with recurrent malignant gliomas. *Journal of Korean medical science*. 2006;21(4):739-44.

12. Nieder C, Andratschke N, Wiedenmann N, Busch R, Grosu AL, Molls M. Radiotherapy for high-grade gliomas. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2004;180(7):401.
13. Kocher M, Kunze S, Eich H-T, Semrau R, Müller R-P. Efficacy and toxicity of postoperative temozolomide radiochemotherapy in malignant glioma. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2005;181(3):157.
14. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology*. 2020;22(Supplement_1):iv1-iv96.
15. Gittleman HR, Ostrom QT, Rouse CD, Dowling JA, De Blank PM, Kruchko CA, et al. Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010. *Cancer*. 2015;121(1):102-12.
16. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurologic Clinics*. 2016;34(4):981-98.
17. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncology*. 2017;19(suppl_5):v1-v88.
18. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-Oncology*. 2014;16(7):896-913.
19. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(2):190-8.
20. Mescher AL. Junqueira's basic histology : text and atlas. Sixteenth edition. 50th anniversary edition ed. New York: McGraw-Hill; 2021.
21. Virchow. R. Die krankhaften Geschwülste. Berlin: Verlag von August Hirschwald; . 1865.
22. Bennett H GR. Excision of a tumour from the brain. *Lancet* 2:1090–1091. (1884).
23. J M. Über den feineren Bau und die Formen der Krankhaften Geschwülste. Reimer: Berlin. (1838).
24. Bailey P CH. A Classification of The Tumors of The Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis. Lippincot JB: Philadelphia. (1926).
25. K Z. Brain Tumors. Their Biology and Pathology, 3rd edn. Springer Verlag: Berlin. (1986).

26. Kernohan JW MR, Svien HJ, Adson AW A simplified classification of gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 24:71–75. (1949).
27. KJ Z. *Atlas of Gross Neurosurgical Pathology*. Springer: Berlin. (1975)
28. KJ Z. *Atlas of the Histology of Brain Tumors*. Springer: Berlin. (1971).
29. International Union Against Cancer(UICC). Committee on Tumor Nomenclature (1965) *Illustrated Tumor Nomenclature* pSB.
30. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas: A simple and reproducible method. *Cancer* [online]. 1988; 62 (10): 2152-65.
31. KJ Z. *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. World Health Organization: Geneva. (1979).
32. Ohgaki H, Kleihues P. The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma Definition of Primary and Secondary Glioblastomas. *Clinical cancer research*. 2013;19(4):764-72.
33. Horbinski C, Ligon KL, Brastianos P, Huse JT, Venere M, Chang S, et al. The medical necessity of advanced molecular testing in the diagnosis and treatment of brain tumor patients. *Neuro-Oncology*. 2019;21(12):1498-508.
34. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, et al. Announcing cIMPACT-NOW: the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy. Springer; 2017. p. 1-3.
35. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. Wiley Online Library; 2020.
36. Louis DN, von Deimling A. Grading of diffuse astrocytic gliomas: Broders, Kernohan, Zülch, the WHO... and Shakespeare. *Acta neuropathologica*. 2017;134:517-20.
37. Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, Aldape K, Capper D, Hawkins C, et al. cIMPACT-NOW: a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates. *Brain Pathology*. 2019;29(4):469-72.
38. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, Batchelor TT, Cairncross JG, et al. cIMPACT-NOW update 1: not otherwise specified (NOS) and not elsewhere classified (NEC). *Acta neuropathologica*. 2018;135:481-4.
39. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta neuropathologica*. 2020;139:603-8.

40. Tesileanu CMS, Dirven L, Wijnenga MM, Koekkoek JA, Vincent AJ, Dubbink HJ, et al. Survival of diffuse astrocytic glioma, IDH1/2 wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: a confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. *Neuro-Oncology*. 2020;22(4):515-23.
41. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. *Acta neuropathologica*. 2018;136:805-10.
42. Carrillo J, Lai A, Nghiemphu P, Kim H, Phillips H, Kharbanda S, et al. Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma. *American Journal of Neuroradiology*. 2012;33(7):1349-55.
43. Laigle-Donadey F, Martin-Duverneuil N, Lejeune J, Criniere E, Capelle L, Duffau H, et al. Correlations between molecular profile and radiologic pattern in oligodendroglial tumors. *Neurology*. 2004;63(12):2360-2.
44. Wefel JS, Noll KR, Rao G, Cahill DP. Neurocognitive function varies by IDH1 genetic mutation status in patients with malignant glioma prior to surgical resection. *Neuro-Oncology*. 2016;18(12):1656-63.
45. Patel SH, Poisson LM, Brat DJ, Zhou Y, Cooper L, Snuderl M, et al. T2–FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project T2–FLAIR Mismatch Predicts Low-Grade Glioma Molecular Class. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(20):6078-85.
46. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaeckle K, Junck L, et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *The lancet oncology*. 2011;12(6):583-93.
47. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol*. 2015;129(6):867-73.
48. Cancer Genome Atlas Research N, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2481-98.

49. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta neuropathologica*. 2015;129:867-73.
50. Barresi V, Eccher A, Simbolo M, Cappellini R, Ricciardi GK, Calabria F, et al. Diffuse gliomas in patients aged 55 years or over: a suggestion for IDH mutation testing. *Neuropathology*. 2020;40(1):68-74.
51. Robinson C, Kleinschmidt-DeMasters B. IDH1-mutation in diffuse gliomas in persons age 55 years and over. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2017;76(2):151-4.
52. Korshunov A, Casalini B, Chavez L, Hielscher T, Sill M, Ryzhova M, et al. Integrated molecular characterization of IDH-mutant glioblastomas. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2019;45(2):108-18.
53. Melin BS, Barnholtz-Sloan JS, Wrensch MR, Johansen C, Il'yasova D, Kinnersley B, et al. Genome-wide association study of glioma subtypes identifies specific differences in genetic susceptibility to glioblastoma and non-glioblastoma tumors. *Nature genetics*. 2017;49(5):789-94.
54. Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, Dobbins SE, Sanson M, Malmer B, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nature genetics*. 2009;41(8):899-904.
55. Eckel-Passow JE, Drucker KL, Kollmeyer TM, Kosel ML, Decker PA, Molinaro AM, et al. Adult diffuse glioma GWAS by molecular subtype identifies variants in D2HGDH and FAM20C. *Neuro-Oncology*. 2020;22(11):1602-13.
56. Kleihues P, Schäuble B, zur Hausen A, Estève J, Ohgaki H. Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families. *The American journal of pathology*. 1997;150(1):1.
57. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer research*. 2003;63(20):6643-50.
58. López GY, Van Ziffle J, Onodera C, Grenert JP, Yeh I, Bastian BC, et al. The genetic landscape of gliomas arising after therapeutic radiation. *Acta neuropathologica*. 2019;137:139-50.

59. Rollison DE, Utaipat U, Ryschkewitsch C, Hou J, Goldthwaite P, Daniel R, et al. Investigation of human brain tumors for the presence of polyomavirus genome sequences by two independent laboratories. *International journal of cancer*. 2005;113(5):769-74.
60. Venteicher AS, Tirosh I, Hebert C, Yizhak K, Neftel C, Filbin MG, et al. Decoupling genetics, lineages, and microenvironment in IDH-mutant gliomas by single-cell RNA-seq. *Science*. 2017;355(6332):eaai8478.
61. Liu C, Sage JC, Miller MR, Verhaak RG, Hippenmeyer S, Vogel H, et al. Mosaic analysis with double markers reveals tumor cell of origin in glioma. *Cell*. 2011;146(2):209-21.
62. Lindberg N, Jiang Y, Xie Y, Bolouri H, Kastemar M, Olofsson T, et al. Oncogenic signaling is dominant to cell of origin and dictates astrocytic or oligodendroglial tumor development from oligodendrocyte precursor cells. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(44):14644-51.
63. Koga T, Chaim IA, Benitez JA, Markmiller S, Parisian AD, Hevner RF, et al. Longitudinal assessment of tumor development using cancer avatars derived from genetically engineered pluripotent stem cells. *Nature communications*. 2020;11(1):550.
64. Chen R, Nishimura MC, Kharbanda S, Peale F, Deng Y, Daemen A, et al. Hominoid-specific enzyme GLUD2 promotes growth of IDH1 R132H glioma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(39):14217-22.
65. Waitkus MS, Pirozzi CJ, Moure CJ, Diplas BH, Hansen LJ, Carpenter AB, et al. Adaptive Evolution of the GDH2 Allosteric Domain Promotes Gliomagenesis by Resolving IDH1R132H-Induced Metabolic LiabilitiesGDH2 as a Metabolic Driver of IDH1-Mutant Gliomas. *Cancer research*. 2018;78(1):36-50.
66. Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta neuropathologica*. 2008;116:597-602.
67. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *science*. 2008;321(5897):1807-12.
68. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *The American journal of pathology*. 2009;174(4):1149-53.
69. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New England journal of medicine*. 2009;360(8):765-73.

70. Xu X, Zhao J, Xu Z, Peng B, Huang Q, Arnold E, et al. Structures of human cytosolic NADP-dependent isocitrate dehydrogenase reveal a novel self-regulatory mechanism of activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(32):33946-57.
71. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009;462(7274):739-44.
72. Christensen BC, Smith AA, Zheng S, Koestler DC, Houseman EA, Marsit CJ, et al. DNA methylation, isocitrate dehydrogenase mutation, and survival in glioma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(2):143-53.
73. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer cell*. 2010;18(6):553-67.
74. Turcan S, Rohle D, Goenka A, Walsh LA, Fang F, Yilmaz E, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylation phenotype. *Nature*. 2012;483(7390):479-83.
75. Lu C, Ward PS, Kapoor GS, Rohle D, Turcan S, Abdel-Wahab O, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature*. 2012;483(7390):474-8.
76. Nakamura M, Watanabe T, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Promoter methylation of the DNA repair gene MGMT in astrocytomas is frequently associated with G: C→ A: T mutations of the TP53 tumor suppressor gene. *Carcinogenesis*. 2001;22(10):1715-9.
77. Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, Senbabaoglu Y, Schultz N, Sander C. Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. *Nature genetics*. 2013;45(10):1127-33.
78. Gerson SL. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(4):296-307.
79. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(19):1350-4.
80. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed BA, 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.

81. Kannan K, Inagaki A, Silber J, Gorovets D, Zhang J, Kastenhuber ER, et al. Whole exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget*. 2012;3(10):1194.
82. Brat D, Verhaak R, Aldape K, Yung W, Salama S, Cooper L, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N. Engl. J. Med.* 2015. 2015;2481:10.
83. Clynes D, Higgs DR, Gibbons RJ. The chromatin remodeller ATRX: a repeat offender in human disease. *Trends in biochemical sciences*. 2013;38(9):461-6.
84. Conte D, Huh M, Goodall E, Delorme M, Parks RJ, Picketts DJ. Loss of Atrx sensitizes cells to DNA damaging agents through p53-mediated death pathways. *PLoS One*. 2012;7(12):e52167.
85. Heaphy CM, De Wilde 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-.
86. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2499-508.
87. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettegowda C, Agrawal N, Diaz Jr LA, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013;110(15):6021-6.
88. Li KK-W, Shi Z-f, Malta TM, Chan AK-Y, Cheng S, Kwan JSH, et al. Identification of subsets of IDH-mutant glioblastomas with distinct epigenetic and copy number alterations and stratified clinical risks. *Neuro-Oncology Advances*. 2019;1(1):vdz015.
89. Hu H, Mu Q, Bao Z, Chen Y, Liu Y, Chen J, et al. Mutational landscape of secondary glioblastoma guides MET-targeted trial in brain tumor. *Cell*. 2018;175(6):1665-78. e18.
90. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(19):6002-7.
91. Lai A, Kharbanda S, Pope WB, Tran A, Solis OE, Peale F, et al. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(34):4482.
92. Watanabe K, Peraud A, Gratas C, Wakai S, Kleihues P, Ohgaki H. p53 and PTEN gene mutations in gemistocytic astrocytomas. *Acta neuropathologica*. 1998;95:559-64.

93. Coons SW, Pearl DK. Mitosis identification in diffuse gliomas: implications for tumor grading. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1998;82(8):1550-5.
94. Giannini C, Scheithauer B, Burger P, Christensen M, Wollan P, Sebo T, et al. Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1999;58(1):46-53.
95. Yoda RA, Marxen T, Longo L, Ene C, Wirsching H-G, Keene CD, et al. Mitotic index thresholds do not predict clinical outcome for IDH-mutant astrocytoma. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2019;78(11):1002-10.
96. Duregon E, Bertero L, Pittaro A, Soffietti R, Rudà R, Trevisan M, et al. Ki-67 proliferation index but not mitotic thresholds integrates the molecular prognostic stratification of lower grade gliomas. *Oncotarget*. 2016;7(16):21190.
97. Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, Heathcock LE, van Thuijl HF, Gilbert MR, et al. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II–III diffuse gliomas. *Acta neuropathologica*. 2015;129:585-96.
98. Cimino PJ, Zager M, McFerrin L, Wirsching H-G, Bolouri H, Hentschel B, et al. Multidimensional scaling of diffuse gliomas: application to the 2016 World Health Organization classification system with prognostically relevant molecular subtype discovery. *Acta neuropathologica communications*. 2017;5(1):1-14.
99. Shirahata M, Ono T, Stichel D, Schrimpf D, Reuss DE, Sahm F, et al. Novel, improved grading system (s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta neuropathologica*. 2018;136:153-66.
100. Yang RR, Shi Zf, Zhang Zy, Chan AKY, Aibaidula A, Wang Ww, et al. IDH mutant lower grade (WHO Grades II/III) astrocytomas can be stratified for risk by CDKN2A, CDK4 and PDGFRA copy number alterations. *Brain pathology*. 2020;30(3):541-53.
101. Coons SW, Johnson PC. Regional heterogeneity in the proliferative activity of human gliomas as measured by the Ki-67 labeling index. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1993;52(6):609-18.
102. Brat DJ, Prayson RA, Ryken TC, Olson JJ. Diagnosis of malignant glioma: role of neuropathology. *Journal of neuro-oncology*. 2008;89:287-311.
103. Velazquez Vega JE, Brat DJ. Incorporating Advances in Molecular Pathology Into Brain Tumor Diagnostics. *Adv Anat Pathol*. 2018;25(3):143-71.

104. Tanboon J, Williams EA, Louis DN. The diagnostic use of immunohistochemical surrogates for signature molecular genetic alterations in gliomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2016;75(1):4-18.
105. Brandner S, von Deimling A. Diagnostic, prognostic and predictive relevance of molecular markers in gliomas. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2015;41(6):694-720.
106. Capper D, Zentgraf H, Balss J, Hartmann C, Von Deimling A. Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation. *Acta neuropathologica*. 2009;118:599-601.
107. Camelo-Piragua S, Jansen M, Ganguly A, Kim JC, Cosper AK, Dias-Santagata D, et al. A sensitive and specific diagnostic panel to distinguish diffuse astrocytoma from astrocytosis: chromosome 7 gain with mutant isocitrate dehydrogenase 1 and p53. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2011;70(2):110-5.
108. Banan R, Stichel D, Bleck A, Hong B, Lehmann U, Suwala A, et al. Infratentorial IDH-mutant astrocytoma is a distinct subtype. *Acta neuropathologica*. 2020;140:569-81.
109. Gillet E, Alentorn A, Doukouré B, Mundwiller E, van Thuij H, Reijneveld JC, et al. TP53 and p53 statuses and their clinical impact in diffuse low grade gliomas. *Journal of neuro-oncology*. 2014;118:131-9.
110. Ebrahimi A, Skardelly M, Bonzheim I, Ott I, Mühleisen H, Eckert F, et al. ATRX immunostaining predicts IDH and H3F3A status in gliomas. *Acta neuropathologica communications*. 2016;4:1-10.
111. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an “integrated” diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta neuropathologica*. 2015;129:133-46.
112. Capper D, Jones DT, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018;555(7697):469-74.
113. Wijnenga MM, French PJ, Dubbink HJ, Dinjens WN, Atmodimedjo PN, Kros JM, et al. The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis. *Neuro-Oncology*. 2018;20(1):103-12.
114. Jungk C, Scherer M, Mock A, Capper D, Radbruch A, von Deimling A, et al. Prognostic value of the extent of resection in supratentorial WHO grade II astrocytomas stratified for IDH1 mutation status: a single-center volumetric analysis. *Journal of neuro-oncology*. 2016;129:319-28.

115. Von Deimling A, Ono T, Shirahata M, Louis DN, editors. Grading of diffuse astrocytic gliomas: a review of studies before and after the advent of IDH testing. *Seminars in neurology*; 2018: Thieme Medical Publishers.
116. Aoki K, Nakamura H, Suzuki H, Matsuo K, Kataoka K, Shimamura T, et al. Prognostic relevance of genetic alterations in diffuse lower-grade gliomas. *Neuro-Oncology*. 2018;20(1):66-77.
117. Phillips JJ, Aranda D, Ellison DW, Judkins AR, Croul SE, Brat DJ, et al. PDGFRA Amplification is Common in Pediatric and Adult High-Grade Astrocytomas and Identifies a Poor Prognostic Group in IDH 1 Mutant Glioblastoma. *Brain pathology*. 2013;23(5):565-73.
118. Wang Y, Yang J, Wild AT, Wu WH, Shah R, Danussi C, et al. G-quadruplex DNA drives genomic instability and represents a targetable molecular abnormality in ATRX-deficient malignant glioma. *Nature communications*. 2019;10(1):943.
119. Cimino PJ, Holland EC. Targeted copy number analysis outperforms histologic grading in predicting patient survival for WHO grades II/III IDH-mutant astrocytomas. *Neuro-Oncology*. 2019;21(6):819-21.
120. Mirchia K, Sathe AA, Walker JM, Fudym Y, Galbraith K, Viapiano MS, et al. Total copy number variation as a prognostic factor in adult astrocytoma subtypes. *Acta neuropathologica communications*. 2019;7(1):1-13.
121. Herrlinger U, Jones DT, Glas M, Hattingen E, Gramatzki D, Stuplich M, et al. Gliomatosis cerebri: no evidence for a separate brain tumor entity. *Acta neuropathologica*. 2016;131:309-19.
122. Andersen BM, Miranda C, Hatzoglou V, DeAngelis LM, Miller AM. Leptomeningeal metastases in glioma: the memorial sloan kettering cancer center experience. *Neurology*. 2019;92(21):e2483-e91.
123. Ballester LY, Dunbar E, Guha-Thakurta N, Henson JW, Chandler H, Watkins J, et al. Primary Leptomeningeal Oligodendroglioma, IDH-Mutant, 1p/19q-Codeleted. *Frontiers in Neurology*. 2018;9:700.
124. Neal J, Halpin S, Hamandi K. Multicentric oligodendroglioma: case report and review of the literature. *Seizure*. 2013;22(6):480-2.
125. Din NU, Memon A, Aftab K, Ahmad Z, Ahmed R, Hassan S. Oligodendroglioma arising in the glial component of ovarian teratomas: a series of six cases and review of literature. *Journal of clinical pathology*. 2012;65(7):631-4.

126. Zetterling M, Berhane L, Alafuzoff I, Jakola AS, Smits A. Prognostic markers for survival in patients with oligodendroglial tumors; a single-institution review of 214 cases. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188419.
127. Smits M, van den Bent MJ. Imaging correlates of adult glioma genotypes. *Radiology*. 2017;284(2):316-31.
128. Khalid L, Carone M, Dumrongpisutikul N, Intrapiromkul J, Bonekamp D, Barker P, et al. Imaging characteristics of oligodendrogliomas that predict grade. *American journal of neuroradiology*. 2012;33(5):852-7.
129. Suchorska B, Schueller U, Biczok A, Lenski M, Albert NL, Giese A, et al. Contrast enhancement is a prognostic factor in IDH1/2 mutant, but not in wild-type WHO grade II/III glioma as confirmed by machine learning. *European Journal of Cancer*. 2019;107:15-27.
130. Halani SH, Yousefi S, Velazquez Vega J, Rossi MR, Zhao Z, Amrollahi F, et al. Multifaceted computational assessment of risk and progression in oligodendroglioma implicates NOTCH and PI3K pathways. *NPJ precision oncology*. 2018;2(1):24.
131. Roux A, Tauziède-Espariat A, Zanello M, Peeters S, Zah-Bi G, Parraga E, et al. Imaging growth as a predictor of grade of malignancy and aggressiveness of IDH-mutant and 1p/19q-codeleted oligodendrogliomas in adults. *Neuro-Oncology*. 2020;22(7):993-1005.
132. Latysheva A, Emblem KE, Brandal P, Vik-Mo EO, Pahnke J, Røysland K, et al. Dynamic susceptibility contrast and diffusion MR imaging identify oligodendroglioma as defined by the 2016 WHO classification for brain tumors: histogram analysis approach. *Neuroradiology*. 2019;61:545-55.
133. Merrell R, Nabors LB, Perry A, Palmer CA. 1p/19q chromosome deletions in metastatic oligodendroglioma. *Journal of neuro-oncology*. 2006;80:203-7.
134. Lee C-H, Jung K-W, Yoo H, Park S, Lee SH. Epidemiology of primary brain and central nervous system tumors in Korea. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 2010;48(2):145.
135. Darlix A, Zouaoui S, Rigau V, Bessaoud F, Figarella-Branger D, Mathieu-Daudé H, et al. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *Journal of neuro-oncology*. 2017;131:525-46.
136. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology*. 2019;21(Supplement_5):v1-v100.

137. Jacobs DI, Fukumura K, Bainbridge MN, Armstrong GN, Tsavachidis S, Gu X, et al. Elucidating the molecular pathogenesis of glioma: integrated germline and somatic profiling of a familial glioma case series. *Neuro-Oncology*. 2018;20(12):1625-33.
138. Kelsey K, Wrensch M, Zuo Z-F, Miike R, Wieneke J. A population-based case-control study of the CYP2D6 and GSTT1 polymorphisms and malignant brain tumors. *Pharmacogenetics and Genomics*. 1997;7(6):463-8.
139. Bainbridge MN, Armstrong GN, Gramatges MM, Bertuch AA, Jhangiani SN, Doddapaneni H, et al. Germline mutations in shelterin complex genes are associated with familial glioma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(1):dju384.
140. Corti ME, Yampolsky C, Metta H, Valerga M, Sevlever G, Capizzano A. Oligodendroglioma in a patient with AIDS: case report and review of the literature. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2004;46:195-7.
141. Persson AI, Petritsch C, Swartling FJ, Itsara M, Sim FJ, Auvergne R, et al. Non-stem cell origin for oligodendroglioma. *Cancer cell*. 2010;18(6):669-82.
142. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta neuropathologica*. 2009;118:469-74.
143. Appay R, Tabouret E, Macagno N, Touat M, Carpentier C, Colin C, et al. IDH2 mutations are commonly associated with 1p/19q codeletion in diffuse adult gliomas. *Neuro-Oncology*. 2018;20(5):716-8.
144. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer research*. 2006;66(20):9852-61.
145. Arita H, Narita Y, Fukushima S, Tateishi K, Matsushita Y, Yoshida A, et al. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. *Acta neuropathologica*. 2013;126:267-76.
146. Bettegowda C, Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Wood LD, Hruban RH, et al. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science*. 2011;333(6048):1453-5.
147. Simón-Carrasco L, Graña O, Salmón M, Jacob HK, Gutierrez A, Jiménez G, et al. Inactivation of Capicua in adult mice causes T-cell lymphoblastic lymphoma. *Genes & Development*. 2017;31(14):1456-68.

148. Astigarraga S, Grossman R, Díaz-Delfín J, Caelles C, Paroush Ze, Jiménez G. A MAPK docking site is critical for downregulation of Capicua by Torso and EGFR RTK signaling. *The EMBO journal*. 2007;26(3):668-77.
149. Rabenhorst U, Thalheimer FB, Gerlach K, Kijonka M, Böhm S, Krause DS, et al. Single-stranded DNA-binding transcriptional regulator FUBP1 is essential for fetal and adult hematopoietic stem cell self-renewal. *Cell reports*. 2015;11(12):1847-55.
150. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *The American journal of pathology*. 1994;145(5):1175.
151. Reyes-Botero G, Dehais C, Idbaih A, Martin-Duverneuil N, Lahutte M, Carpentier C, et al. Contrast enhancement in 1p/19q-codeleted anaplastic oligodendrogliomas is associated with 9p loss, genomic instability, and angiogenic gene expression. *Neuro-Oncology*. 2014;16(5):662-70.
152. Fallon KB, Palmer CA, Roth KA, Nabors LB, Wang W, Carpenter M, et al. Prognostic value of 1p, 19q, 9p, 10q, and EGFR-FISH analyses in recurrent oligodendrogliomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2004;63(4):314-22.
153. Tateishi K, Nakamura T, Juratli TA, Williams EA, Matsushita Y, Miyake S, et al. PI3K/AKT/mTOR pathway alterations promote malignant progression and xenograft formation in oligodendroglial tumors. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(14):4375-87.
154. Labreche K, Simeonova I, Kamoun A, Gleize V, Chubb D, Letouzé E, et al. TCF12 is mutated in anaplastic oligodendroglioma. *Nature communications*. 2015;6(1):7207.
155. Herpers M, Budka H. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) in oligodendroglial tumors: gliofibrillary oligodendroglioma and transitional oligoastrocytoma as subtypes of oligodendroglioma. *Acta neuropathologica*. 1984;64(4):265-72.
156. Kros JM, van den Brink WA, Luyt JLL-v, Stefanko SZ. Signet-ring cell oligodendroglioma—report of two cases and discussion of the differential diagnosis. *Acta neuropathologica*. 1997;93:638-43.
157. Figarella-Branger D, Network P, Mokhtari K, Network P, Dehais C, Network P, et al. Mitotic index, microvascular proliferation, and necrosis define 3 groups of 1p/19q codeleted anaplastic oligodendrogliomas associated with different genomic alterations. *Neuro-Oncology*. 2014;16(9):1244-54.
158. Pouget C, Hergalant S, Lardenois E, Lacomme S, Houlgatte R, Carpentier C, et al. Ki-67 and MCM6 labeling indices are correlated with overall survival in anaplastic

oligodendroglioma, IDH1-mutant and 1p/19q-codeleted: a multicenter study from the French POLA network. *Brain Pathology*. 2020;30(3):465-78.

159. Appay R, Dehais C, Maurage C-A, Alentorn A, Carpentier C, Colin C, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro-Oncology*. 2019;21(12):1519-28.

160. Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta neuropathologica*. 2018;135:639-42.

161. Consortium APG, Consortium APG, André F, Arnedos M, Baras AS, Baselga J, et al. AACR Project GENIE: powering precision medicine through an international consortium. *Cancer discovery*. 2017;7(8):818-31.

162. Jaeckle K, Decker P, Ballman K, Flynn P, Giannini C, Scheithauer B, et al. Transformation of low grade glioma and correlation with outcome: an NCCTG database analysis. *Journal of neuro-oncology*. 2011;104:253-9.

163. Van den Bent MJ, Reni M, Gatta G, Vecht C. Oligodendroglioma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2008;66(3):262-72.

164. Ding X, Wang Z, Chen D, Wang Y, Zhao Z, Sun C, et al. The prognostic value of maximal surgical resection is attenuated in oligodendroglioma subgroups of adult diffuse glioma: a multicenter retrospective study. *Journal of neuro-oncology*. 2018;140:591-603.

165. Weller M, Van Den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The lancet oncology*. 2017;18(6):e315-e29.

166. Macyszyn L, Akbari H, Pisapia JM, Da X, Attiah M, Pigrish V, et al. Imaging patterns predict patient survival and molecular subtype in glioblastoma via machine learning techniques. *Neuro-Oncology*. 2015;18(3):417-25.

167. Showalter TN, Andrel J, Andrews DW, Curran Jr WJ, Daskalakis C, Werner-Wasik M. Multifocal glioblastoma multiforme: prognostic factors and patterns of progression. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2007;69(3):820-4.

168. Batzdorf U, Malamud N. The problem of multicentric gliomas. *Journal of neurosurgery*. 1963;20(2):122-36.

169. Dono A, Wang E, Lopez-Rivera V, Ramesh AV, Tandon N, Ballester LY, et al. Molecular characteristics and clinical features of multifocal glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 2020;148:389-97.
170. Arita N, Taneda M, Hayakawa T. Leptomeningeal dissemination of malignant gliomas. Incidence, diagnosis and outcome. *Acta neurochirurgica*. 1994;126:84-92.
171. Carvalho JADV, Barbosa CCdL, Feher O, Maldaun MVC, Camargo VPd, Moraes FY, et al. Systemic dissemination of glioblastoma: literature review. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2019;65:460-8.
172. QT O, LS H, SM V. JS BS. Epidemiology of gliomas. *Cancer Treat Res*. 2015;163:1-14.
173. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-Oncology*. 2014;16(7):896-913.
174. Philips A, Henshaw DL, Lamburn G, O’Carroll MJ. Brain tumours: rise in glioblastoma multiforme incidence in England 1995–2015 suggests an adverse environmental or lifestyle factor. *Journal of environmental and public health*. 2018;2018.
175. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology*. 2002;4(4):278-99.
176. Alcantara Llaguno S, Sun D, Pedraza AM, Vera E, Wang Z, Burns DK, et al. Cell-of-origin susceptibility to glioblastoma formation declines with neural lineage restriction. *Nature neuroscience*. 2019;22(4):545-55.
177. Lee JH, Lee JE, Kahng JY, Kim SH, Park JS, Yoon SJ, et al. Human glioblastoma arises from subventricular zone cells with low-level driver mutations. *Nature*. 2018;560(7717):243-7.
178. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *nature*. 2004;432(7015):396-401.
179. Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P. Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *Journal of neurosurgery*. 1988;68(5):698-704.
180. Giese A, Bjerkvig R, Berens M, Westphal M. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(8):1624-36.
181. Bellail AC, Hunter SB, Brat DJ, Tan C, Van Meir EG. Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(6):1046-69.

182. Rong Y, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ. 'Pseudopalisading' necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2006;65(6):529-39.
183. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Noushmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 2013;155(2):462-77.
184. Migheli A, Cavalla P, Marino S, Schiffer D. A study of apoptosis in normal and pathologic nervous tissue after in situ end-labeling of DNA strand breaks. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1994;53(6):606-16.
185. Brat DJ, Kaur B, Van Meir EG. Genetic modulation of hypoxia induced gene expression and angiogenesis: relevance to brain tumors. *Front Biosci*. 2003;8:d100-16.
186. Unruh D, Schwarze SR, Khoury L, Thomas C, Wu M, Chen L, et al. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas. *Acta Neuropathol*. 2016;132(6):917-30.
187. Gutmann DH, Kettenmann H. Microglia/Brain Macrophages as Central Drivers of Brain Tumor Pathobiology. *Neuron*. 2019;104(3):442-9.
188. Suva ML, Riggi N, Bernstein BE. Epigenetic reprogramming in cancer. *Science*. 2013;339(6127):1567-70.
189. de Vries NA, Hulsman D, Akhtar W, de Jong J, Miles DC, Blom M, et al. Prolonged Ezh2 Depletion in Glioblastoma Causes a Robust Switch in Cell Fate Resulting in Tumor Progression. *Cell Rep*. 2015;10(3):383-97.
190. Burger PC, Kleihues P. Cytologic composition of the untreated glioblastoma with implications for evaluation of needle biopsies. *Cancer*. 1989;63(10):2014-23.
191. Kim B, Tabori U, Hawkins C. An update on the CNS manifestations of brain tumor polyposis syndromes. *Acta Neuropathol*. 2020;139(4):703-15.
192. Rodriguez FJ, Scheithauer BW, Jenkins R, Burger PC, Rudzinskiy P, Vlodavsky E, et al. Gliosarcoma arising in oligodendroglial tumors ("oligosarcoma"): a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(3):351-62.
193. Mork SJ, Rubinstein LJ, Kepes JJ, Perentes E, Uphoff DF. Patterns of epithelial metaplasia in malignant gliomas. II. Squamous differentiation of epithelial-like formations in gliosarcomas and glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1988;47(2):101-18.
194. Broniscer A, Tatevossian RG, Sabin ND, Klimo P, Jr., Dalton J, Lee R, et al. Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014;40(3):327-36.

195. Bielle F, Di Stefano AL, Meyronet D, Picca A, Villa C, Bernier M, et al. Diffuse gliomas with FGFR3-TACC3 fusion have characteristic histopathological and molecular features. *Brain Pathol.* 2018;28(5):674-83.
196. Perry A, Aldape KD, George DH, Burger PC. Small cell astrocytoma: an aggressive variant that is clinicopathologically and genetically distinct from anaplastic oligodendroglioma. *Cancer.* 2004;101(10):2318-26.
197. Perry A, Miller CR, Gujrati M, Scheithauer BW, Zambrano SC, Jost SC, et al. Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol.* 2009;19(1):81-90.
198. Gherardi R, Baudrimont M, Nguyen JP, Gaston A, Cesaro P, Degos JD, et al. Monstrocellular heavily lipidized malignant glioma. *Acta Neuropathol.* 1986;69(1-2):28-32.
199. Chen L, Voronovich Z, Clark K, Hands I, Mannas J, Walsh M, et al. Predicting the likelihood of an isocitrate dehydrogenase 1 or 2 mutation in diagnoses of infiltrative glioma. *Neuro-Oncology.* 2014;16(11):1478-83.
200. Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D, Schrimpf D, Ono T, Shirahata M, et al. Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDH wt astrocytoma to glioblastoma. *Acta neuropathologica.* 2018;136:793-803.
201. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang D-A, Jones DT, Konermann C, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer cell.* 2012;22(4):425-37.
202. Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, Foreman NK. Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. *The American journal of surgical pathology.* 2013;37(5):685.
203. Peraud A, Watanabe K, Plate KH, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. p53 mutations versus EGF receptor expression in giant cell glioblastomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 1997;56(11):1236-41.
204. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, De Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *New England Journal of Medicine.* 2005;352(10):997-1003.
205. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van Den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone

on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The lancet oncology*. 2009;10(5):459-66.

206. Hartmann C, Hentschel B, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, et al. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(18):5146-57.

207. Weil S, Osswald M, Solecki G, Grosch J, Jung E, Lemke D, et al. Tumor microtubes convey resistance to surgical lesions and chemotherapy in gliomas. *Neuro-Oncology*. 2017;19(10):1316-26.

208. Barker FG, Davis RL, Chang SM, Prados MD. Necrosis as a prognostic factor in glioblastoma multiforme. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1996;77(6):1161-6.

209. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(34):5743-50.

210. Stead LF, Verhaak RG. Doomed from the TERT? A two-stage model of tumorigenesis in IDH-wild-type glioblastoma. *Cancer Cell*. 2019;35(4):542-4.

211. Ziegler DS, Wong M, Mayoh C, Kumar A, Tsoli M, Mould E, et al. Brief report: potent clinical and radiological response to larotrectinib in TRK fusion-driven high-grade glioma. *British Journal of Cancer*. 2018;119(6):693-6.

212. Nayak L, Reardon DA. High-grade gliomas. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2017;23(6):1548-63.

213. Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, Young J, Han SJ, Chunduru P, et al. Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma. *JAMA oncology*. 2020;6(4):495-503.

214. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England journal of medicine*. 2005;352(10):987-96.

215. Roa W, Brasher P, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(9):1583-8.

216. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2012;13(9):916-26.
217. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre J-Y, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(3):344-50.
218. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(28):4733-40.
219. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):699-708.
220. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy–temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):709-22.
221. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Central nervous system cancers, version 1.2017, NCCN.org.
222. Brain tumours (primary) and brain metastases in adults, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), July 2018.
223. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers, Version. 1.2018.
224. Thon N, Kreth S, Kreth F-W. Personalized treatment strategies in glioblastoma: MGMT promoter methylation status. *OncoTargets and therapy*. 2013:1363-72.
225. Parasramka S, Talari G, Rosenfeld M, Guo J, Villano JL. Procarbazine, lomustine and vincristine for recurrent high-grade glioma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(7).
226. Niyazi M, Siefert A, Schwarz SB, Ganswindt U, Kreth F-W, Tonn J-C, et al. Therapeutic options for recurrent malignant glioma. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;98(1):1-14.
227. Brown PD, Ballman KV, Rummans TA, Maurer MJ, Sloan JA, Boeve BF, et al. Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *Journal of neuro-oncology*. 2006;76:283-91.

228. Ahmadloo N, Kani A-A, Mohammadianpanah M, Nasrolahi H, Omidvari S, Mosalaei A, et al. Treatment outcome and prognostic factors of adult glioblastoma multiforme. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2013;25(1):21-30.
229. Osawa T, Tosaka M, Horiguchi K, Sugawara K, Yokoo H, Yoshimoto Y. Elderly patients aged over 75 years with glioblastoma: preoperative status and surgical strategies. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2021;25:101127.
230. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(20):1954-63.
231. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2004;60(3):853-60.
232. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology*. 2015;17(suppl_4):iv1-iv62.
233. Liang H-K, Wang C-W, Tseng H-M, Huang C-Y, Lan K-H, Chen Y-H, et al. Preoperative prognostic neurologic index for glioblastoma patients receiving tumor resection. *Annals of surgical oncology*. 2014;21:3992-8.
234. Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. *Journal of neurosurgery*. 2009;111(2):282-92.
235. Wu C-C, Jain R, Neto L, Patel S, Poisson LM, Serrano J, et al. MR imaging phenotype correlates with extent of genome-wide copy number abundance in IDH mutant gliomas. *Neuroradiology*. 2019;61:1023-31.
236. Chaichana KL, Zadnik P, Weingart JD, Olivi A, Gallia GL, Blakeley J, et al. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. *Journal of neurosurgery*. 2013;118(4):812-20.
237. Wick W, Menn O, Meisner C, Steinbach J, Hermisson M, Tatagiba M, et al. Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: who, when, why and how long? *Oncology Research and Treatment*. 2005;28(8-9):391-6.

238. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, Lodrini S, Panzica F, Pluchino F, et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta neurochirurgica*. 1990;103:47-51.
239. Toledo M, Sarria-Estrada S, Quintana M, Maldonado X, Martinez-Ricarte F, Rodon J, et al. Prognostic implications of epilepsy in glioblastomas. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2015;139:166-71.
240. Berendsen S, Varkila M, Kroonen J, Seute T, Snijders TJ, Kauw F, et al. Prognostic relevance of epilepsy at presentation in glioblastoma patients. *Neuro-Oncology*. 2016;18(5):700-6.
241. Toledo M, Sarria-Estrada S, Quintana M, Maldonado X, Martinez-Ricarte F, Rodon J, et al. Epileptic features and survival in glioblastomas presenting with seizures. *Epilepsy research*. 2017;130:1-6.
242. Wann A, Tully PA, Barnes EH, Lwin Z, Jeffree R, Drummond KJ, et al. Outcomes after second surgery for recurrent glioblastoma: a retrospective case-control study. *Journal of neuro-oncology*. 2018;137:409-15.
243. Azoulay M, Santos F, Shenouda G, Petrecca K, Oweida A, Guiot M, et al. Benefit of re-operation and salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: results from a single institution. *Journal of neuro-oncology*. 2017;132:419-26.
244. Sastry RA, Shankar GM, Gerstner ER, Curry WT. The impact of surgery on survival after progression of glioblastoma: a retrospective cohort analysis of a contemporary patient population. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2018;53:41-7.
245. Ciammella P, Podgornii A, Galeandro M, D'Abbiero N, Pisanello A, Botti A, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy for recurrent glioblastoma: single institutional experience. *Radiation oncology*. 2013;8(1):1-10.
246. Ciernik IF, Gager Y, Renner C, Spieker S, Arndt N, Neumann K. Salvage radiation therapy for patients with relapsing glioblastoma multiforme and the role of slow fractionation. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:577443.
247. Oh J, Sahgal A, Sanghera P, Tsao MN, Davey P, Lam K, et al. Glioblastoma: patterns of recurrence and efficacy of salvage treatments. *Canadian journal of neurological sciences*. 2011;38(4):621-5.
248. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(5):740.

249. Gil MJ, de Las Peñas R, Reynés G, Balañá C, Pérez-Segura P, García-Velasco A, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent malignant glioma shows high overall survival in a multicenter retrospective pooled series of the Spanish Neuro-Oncology Research Group (GEINO). *Anti-Cancer Drugs*. 2012;23(6):659-65.
250. Gramatzki D, Roth P, Rushing E, Weller J, Andratschke N, Hofer S, et al. Bevacizumab may improve quality of life, but not overall survival in glioblastoma: an epidemiological study. *Annals of Oncology*. 2018;29(6):1431-6.
251. Barberis I, Martini M, Iavarone F, Orsi A. Available influenza vaccines: immunization strategies, history and new tools for fighting the disease. *Journal of preventive medicine and hygiene*. 2016;57(1):E41.
252. Lohr J, Ratliff T, Huppertz A, Ge Y, Dictus C, Ahmadi R, et al. Effector T-cell infiltration positively impacts survival of glioblastoma patients and is impaired by tumor-derived TGF- β . *Clinical Cancer Research*. 2011;17(13):4296-308.
253. Bambury R, Teo M, Power D, Yusuf A, Murray S, Battley J, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. *Journal of neuro-oncology*. 2013;114:149-54.
254. Han S, Liu Y, Li Q, Li Z, Hou H, Wu A. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T-cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma. *BMC cancer*. 2015;15(1):1-10.
255. Gan Y, Zhou X, Niu X, Li J, Wang T, Zhang H, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in elderly patients with high-grade gliomas. *World neurosurgery*. 2019;127:e261-e7.
256. McNamara MG, Lwin Z, Jiang H, Templeton AJ, Zadeh G, Bernstein M, et al. Factors impacting survival following second surgery in patients with glioblastoma in the temozolomide treatment era, incorporating neutrophil/lymphocyte ratio and time to first progression. *Journal of neuro-oncology*. 2014;117:147-52.
257. Brenner A, Friger M, Geffen DB, Kaisman-Elbaz T, Lavrenkov K. The prognostic value of the pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio in patients with glioblastoma multiforme brain tumors: A retrospective cohort study of patients treated with combined modality surgery, radiation therapy, and temozolomide chemotherapy. *Oncology*. 2019;97(5):255-63.

258. McKinley BP, Michalek AM, Fenstermaker RA, Plunkett RJ. The impact of age and gender on the incidence of glial tumors in New York state from 1976–1995. *Journal of neurosurgery*. 2000;93(6):932-9.

