

TC

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK DERECELİ GLİOMLARIN MALİGN TRANSFORMASYON SONUCUNDA
YÜKSEK DERECELİ GLİOMLARA DÖNÜŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülnare SÜLEYMANOVA

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Mehmet Sedat ÇAĞLI

İZMİR/2020

TC

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK DERECELİ GLİOMLARIN MALİGN TRANSFORMASYON SONUCUNDA
YÜKSEK DERECELİ GLİOMLARA DÖNÜŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülnare SÜLEYMANOVA

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Mehmet Sedat ÇAĞLI

İZMİR/2020

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimi aldığım ilk yıllardan itibaren mütevaziliği ve insancılığı ile eğitimime katkı sağlayan, aynı zamanda tez danışmanım olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. M. Sedat ÇAĞLI'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince ilgisini ve desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Taşkın YURTSEVEN'e sonsuz saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince hekimlik bilgileri, mütevaziliği ve hoşgöruları ile bana örnek olan Doç. Dr. Erkin ÖZGİRAY'a, Prof. Dr. İzzet ÖVÜL'e ve çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Mehmet ZİLELİ'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen Uzman Dr. Hüseyin BİÇEROĞLU, Uzman Dr. Elif BOLAT, Uzman Dr. K. Emre ÇALIŞKAN ve Uzman Dr. Nevhis AKINTÜRK'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasının çeşitli aşamalarında desteğini ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer Prof. Dr. Yeşim ERTANA'a, çok değerli Prof. Dr. Ömer KİTİŞ'e saygı ve minnettarlığımı sunarım.

Tüm hayatım boyunca sabır ve özveriyle her daim arkamda duran, benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme; canım anneme, canım babama borç bildiğim sonsuz saygılarımı sunarım. Tezimi hazırlayabilmem için bana yakından destek olan biricik kardeşim Tural SÜLEYMANOV'a ve meslek arkadaşım Binay DAVASLIĞİL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülnare Süleymanova

İzmir

01.04.2020

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR.....	iii
ŞEKİLLER.....	v
GRAFİKLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. TARİHÇE	3
3. EPİDEMİYOLOJİ	5
4. ETYOLOJİ	6
5. GLİAL TÜMÖRLERİN ORTAK ÖZELLİKLERİ	8
6. GLİOMLARIN MOLEKÜLER PATOGENEZİ VE HİSTOLOJİSİ.....	9
6.1 Primer ve Sekonder Glioblastomlarda genetik yollar	10
6.2 Oligodendrogliyal bileşenli Glioblastom (GBMO)	12
7. BİYOBELİRTEÇLER.....	14
7.1 Ekstrasellüler makromoleküller	14
7.2 Ekstrasellüler Veziküller	15
7.3 Dolaşımdaki Tümör Hücreleri	16
8. GLİAL TÜMÖRLERİN LOKALİZASYONU VE SEMPTOMLARI	17
9. GLİAL TÜMÖRLERDE DSÖ 2016 SINIFLANDIRILMASI.....	21
10. GLİAL TÜMÖRLERİN ALT TİPLERİ.....	23
10.1 Diffüz Astrositom.....	24
10.2. Oligoastrositom.....	25
10.3. Oligodendrogliom	25
10.4. Anaplastik oligodendrogliom	27
10.5. Anaplastik Astrositom.....	28
10.6. Glioblastom	29
11. GLİAL TÜMÖRLERDE TANI YÖNTEMLERİ	32
12. GLİAL TÜMÖRLERİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	35
12.1. Cerrahi.....	35
12.2. Radyoterapi.....	37
12.3. Kemoterapi.....	38
12.4. İmmünterapi	39
13. AMAÇ.....	41

14. HİPOTEZLER.....	42
15. MATERYAL VE METOD	44
16. BULGULAR	46
16.1 Yaş.....	47
16.2 Cinsiyet	48
16.3 Tümörün Lokalizasyonu.....	48
16.4 Tümörün Laterizasyonu	50
16.5 Tanı anında tümörün DSÖ-2016 sınıflamasına göre derecesi.....	50
16.6 İki operasyon geçiren hastaların derece atlaması	51
16.7 Cerrahi tedaviler arası zaman.....	52
16.8 İki operasyondan fazla ameliyat geçiren hastalarda derece yükselmesi	54
16.9 Klinik bulgular.....	55
16.10 Tümörün lokalizasyonu ile klinik bulgular arasında ilişki	56
16.11 Tümörün lokalizasyonu ile hemiparezi arasındaki ilişki.....	57
16.12 Operasyon sonrası görülen komplikasyonlar	58
16.13 Komplikasyon gelişen hastalarda yapılan cerrahi işlemler	58
16.14 Uygulanan operasyon şekli	59
16.15 Tümörün tanısı ile Nüks gelişimi arasındaki ilişki.....	61
16.16.Operasyondan sonra uygulanan ek tedaviler: Adjuvan RT, KT.....	66
16.17. Olguların Kranial MRG’ de radyolojik özellikleri	67
16.18. Olgularda tümörlerin immunhistokimyasal özellikleri ve alt tipleri.....	70
16.19. Olguların sağkalım süreleri açısından incelenmesi	74
17. OLGULARIN NÖRORADYOLOJİK İNCELEMESİNDEN OLAN ÖRNEKLER ..	76
18. TARTIŞMA.....	78
19. SONUÇ	89
20. ÖZET	93
21. ABSTRACT	96
KAYNAKLAR.....	99

TABLÖLAR

Tablo 1: Malign gliomaların ortak belirti ve bulguları.....	19
Tablo 2: Afazi tiplerinin klinik özellikleri.....	20
Tablo 3: Tekrarlayan derece II ve III gliomlu hastalarda birinci basamak temozolomid veya prokarbazin, lomustin ve vinkristin kemoterapisi ile çalışmalar.....	39
Tablo-4: EÜTF Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde 1 Ocak 2014-31 Aralık 2018 yılları arasında cerrahi olarak tedavi edilen glial tümörlerin DSÖ-2016 derecelerine göre görülme oranları.....	46
Tablo 5: Hastaların yaş ortalamaları.....	47
Tablo 6: Hastaların yaşa göre dağılımı.....	48
Tablo 7: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.....	49
Tablo 8: Tümörün lokalizasyonu.....	49
Tablo 9: Tümörün laterizasyonu.....	50
Tablo 10: Tümörün tanı aldığı zaman DSÖ 2016 derecesi.....	52
Tablo 11: Olguların derece atlaması (Upgrade olması).....	53
Tablo 12: Geçirilen 1.-2.Cerrahi operasyonlar arası zaman.....	54
Tablo 13: Geçirilen 2.-3. Cerrahi operasyonlar arası zaman.....	55
Tablo 14: Geçirilen 3.-4. Cerrahi operasyonlar arası zaman.....	55
Tablo 15: Geçirilen 4.-5. Cerrahi operasyonlar arası zaman.....	56
Tablo 16: Üç, dört, beş kere cerrahi operasyon geçiren olgu sayısı.....	56
Tablo 17: Olguların klinik semptomları.....	57
Tablo 18: Postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlar.....	60
Tablo 19: Komplikasyon gelişen hastalarda yapılan cerrahi işlemler.....	61
Tablo 20: Olgulara uygulanan rezeksiyon şekli.....	62
Tablo 21: Tümörün tanısı ile nüks gelişimi arasında geçen süre.....	64

Tablo-22: Olguların almış olduğu ek tedaviler (Adjuvan RT, KT).....	69
Tablo 23: Postkontrast Kranial MRG’da kontrast tutuluş şekli ve oranları	69
Tablo-24: Olguların Perüzyon MRG özelliklerinin incelenmesi.....	70
Tablo-25: Olguların Difüzyon MRG özelliklerinin incelenmesi.....	71
Tablo-26: Olguların MR Spektroskopi özelliklerinin incelenmesi.....	72
Tablo-27: Olgularda P53 mutasyonu.....	73
Tablo-28: Ki-67 pozitifliği ve oranları.....	73
Tablo-29: Olgularda PHH3 10 büyütme alanında hücre sayısı incelenmesi.....	74
Tablo-30: Olguların İDH-1 mutasyonu yönünden incelenmesi.....	75
Tablo-31: Olgularda 1p/19q delesyonu yönünden incelenmesi.....	76
Tablo-32: Olguların ATRX ekspresyon kaybı açısından incelenmesi.....	76
Tablo-33: Olguların sağkalım oranları.....	77

ŞEKİLLER

Şekil 1: Glial tümörlerin gen ekspresyonlarının alt tipleri.....	10
Şekil 2: Olgu 1'in preop postkontrast Kr MRG ve nüks sırasında olan postkontrast Kr MRG ve Perfüzyon MR sekansları.....	78
Şekil 3: Olgu 2'nin preop postkontrast Kr MRG, MR Spektroskopi ve nüks gelişmesi sonrası postkontrast Kranial MRG, Perfüzyon MR ve MR Spektroskopik sekansları	79
Şekil 4: Olgu 3'ün preop T2, postkontrast T1, DAG ve ADC, postoperatif T2, postkontrast T1, DAG ve ADC görüntüleri.....	80
Şekil 5: Olgu dördün preop T2, postkontrast T1 ve nüks sonrası preop T2, postkontrast T1, belirgin perfüzyon artışının izlendiği Perfüzyon MR sekansları.....	81

GRAFİKLER

Grafik 1: Gliomların histolojik alt tipleri	24
Grafik 2: Tümörün lokalizasyonunun sağkalım eğrisi.....	51
Grafik 3: Tümörün lokalizasyonu ile nöbet sıklığı arasında ilişki.....	58
Grafik 4: Tümör lokalizasyonu ile parezi oranı arasında ilişki.....	59
Grafik 5: Cerrahi rezeksiyon şeklinin sağkalım eğrileri.....	62
Grafik 6: Tümörün derece atlamasının sağkalım eğrileri.....	68

KISALTMALAR

DDG	Düşük dereceli gliom
YDG	Yüksek dereceli gliom
AO	Anaplastik Oligodendrogliom
AA	Anaplastik Astrositom
OS	Ortalama sağkalım
PS	Progresyonsuz sağkalım
SSS	Santral sinir sistemi
DTH	Dolaşımdaki tümör hücresi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü.
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
fMRG	fonksiyonel Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	Manyetik rezonans Spektroskopi
HMRS	Hidrojen Manyetik rezonans Spektroskopi
PMRG	Perfüzyon Manyetik rezonans görüntüleme
DTI	Difüzyon Tensor Traktografi
VZV	Varisella zoster virüsü
GBMO	Oligodendroglial bileşenli Glioblastom
GFAP	Glial fibriler asidik protein
EV	Ekstrasellüler veziküller
TSG	Tümör Supresör Gen
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
VEGF	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
MGMT	MetilGuanin MetilTransferaz
2HG	.2-Hidroksiglutarat
TMZ	Temozolamid
PCV	Prokarbozin

YNS.....	Yeni Nesil Sıralama
MAPK.....	Mitojenle aktive olan proteinkinaz
SRC.....	Sterotaktik Radyocerrahi
DC.....	Dentritik hücre
HSP.....	Isı Şok Proteini
VT.....	Viral tedavi
GSKH.....	Göreceli Serebral kan Hacmi
İDH.....	İzositrat Dehidrogenaz
CBTRUS.....	Central Brain Tumor Registry of the United. States
TERT.....	Telomeraz reverse transkriptaz
ATRX.....	Alfa talasemi / X'e bağlı mental retardasyon sendromu
Kr.....	Kranial
DAG.....	Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
NMR.....	Nükleer Manyetik Rezonans
BOS.....	Beyin Omurlik Sıvısı

1. GİRİŞ

Gliomlar nöroepitelden kaynaklanan tümörlerdir ve tüm primer santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin %27'sini, primer santral sinir sistemi (SSS) malign tümörlerinin %80'ini oluşturur.¹

Gliomların en yaygın görülen histolojik alt tipleri astrositomlar, oligodendrogliomlar ve oliogastrostomlardır.² Gliomlar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına dayanan dört kademeli bir derecelendirme sistemi ile alt bölümlere ayrılmıştır. Düşük dereceli gliomlar genellikle DSÖ derece I ve II, yüksek dereceli gliomlar DSÖ derece III ve IV olarak sınıflandırılmıştır.²

Düşük dereceli gliomlar tüm glial tümörlerin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır, DSÖ sınıflamasına göre diffüz astrositomları (fibriller / gemistositik / protoplazmik astrositomalar), oligodendrogliomları ve oliogastrostomları içerir.³

Düşük dereceli gliomlar, özellikle DSÖ derece II olarak sınıflandırılan glial tümörler klinik seyirleri sırasında yüksek dereceli glial tümörlere malign transformasyon gösterebilmektedir. DDG'ların yaklaşık %70'inin 5-10 yıl içinde yüksek dereceli gliomlara dönüştüğü tahmin edilmektedir.^{4,5}

Düşük dereceli gliomlar, yüksek dereceli glioma tanısı alan hastalara göre daha iyi bir prognoza sahiptir. DDG tanılı hastalarda ortalama sağkalım, 5-10 yıl arasındayken glioblastom tanılı hastalarda ortalama sağkalım, 14 aydır.^{6,7,8}

Takipte derecesi yükselen gliomlar; düşük dereceli gliom tanısı alan, zaman içerisinde derece atlayarak yüksek dereceli gliomlara dönüşen tümör grubunu oluşturmaktadır. Yüksek dereceli gliomlardan farklı olarak takibde derecesi yükselen gliomlar daha genç yaşlarda ve erişkin hastalarda görülür, en sık görülen semptom epileptik nöbetdir⁹.

Yeni radyodiagnostik tetkilerin gelişmesi (f MRG, Postkontrast MRG, Diffüzyon MRG, Perfüzyon MRG, MR Spektroskopi, MR Traktografi), derecesi yükselen gliomlarda, tümör yerleşimi ve çevre beyin dokularına invazyonu konusunda bilgi vermekle beraber, cerrahi tedavi ve radyoterapi planlaması için gerekli olan önemli bir araç olmuştur¹⁰.

Takipte derecesi yükselen gliomlarda kabul edilen tedavi algoritması, önce gross total rezeksiyon yapılması, ardından radyoterapi uygulanması daha sonra kemoterapi verilmesini içerir¹⁰.



2. TARİHÇE

1865 yılında Rudolph Ludwig Carl Virchow ilk olarak nöroglia' nı ve gliomaları tanımlamış, bunları düşük dereceli ve yüksek dereceli bozukluklar olarak kabul edilenler şeklinde ayırmış, patolojik çalışmalar için temel oluşturmuştur^{11,12,13}. 1926 yılında, Bailey ve Cushing, en malign beyin tümörü olan glioblastomun ilk modern patolojik tanımını yapmış ve buna spongioblastoma multiforme adını vermiştir^{11,12}. Alman nöropatolog Hans Joachim Scherer ilk olarak 1938 yılında denovo terimini ortaya atmış, tümörleri, önceden var olan düşük dereceli bir lezyondan dönüşenlerden ayırmış, primer ve sekonder glioblastom arasında ayırım yapmıştır¹². Hem Scherer hem de Cushing, sınıflandırma sistemleri konusunda anlaşmazlık içindeydi.

Sınıflandırma için bir konsensusa ihtiyaç vardı. 1956'dan 1979'a kadar, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sınıflandırma için dünya çapında yaklaşık 300 patologdan oluşan 23 merkez oluşturdu^{11,14}. 1979'da DSÖ Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırmasının ilk baskısı yayınlanmıştır. Sonraki basımlar 1982, 2000, 2007 ve 2016'da yayınlanmıştır^{11,15}.

Radyografi, 1895 yılında Roentgen tarafından, ventrikülografi, 1919 yılında Dandy tarafından, anjiyografi, 1927 yılında Lima ve Moniz tarafından, bilgisayarlı tomografik görüntüleme (BT), 1971 yılında Hounsfield ve Cormack tarafından ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme, 1977 yılında Lauterbur, Mansfield ve Damadian tarafından kullanıma sokulmuştur. Radyodiyagnostik tetkiklerin keşfi glial tümörlerin tanı ve takibinde önemli gelişmelere neden olmuştur.^{16,17,18,19,20}

1974 yılında keşfedilen p53 tümör supresör genindeki mutasyonların sekonder tümörleri karakterize ettiği bilinmektedir¹¹.

1991 yılında keşfedilen DTI (Difüzyon Tensor İmaging), cerrahi planlama için beyaz madde yollarının normal anatomisinin gösterilmesinde, tümörlerin, beyaz madde bozukluklarının değerlendirilmesinde yarar sağlamaktadır²¹.

Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme 1990 yılında ortaya çıkmıştır²². Glioblastomların yaklaşık %5-10'unun düşük dereceli gliomaların malign transformasyonundan kaynaklandığı ve bu nedenle perfüzyon görüntülemenin yardımcı olduğu bildirilmiştir.

Harvard Üniversitesi'ndeki Purcell grubu ve Stanford Üniversitesi'ndeki Bloch grubu bağımsız olarak 1940'ların sonunda ve 1950'lerin başında NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) spektroskopisini geliştirdi. Edward Mills Purcell ve Felix Bloch, keşiflerinden dolayı 1952 Nobel Fizik Ödülü'nü paylaşmışlardır²³.



3. EPİDEMİYOLOJİ

Gliomalar erişkinlerde erişkinlerde en sık görülen malign beyin tümörleridir, malign beyin tümörlerinin %80'ini oluşturmaktadırlar ve diğer tüm tümörlerden daha fazla yaşam kaybına neden olurlar²⁴.

DSÖ derece IV olarak bilinen Glioblastom tüm glial tümörlerin %45'ini oluşturmaktadır²⁴. Orta yaşlarda glial tümörlerin insidansı artar, özellikle glioblastom, bu yaş grubunda daha sık gözlenir. Glioblastom ile tanı konduktan sonra sağkalım süresi yaklaşık 12 aydır ve bu sağkalım süresi, hastalar mevcut standart tedavi ile tedavi edildiğinde yaklaşık 14.6 aya kadar artar, bu da maksimum güvenli cerrahi rezeksiyon ve bunu takiben radyoterapi ve kemoterapi uygulanması sonrası görülen sonuçlardır²⁴. DDG'lar glial tümörlerin %15'ini oluşturmaktadır, düşük dereceli glial tümörlerde 10 yıllık sağkalım %50' nin altındadır.

Gliomların insidansı histolojik tip, tanı yaşı, cinsiyet, ırk ve ülkeye göre önemli farklılıklar gösterir. Oligodendrogliomalar (OD) ve oligoastroitomalar (OA), 35-44 yaş grubunda en sık görülürken, anaplastik astroitom (AA) ve glioblastom insidansı yaşla birlikte artmakta, 75-84 yaş grubunda daha fazla görülmektedir^{24,26}.

Malign gliomlar beyaz ırkda ve erkeklerde daha sık görülür, fakat DDG' larda cinsiyet farkı daha az belirgindir²⁵.

Beynin primer malign tümörlerine bağlı ölüm, dünya istatistiklerinde kansere bağlı ölümlerin ilk 10 nedeni arasındadır²⁵.

4. ETYOLOJİ

Gliyal tümörler, sinir hücrelerini çevreleyen, nöroglia ismi verilen glial hücrelerden oluşmaktadır. Gliomlar, beyin ve omuriliğin en sık görülen primer tümörleridir. Histolojik olarak, normal glial hücrelerin özelliklerini taşırlar³⁰.

Tüm gliomaların %70'i astrositomalardan oluşurken bunların en yaygın olanı Glioblastomdur¹. DDG'lar, glial tümörlerin %15'ini oluşturmaktadır. Düşük dereceli glial tümörlerde 10 yıllık sağkalım %50 nin altındadır, 5 yıllık sağkalım %51-%90 arasında değişmektedir, bunun nedeni glial tümörlerin infiltratif büyüme göstermeleridir. Düşük dereceli (DSÖ derece I ve II) ve yüksek dereceli (DSÖ derece III ve IV) gliomlar aynı hastalığın farklı evreleridir. Düşük dereceli gliomlar öngörülme süresi içerisinde malign transformasyon göstererek yüksek dereceli (derece III ve derece IV) glial tümörlere dönüşebilmektedir²⁵.

Gliomlarda risk faktörleri:

- 1) Yüksek dozlarda iyonize radyasyona maruz kalmak (nükleer silahlar tarafından üretilen radyasyon tipi, terapötik radyasyon tedavisi, uzun süreli cep telefonu kullanımı, BT taramaları, MRG taramaları ve röntgenler)²⁵
- 2) Nadir görülen sendromlarla ilişkili gen mutasyonları²⁴

Nadir görülen ailevi sendromlar ve yüksek terapötik iyonize radyasyon dozlarına maruz kalmanın glioma riskini arttırdığı bilinmektedir.

Astım ve diğer alerjik durumlar, yüksek seviyelerde serum IgE düzeyi ve varicella-zoster virüsüne (VZV) spesifik IgG düzeyinin glioma riskini azalttığı bilinmektedir^{25,27}.

Genetik faktörler: Gliomların nadir görülen bazı kalıtsal sendromlarla %5 oranda ilişkisi bilinmektedir: Monogenik Mendelian kanser sendromları, Lynch sendromu, Li-Fraumeni sendromu, melanom-sinir sistemi tümör sendromu ve Maffucci sendromu artmış glioblastoma insidansı ile ilişkilidir²⁵.

Genom düzeyinde ilişkilendirme çalışmalarından (GWAS) elde edilen sonuçlar, glioma riskini artıran yedi gendeki ortak genetik çeşitliliği tanımlamış ve sonucu desteklemiştir. TSC1 ve TSC2 genleri ile ilişkili tüberöskleroz sendromu, NF1 ve NF2 genleri ile ilişkili Nörofibromatozis 1 ve 2 sendromları, TP53 geni ile ilişkili Li-Fraumeni sendromu, RB1 geni ile ilişkili retinoblastoma, hMLH1, hMSH2, PMS2 ve PTEN genleri ile ilişkili Turgot's

sendromu, multiple hamartrom ve İDH 1/2 genlerindeki postzigotik mutasyonlardan kaynaklanan Ollier hastalığı ve Maffucci sendromu nadir görülen kalıtsal sendromlara örneklerdir²⁴.

Yapılan moleküler genetik çalışmalar glioma gelişme riskinin artmasıyla ilişkili yedi genomik değişken tanımladı. Bu genomik değişkenlerden dördü (TERT, RTEL1, EGFR ve TP53) her tür glioma riskini arttırırken, bunlardan 3'ü yalnızca belirli sınıflarda ve histolojilerde (CDKN2B, PHLDB1 ve CCDC26) gliom riskini arttırır. Son çalışma CCDC26 (8q24.21'de rs4295627) ve PHLDB1'in intronu içindeki ilişkilendirme sinyallerini tespit etti (11q23.3'te rs498872). Bu sonuçlar CCDC26 ve PHLDB1 ilişkilerinin düşük dereceli glioma riski üzerindeki etkilerinden kaynaklandığını göstermektedir. Bu çalışma sonucunda, CCDC26'daki rs4295627'nin DSÖ derece II-III astrositomlarla ilişkili olduğu ancak glioblastom ile ilişkili olmadığını ortaya konmuştur^{24,28,29}.

Kimyasal faktörler: Vinil klorid maruziyeti ile glial tümör riski arasında anlamlı riski gösterilmiş ilk mesleki karsinogendir²⁵.

Glial beyin tümörleri ile klorlanmış alifatik hidrokarbon (metilen klorid, terakloretilen, karbon tetraklorür) maruziyeti arasında ilişki olduğu belirtilmiştir²⁵.

5. GLİAL TÜMÖRLERİN ORTAK ÖZELLİKLERİ

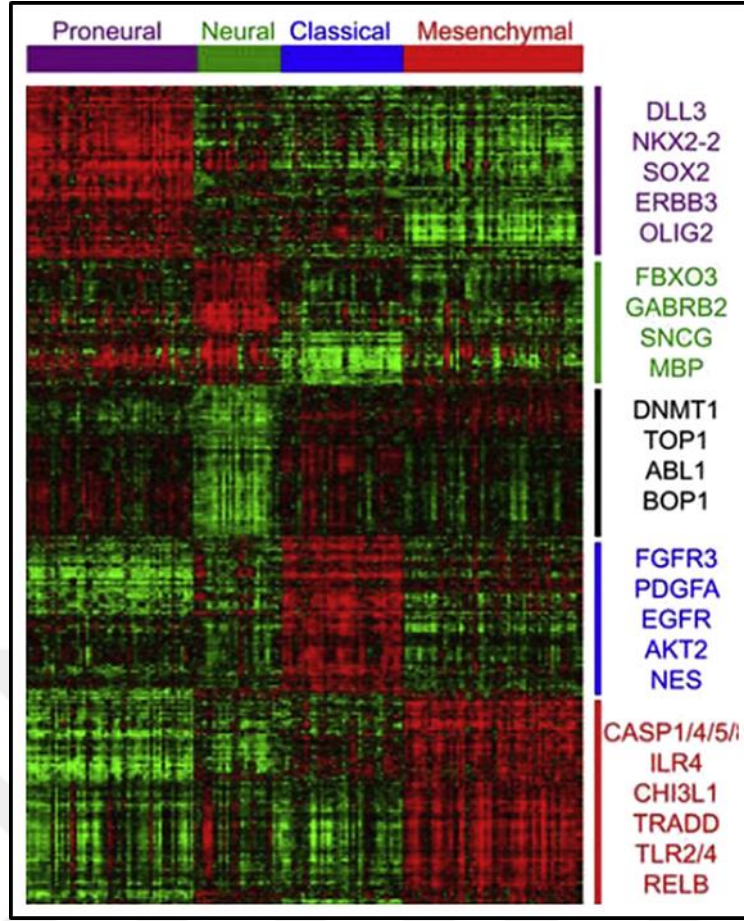
Nöroepitelden kaynaklanan tümörler, topluca “gliomalar” olarak adlandırılan bir neoplazma grubunu kapsar³⁰. Gliomlar DSÖ sınıflandırmasına dayanan dört kademeli bir derecelendirme sistemi ile alt bölümlere ayrılmıştır. DSÖ derece I ve II olarak sınıflandırılan tümörler, düşük dereceli gliomlar olarak bilinmektedir. DDG’lar, yavaş büyüme hızı, iyi seyirli klinik davranış, tedaviye erken yanıt verme, daha uzun ortalama sağkalım ve daha iyi prognoza sahip olmaları ile yüksek dereceli gliomlardan ayrılır. DSÖ derece III ve IV olarak sınıflandırılan tümörler yüksek dereceli gliomlar grubuna dahildir². Yüksek dereceli gliomlar difüz büyüme ve çevre dokulara yaygın infiltrasyon gösterme özelliklerine sahiptirler. Yüksek dereceli gliomlar, daha agresif seyirli olmaları ve tedaviye dirençli olmaları ile düşük dereceli gliomlardan ayrılırlar.

DDG’larda olumlu prognostik faktörler: genç yaş (<40), nonastrositik tümör tipi, tümör çapı (<6 cm), tümörün bir hemisferle sınırlı olması ve nörolojik defisit olmamasından oluşmaktadır³¹.

Yüksek dereceli gliomalarda olumlu prognostik faktörler arasında, düşük tümör derecesi, genç yaş, daha iyi fonksiyonel durum, daha fazla rezeksiyon derecesi ve MGMT gen promotörünün hipermetilasyonu bulunur³¹.

6. GLİOMLARIN MOLEKÜLER PATOGENEZİ VE HİSTOLOJİSİ

Histolojik olarak gliomların bazı karakteristik bulguları vardır; bu bulgular arasında anaplazi, yüksek düzeyde mitotik aktivite, hücrel pleomorfizm, Nükleer atipi ve mikrovasküler proliferasyona eşlik eden nekroz bulunur³². Verhaak ve arkadaşları, yüksek dereceli gliomaların gen ekspresyonlarından adlandırılmış ve dört alt tip tariflemişlerdir: pronöral, nöral, klasik ve mezenkimal³³. Glial tümörlerin gen ekspresyon alt tipleri şekil 1'de gösterilmiştir³⁵. Kromozom 10 kaybı ile eşleştirilmiş Kromozom 7 amplifikasyonu glioblastomda oldukça sık görülen bir mutasyondur ve klasik alt tipin% 100'ünde görülmüştür, klasik alt tipin % 97'sinde ve nadiren diğer alt tiplerde yüksek seviye EGFR amplifikasyonu gözlenmiştir^{33,34}. Mezenkimal alt tip, NF1 genini içeren, 17q11.2'deki bir bölgenin odak homozigos delesyonu ve daha düşük NF1 ekspresyonuna sahiptir. NF1 ve PTEN'in yedi ortak mutasyonundan altısı, AKT yolu ile kesişen her ikisi de mezenkimal alt tipinde gözlenmiştir³⁴. PDGFRA ve IDH1 değişiklikleri ve çoğu TP53 mutasyonu pronöral alt tipte bulundu. Pronöral alt tipi, hepsi sekonder glioblastom ile ilişkili olan genç yaş, PDGFRA gen mutasyonları, IDH1 ve TP53 mutasyonları ile ilişkiliydi⁴⁰. En çok bilinen sekonder glioblastomlar pronöral olarak sınıflandırılmıştır³⁴. Pronöral glioblastomlar, oligodendrogliomaların gelişimine neden olabilen ve böylece benzer özellikleri paylaşan bir progenitör veya nöral kök hücreden kaynaklanabilir. Nöral alt tip, NEFL, GABRA1, SYT1 ve SLC12A5 gibi nöron markerlerinin ekspresyonu ile belirlendi. Nöral alt tip aksonal ve sinaptik aktarımda rol oynayan birkaç farklı nöronal markörün ekspresyonuna sahipti³⁴.



Şekil 1. Glial tümörlerin gen ekspresyon alt tipleri

The Cancer Genome Atlas'tan 173 örneğe dayanarak kümelenme gen ekspresyon alt tipleri

6.1 Primer ve Sekonder Glioblastomlarda genetik yollar

Glioblastomlar primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer glioblastomlar, vakaların %90'ından fazlasını oluşturur ve genellikle yaşlı hastalarda denovo olarak gelişirler. Sekonder glioblastomlar oldukça nadirdir ve tüm vakaların %5'ini oluşturur ve 45 yaşın altındaki hastalarda ortaya çıkma eğilimindedir. Sekonder glioblastomlar, düşük dereceli astrositomların ilerici dönüşümünden, %70'i derece II gliomaların teşhisden 5-10 yıl içerisinde yüksek dereceli gliomlara; derece III / IV gliomlara dönüşmesiyle gelişirler⁵.

Primer glioblastomlar genellikle yaşlı popülasyonda görülür, genetik olarak 10q (vakaların%70'i) heterozigot kaybı, EGFR amplifikasyonu (%36), p16INK4a silme (%31) ve PTEN mutasyonları ile karakterize edilir³⁶.

Sekonder glioblastomlar daha genç popülasyonda görülür, düşük dereceli gliomlardan belli bir zaman içerisinde ve malign transformasyon sonucunda gelişir, sekonder glioblastomlarda en sık ve en erken görülen mutasyon TP53 mutasyonudur³⁶. 10q heterozigot kaybı hem primer hem de sekonder glioblastomlarda sık görülür.

EGFR / PTEN / Akt / mTOR yolu, primer glioblastomların gelişiminde anahtar sinyal yoludur. EGFR aşırı ekspresyonu ayrıca primer glioblastomlarda (>%60) sekonder glioblastomlara (<%10) göre daha yaygındır³⁷. PTEN gen mutasyonu genellikle primer glioblastomlarda görülür³⁸.

TP53 mutasyonları, prekürsör düşük dereceli difüz astrositomların üçte ikisinde saptanabilen ilk genetik değişimdir, TP53 mutasyonları ayrıca primer glioblastomlarda, ancak daha düşük bir sıklıkta (vakaların <%30'u) görülür^{39,40}.

Retinoblastom 1 (RB1) geninin promotor metilasyonu sekonder glioblastomda (%43) primer glioblastomlara (%14) göre daha sık görülmektedir. RB1 promotor metilasyonu, düşük dereceli astrositom ve anaplastik astrositomlarda saptanamamıştır; bu, astrositomun ilerlemesi sırasında geç bir olay olduğunu gösterir⁴¹.

10q heterozigot kaybı hem primer hem de sekonder glioblastomlarda benzer frekanslarda (%60 ve %80), en sık görülen genetik değişikliktir. 10p heterozigot kaybı büyük ölçüde sadece primer glioblastomlarda bulunur ve kromozom 10'un hem p hem de q kolunda olan kayıplar primer glioblastomlar için tipiktir⁴².

Gliomalarda kromozom 22'nin (22q) uzun kolundaki sık görülen allel kayıpları, bu lokasyonda tümör supresör gen (TSG) varlığını gösterir. 22q heterozigot kaybı sekonder glioblastomlarda (%82) primer glioblastomlara (%41) göre anlamlı olarak daha sık görülmektedir. 22q12.3'te sık görülen heterozigot kaybı ve TIMP-3 inaktivasyonu sekonder glioblastomlara dönüşürken meydana gelir⁴³.

EGFR amplifikasyonu primer glioblastomların tipik bir bileşenidir⁴⁴. Tümör nekrozu, özellikle, primer glioblastomlarda önemli ölçüde daha sık görülürken, sekonder glioblastomlarda daha sık bir oligodendroglioma bileşeni bulunur⁴⁵.

P16INK4a, p14ABY, RB1, TIMP-3'ün promotor metilasyonu genel olarak, sekonder glioblastomlarda daha yüksek sıklıkta görülür.

10q26'da bulunan DNA-tamir enzimi Metil Guanin Metil Transferaz (MGMT) geni, alkilleyici ilaçlara tepkisi ile ilişkisi nedeniyle ilgi konusudur. Primer glioblastomların yaklaşık %40'ı ve sekonder glioblastomların %70'inden fazlası epigenetik MGMT

metilasyonu gösterir⁴⁶. MGMT promotor metilasyonu, rekürrens sırasında temozolomid (TMZ) ile tedavi AA ve AOA tanılı hastalarda iyi prognozla ilişkilidir⁴⁷.

İzositrat dehidrojenaz (IDH), krebs döngüsündeki rolünden en iyi bilinen ve alfa-ketoglutarat ve karbondioksit ile sonuçlanan izositratın oksidatif dekarboksilasyonunu katalize eden enzimdir. IDH1 ve IDH2, sırasıyla bir sitozolik ve mitokondriyal proteini kodlarlar. İDH mutasyonları primer glioblastomlarda nadir (%5) görülmekte iken sekonder glioblastomlarda %60-%80 oranında görülür. IDH1 /2 mutasyonları genç hasta yaşı, sekonder glioblastom ve daha uzun genel sağkalım ile ilişkilidir. IDH1 mutasyonları neredeyse yalnızca derece II ve III gliomalarda ve bunlardan kaynaklanan sekonder glioblastomlarda bulunur⁴⁸. Primer ve sekonder glioblastomlar temelde aynı patolojiler değildir. SSS tümörlerinin 2016 DSÖ sınıflanmasında glioblastomların farklı özellikleri olan 2 alt grubu (İDH-mutant ve İDH-vahşi tip) tanımlanmıştır⁴⁹.

Oligodendrogliyal tümörler, kromozom 1'in kısa kolu (1p) ve kromozom 19'un (19q) uzun kolu üzerinde sıkça heterozigot kaybı gösterirler, 1p / 19q kayıpları oligodendrogliomaların %90'ında ve AO'nın %50–70'inde, OA'nın %30-50'sinde, AOA'nın %20–30'unda ve %10'undan az diffüz astrositik gliomalarda rastlanır. 1p / 19q kodelesyonu izlenen oligodendrogliyal tümörlerin ayırt edici özelliklerinden birisi, kemoterapiye olumlu cevap vermeleridir⁵⁰.

6.2 Oligodendrogliyal bileşenli Glioblastom (GBMO)

Glioblastom, en malign diffüz astrositik tümör tipini temsil eder. Glioblastomda bir oligodendrogliyal bileşenin varlığı önemli bir prognostik faktör gibi görülmektedir ve prognoz, oligodendrogliyal bileşenli glioblastom (GBMO) için klasik glioblastomdan daha iyidir. Bir oligodendrogliyal bileşen glioblastomun %10'unda saptanır ve bu hastalar daha gençtir ve daha uzun süre hayatta kalırlar. 1p / 19q kodelesyonu oligodendrogliyal bileşenli glioblastom (GBMO) ile anlamlı şekilde ilişkilidir⁵¹.

Primer ve sekonder glioblastomlar, farklı yaş gruplarını etkileyen ve farklı mRNA ve protein ekspresyon profilleri ile farklı genetik yollarla gelişen farklı patolojik tanımlardır. MRNA'nın trosin kinaz sinyali, hücre döngüsü ilerlemesi, kök hücre düzenlemesi ve malign ilerleme dahil olmak üzere, glioblastomda önemli yolları hedef aldığı gösterilmiştir^{52,53}. Bu farklılıklar önemlidir, çünkü özellikle radyoterapi ve kemoterapiye duyarlılığı etkileyebilir ve bu nedenle yeni terapötik yaklaşımlar için hedeflerin belirlenmesinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Malign gliomlar, normal olarak olgun astrositlerde eksprese edilen bir protein olan sitoplazmik glial fibriler asidik protein demetleri (GFAP) ile karakterize edilir. Malign glioma hücre hatlarının kurulması sıklıkla GFAP kaybına neden olur. Glioblastomaların proliferatif potansiyeli, tümör içerisinde sık görülen mitotik şekillerin varlığı ile kolayca belirlenir. Bununla birlikte, proliferatif aktiviteyi tanımlamanın daha iyi bir yolu, proliferasyon döngüsündeki hücreler tarafından eksprese edilen bir nükleer proteini tanıyan Ki-67 veya MIB-1 adlı bir antikorla boyamaktır. Pozitif hücreler tüm neoplastik hücrelerin yüzdesi olarak sayılır ve sonuç bir proliferasyon endeksi olarak ifade edilir. Bu indeks tümörden tümöre büyük ölçüde değişir. Bununla birlikte, ortalama %15–20 aralığında yüksek bir endeks olağandır^{54,93}. Ki-67 boyaması, tümörün büyüme potansiyelini belirlemede yardımcı olsada, prognoz ve proliferasyon endeksi arasında kesin bir ilişki henüz kurulmamıştır. Bununla birlikte, bazı durumlarda, cerrahi müdahale ve radyasyon tedavisi sonrası tekrarlayan gliom hastalarında olduğu gibi, Ki-67 boyaması nüksü rezidü tümörden ayırmada yardımcı olabilir⁵⁴.

7. BİYOBELİRTEÇLER

Kanda ve vücut sıvılarında tümör spesifik biomarkırların bilinmesi, gliomların erken teşhis edilmesi ve tedavisinin yönlendirilmesinde potansiyel avantajlar sağlamaktadır⁵⁵. Mevcut araştırmalar, gliomlarla ilgili 3 farklı tümör belirtecinin tanımlanmasına odaklanmaktadır;

1. Ekstrasellüler makromoleküller
2. Ekstrasellüler veziküller (EV)
3. Dolaşımdaki tümör hücreleri (DTH)

7.1 Ekstrasellüler makromoleküller

Az sayıda çalışma kan örneklerinde tümörle ilişkili mutasyonları analiz etmiş ve tanımlamıştır. Glioblastomlarla ilgili ilk çalışmada olguların %10'unda IDH1, EGFR, TP53 ve PTEN mutasyonları saptanmıştır⁵⁶.

Serum ctDNA, malign gliomalı hastalarda MGMT, RASSF1A, p15INK4B ve p14ARF'de %50 duyarlılık ve %100 özgüllük ile metilasyon varlığını tespit edebilir.

Diğer çalışmalarda, yeni nesil sıralama (YNS) teknolojisi kullanılarak tespit edilen en sık rastlanan somatik mutasyonlar; ERBB2, MET ve EGFR ile birlikte TP53, NF1, EGFR1, APC ve PDGFRA genlerinde gözlenmiştir^{56,57}. Heterozigot mutasyonlar izositrat dehidrojenaz geni 1 veya 2 (IDH1 / 2) hem düşük dereceli gliomlarda hem de sekonder glioblastomlarda görülür ve sağkalım ile ilişkilidir^{58,59}. En yaygın mutasyon IDH1 R132H'dir. Bu mutasyonlar, IDH1 / 2 mutant gliomanın değerli bir tanısal ve prognostik biyomarkeri olan onkojenik metabolit 2-hidroksiglutarat (2HG) birikimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir⁶⁰.

MicroRNA veya miRNA, gen transkripsiyonunu düzenleyen kısa RNA uzantıdır. 2017 yılında, Akers ve ark, BOS miRNA biyobelirteç imzası geliştirdi⁶¹. Hem tümör dokusunda hem de BOS'da tespit edilen miRNA seviyelerinin birbirleriyle korele olduğunu ve dokuz miRNA'dan oluşan bir imzanın, hem tümör hacmiyle korele olduğunu göstermişler. MikroRNA'lar (miR-451, miR-21, miR-29a, miR-222, miR-30a, miR-92b, miR-221 ve miR-23a dahil) apoptoza karşı proliferasyon ve direnç sağlayabilir^{62,63}. EGFRvIII mRNA, AKT ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolları aracılığıyla yapıcı aktif sinyalleme destekleyebilir ve böylece tümör ilerlemesini tetikleyebilir⁶⁴. Yüksek dereceli glioma hastalarında plazmada miR-128 ve miR-342 seviyeleri düşük düzeylerde bulunmuştur, bu miRNA'ların histopatolojik glioma dereceleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya

koymuştur, miR-205 başka bir potansiyel tanısal biyobelirteçtir, çünkü glioblastomlu hastalardan alınan serumda anlamlı olarak azaldığı bulundu ve ekspresyonu, tümörün patolojik derecesi ile negatif korelasyon gösterdi^{56,65}. Spesifik olarak, miR-21 ekspresyonunun glioblastom hastalarında yüksek oranda eksprese edildiğı bulundu ve bu hastaların sağkalımı ile ters korelasyon gösterdiği açıklandı⁶⁶.

Malign gliomalı hastaların çoğnda BOS'da vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve interlökin-6 (IL-6) seviyeleri yüksek bulunmaktadır ve bunları düşük dereceli gliomaldan ve normal sağlıklı kontrollerden ayırt edebilir ve bu proteinler glioblastomun BOS biyobelirteçlerini geliştirmek için bir temel olarak hizmet edebilir⁵⁵.

Hem YKL-40 hem de matriks metalloproteinaz 9' un artmış serum seviyeleri aktif intrakranial tümörlerle korele olmuş ve genel sağkalımı düşürmüştür. YKL-40 ekspresyonu daha kötü hayatta kalma ile ilişkilendirilmiştir. YKL-40 ayrıca kromozom 10 kaybı ile ilişkilidir, glioblastomda en sık görülen genetik mutasyondur. Ek olarak, artmış serum BMP2, HSP70 ve CXCL10 seviyelerinin tespiti, YDG hastalarının teşhisinde %96 duyarlılık ve %89 özgüllüğe sahiptir⁶¹.

7.2 Ekstrasellüler Veziküller

EV'lerin salgılanması hemen hemen her hücre tipinde tarif edilen normal bir fizyolojik süreçtir ve mikrovezikülleri ve eksozomları içeren geniş bir terimdir. Glioblastom EV'ler, primer tümör hücreleriyle aynı transkriptlerin çoğunu içerir ve EGFR varyant III (EGFRvIII) transkriptlerini ve miRNA'ları tespit etmek için kullanılabilir^{62,67}. EGFRvIII eksprese eden glioblastoma hücreleri, bu reseptör varyantını, endojen olarak eksprese etmeyen yakındaki tümör hücrelerine aktarabilir ve böylece tümör ilerlemesini teşvik edebilir. EGFR amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu glioblastomların yaklaşık %50'sinde bulunur.

Hücre dışı bir matriks glikoproteini olan tenasin konsantrasyonunun, gliomalı hastaların BOS'unda, astiositomlara kıyasla glioblastomlarda daha yüksek seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir⁶¹.

Bir dizi miRNA'nın glioblastom sağkalımı, özellikle miR-21 ile korele olduğu gösterilmiştir. Yang ve ark. glioblastom hastalarında miR-21 ekspresyonunun sağkalım ile ters ilişkili olduğunu ve miR-21'in bir glioblastom tümör baskılayıcı olan IGFBP3'ün indirgenmesi yoluyla etki ettiğini bildirmiştir⁶¹.

Serum kaynaklı EV'lerde artmış RNU6-1, miR-320 ve miR-574-3p seviyeleri, glioblastom tanısı ile %87 duyarlılık ve %86 özgüllük ile ilişkilidir^{68,69}.

Serum türevli EV'lerde dört protein panelinde (EGFR, EGFRvIII, PDPN ve IDH1) mikro nükleer manyetik rezonans (mNMR) teknolojisinin kullanılması, serum türevli EV'lerde %85 duyarlılığa ve glioblastom teşhisi için %80 özgüllüğe sahiptir ve TMZ kemoterapisine cevabı tahmin edebilir⁷⁰.

7.3 Dolaşımdaki Tümör Hücreleri

DTH 'lerin tespiti, gliomların erken teşhisi için en az çalışılan strateji olmuştur. Glioblastomdaki DTH'lerin saptanması zordur, çünkü yerleşik bir tümör tanımlayıcı hücre yüzeyi işaretleyicisi yoktur. Glioblastomdaki bilinen genetik sapmaların analizi ile doğrulanan bir anti-CD14, anti-CD16 ve anti-CD45 antikoru paneli, serumda spesifik glioblastom alt tipleri ile ilişkili olan DTH'leri tespit edebilmektedir^{71,72}. Kandaki tümörle ilişkili immün hücrelerin saptanması da glioblastomlu hastalarda tarif edilmiştir. Glioblastomlu hastaların periferik kanındaki artan T-regs bağışıklık sistemi baskılayıcıları olarak bilinir ve büyüyen bir maligniteye karşı bağışıklık tepkisini azaltmak için hareket edebilir. Fecci ve ark. Glioblastomlu hastalarda CD4-pozitif T hücrelerinin ve T-reg'lerinin mutlak sayımları zamanla azalırken, kalan CD4-pozitif hücrelerdeki T-reg'lerin miktarının kanda arttığını göstermiştir^{55,71}.

8. GLİAL TÜMÖRLERİN LOKALİZASYONU VE SEMPTOMLARI

Gliomların klinik belirtileri ve semptomları, tümörün anatomik yerleşim yerlerine, boyutlarına ve büyüme hızlarına bağlıdır. Glial tümörler her yaşta gelişebilirler, ancak 5. ve 6. dekatta daha yüksek oranda görülür ve tümörün histolojik derecesi en önemli prognostik faktörlerden biridir^{73,74}.

Amerika Birleşik Devletlerinin (ABD) Merkezi Beyin Tümörü Kayıtlarında sunulan verilerine göre, glioblastomlar glial tümörlerin %51'ini, AA'lar %8'ini ve oligodendrogliomalar %10'unu oluşturmaktadır. Anatomik yerleşim yeri, yüksek dereceli gliomlarda frontal lobda önemli ölçüde daha yüksek (%21) oranda görülmektedir. Frontal loblarda yüksek dereceli gliomların dağılımları, sağ (%11,95) ile sol (%9,12) arasında bir fark göstermektedir. Oksipital lobun en az sıklıkta, olguların sadece %0,63'ünde yüksek dereceli gliom lokalizasyonu olduğu kanıtlanmıştır. Simpson ve ark. 1993 yılında glioblastomaların %43'ünün frontal lobda, %28'inin temporal, %25'inin parietal ve %3'ünün oksipital lobda bulunduğunu göstermiştir^{74,76,77}.

Çalışmalar glial tümörlerin daha çok frontal lobda, sağ hemisferde lokalize olduğunu ve subkortikal bölgede geliştiğini bildirmiştir⁷⁴.

Glial tümörlerin klinik seyrinde hem genel hem de fokal semptomlar görülebilmektedir. DDG'lar yavaş büyüyen, fakat çevredeki beyin dokusunda yoğun infiltrasyon ile karakterize primer beyin tümörleridir. DDG'larda hastalığın başlangıç yaşı tipik olarak 30 ile 40 yaş arasındır⁷⁸. DDG'ın % 70-90'ında meydana gelen ve vakaların yaklaşık %50'sinde tıbbi olarak dirençli olan nöbetler en sık görülen semptomdur⁹. Epileptik nöbet, bağımsız olarak DDG prognozunu etkiler, çünkü hem malign progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım epileptik nöbet öyküsü olan hastalarda daha uzundur⁷⁹. Düşük dereceli gliomların (DDG, DSÖ derece II) daha yüksek nöbet insidansı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, fakat yüksek dereceli gliomlarda (YDG, DSÖ derece III ve derece IV) olan hastalarda nöbet görülme oranı daha düşüktür (% 30- %62)⁸⁰.

Frontal lob yerleşimli nöbetler tonik-klonik hareketlere neden olabilir. Temporal lob nöbetleri sıklıkla davranışlarında değişiklik olan veya olmayan duyuşsal auraları içerir. Parietal lob nöbetleri daha çok duyuşsal bozukluklara veya parestezilere neden olur. Oksipital lob nöbetleri, görme bozukluklarına neden olabilir. Parsial kompleks nöbetler, temporal lob tümörleriyle daha sık ilişkilidir. Fokal nöbetler motor veya duyu korteksindeki tümörler ile daha sık ilişkilidir^{81,82}. Malign gliomların ortak belirti ve bulguları tablo 1’de gösterilmiştir⁸³.

Tablo 1. Malign gliomaların ortak belirti ve bulguları.

Baş Ağrısı	Nöbet
Bellek Kaybı	Görsel Belirtiler
Bilişsel Değişiklikler	Bilinçteki Değişiklikler
Motor güçsüzlük	Bulantı ve Kusma
Konuşma bozukluğu	Duyuşsal bozukluk
Kişilik Değişiklikleri	Papil ödem

Motor kayıp, glial tümör tanılı hastalarda yaygın bir semptomdur. Kuvvet kaybı, dengesizlik ve koordinasyon bozukluğu içerir. Kontralateral fokal güçsüzlük, motor korteks içinde etkilenen homunculusun belirli bölgeleriyle ilişkilidir, beyaz cevher yollarının bozulması kontralateral hemiparezi ile sonuçlanır. Motor disfonksiyonu, tümör veya çevresindeki ödem büyüdükçe progresse olur, bu durum erken dönemde belirsiz olabilir⁸³.

Glioma hastalarında hem yorgunluk, anksiyete ve depresyon gibi kansere bağlı genel semptomlar hem de nöbetler, bilişsel bozukluklar, motor disfonksiyon ve yüksek kafa içi basınçtan kaynaklanan semptomlar gibi hastalığa özgü çeşitli semptomlar görülmektedir^{83,84}.

YDG tanılı hastalarda en sık görülen klinik semptomlar: hafıza kaybı, unutkanlık, kişilik değişikliği, konuşma bozukluğudur. Baş ağrısı en sık görülen semptomlardan biridir, özellikle YDG’larda arttan kafa içi basıncına bağlı baş ağrısı daha sık görülmektedir. Şiddetli baş ağrısı genellikle kafa içi basıncının arttığını gösterir, bulantı ve kusma ile ilişkili olabilir. Sabahları şiddeti artmış olan klasik tümör baş ağrısı ve hastanın uykudan uyanması hastaların sadece %17’sinden daha azında görülür. Glial tümörlerinin diğer yaygın semptomları arasında kas güçsüzlüğü, denge problemleri, görsel semptomlar ve paresteziler bulunur⁸⁴.

Tablo 2. Afazi tiplerinin klinik özellikleri

Beyin glial tümörlerinde görülen klinik semptomlardan biri de konuşma bozukluğudur (afazi). Afazi, beyin hasarından kaynaklanan edinilmiş bir dil bozukluğudur. Afazi olan hastaları klinisyenler, rutin olarak dört dil becerisinin bozulmasına veya yokluğuna göre

Afazi tipleri	Akıcılık	Anlama	Tekrarlama	Okuma	Yazma	Beyindeki lokalizasyonu
Anomia	+	+	+	+/-	+/-	Temporal, parietal, oksipital, klasik dil alanlarını etkilemeyen
İletim	+	+	-	+	+/-	Superior temporal gyrusda arkuat fasciculus
Transkortikal Duyu	+	-	+	-	-	Dominant arka havza, PCA / MCA bölgesi
Wernicke	+	-	-	-	-	Wernicke'nin alanı. Dominant superior temporal / inferior parietal bölge
Transkortikal motor	-	+	+	+	-	Dominant mezial frontal Yardımcı motor alanı.
Broca	-	+	-	+	-	Broca'nın alanı. Dominant inferior frontal
Transkortikal karışık	-	-	+	-	-	Ön ve arka hafıza. Perisilvian korteksin bağlantısını kesin.
Global	-	-	-	-	-	Neoplazm ile indüklenen afazi ile nadir görülen, dominant hemisferin büyük bölgesi

adlandırma, akıcılık, tekrarlama ve anlama şeklinde parametrik olarak sınıflandırmışlar. Bir tür adlandırma bozukluğunun afazi olan hastalar arasında evrensel olduğu varsayılırken, diğer üç yeteneğin göreceli olarak korunması veya bozulması, az ya da çok iyi tanımlanmış serebral lokalizasyonları olan sekiz klinik afazi kategorisi verir. Afazinin klinik özellikleri tablo 2’de gösterilmiştir⁸³. Glial tümörlerin klinik bulguları çok geniştir ve ortak bir özellik, semptomların ilerleyici doğasıdır. Baş ağrısı, bulantı, kusma, değişen ruhsal durum ve nöbet gibi genelleşmiş semptomlar, tümör büyüklüğünün ve tümör çevresi ödemin yüksek kafa içi basınçlarına neden olan tezahürleridir. Klinik bulgular genellikle anatomik lokalizasyonla ilişkilidir⁸³.



9. GLİAL TÜMÖRLERDE DSÖ 2016 SINIFLANDIRILMASI⁸⁶

Diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler

- Diffüz astrositom, IDH-mutant
- Gemistositik 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
- Dev hücreli glioblastom
- Gliosarkom
- Epithelioid glioblastom
- Glioblastom, IDH-mutant
- Glioblastom, NOS
- Diffüz orta hatt gliomu, H3 K27M-mutant
- Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu
- Oligodendrogliom, NOS
- Anaplastik oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q-codelesyonu
- Anaplastik oligodendrogliom, NOS
- Oligoastrositom, NOS
- Anaplastik oligoastrositom, NOS

Diğer Astrositik tümörler

- Pilositik astrositom
- Pilomiksoid astrositom
- Subependimal dev hücreli astrositom
- Pleomorfik ksantoastrositom
- Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom

Ependimal tümörler

- Subependimom
- Miksopapiller ependimom

- Ependimom
- Papiller ependimom
- Şeffaf hücreli ependimom
- Tanisitik ependimom
- Ependimom, RELA füzyon positif
- Anaplastik ependimom

Diğer Gliomalar

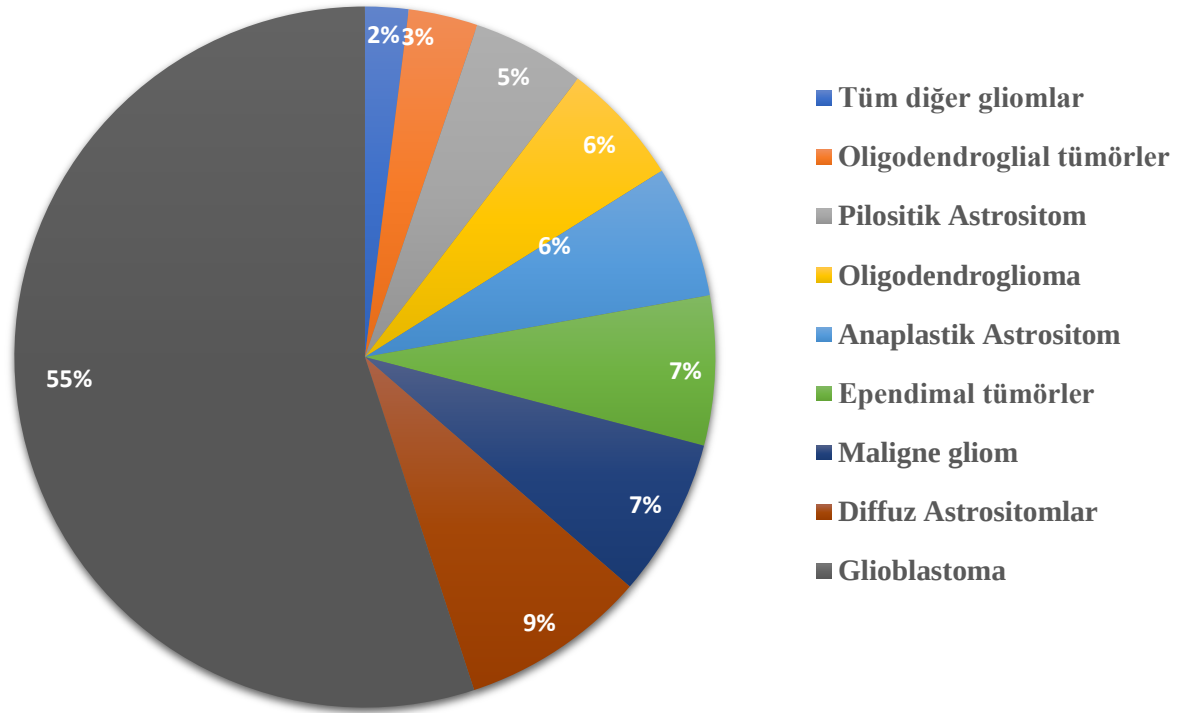
- Üçüncü ventrikülün Kordoid gliomu
- Anjiosentrik gliom
- Astroblastom

Koroid plexus tümörü

- Koroid plexus papillomu
- Atipik koroid plexus papillomu
- Koroid plexus karsinomu

10. GLİAL TÜMÖRLERİN ALT TİPLERİ

Nöroepitelyal dokulardan gelişen tüm gliomalar SSS Tümörlerinin DSÖ 2016 sınıflandırması sistemine dahil edilmiştir ve gliomlar, köken aldığı hücreye, histolojik derecesine ve morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Tümörlerinin DSÖ 2016 sınıflandırması sisteminde nazolojik değişim, iyi tanımlanmış moleküler parametreleri içermektedir. Tüm yaygın gliomalar (astrositik olsun ya da olmasın), hem büyüme şekilleri ve davranışları hem de paylaşılan IDH1 ve IDH2 genetik statülerinin dahil edildiği şekilde birlikte gruplandırılmıştır. Yeni sınıflandırmada DSÖ derece II ve III astrositik tümörler, derece II ve III oligodendrogliomalar, nadir derece II ve III oligoastroitomalar, derece IV glioblastomlar ve ilişkili diffüz gliomalar, yaygın glioma kategorisine dahil edilmiştir⁸⁶. Gliomların histolojik alt tipleri grafik 1’de gösterilmiştir³⁵.



Grafik 1. Gliomların histolojik alt tipleri

10.1 Diffüz Astrositom

Diffüz astrositom (DA), DSÖ derece II olarak sınıflandırılan düşük dereceli glial tümörlerden biridir. Diffüz astrositomlar tüm astrositik beyin tümörlerinin yaklaşık %11-15'ini oluşturur. Erkeklerde daha çok görülür (erkek kadın oranı 1.3:1), median yaş 36, ortalama yaş 38'dir^{87,89}. DA'lar SSS'inde daha çok supratentorial olarak gelişir ve en sık frontal lobda yerleşir⁸⁸, en sık görülen semptom epileptik nöbetdir⁸⁸.

Diffüz astrositomlar infiltrate edici özelliğe sahip, düzgün sınırları olmayan, gri veya beyaz maddede yerleşen, grimsi veya hafif sarımsı renkte olan, bazen mikrokistik ve jelatinimsi alanların da görüldüğü, küçük veya büyük kistler, granüler alanlar içeren lokal tümörlerdir^{86,90}.

Diffüz astrositomlar IDH durumuna göre iki moleküler gruba ayrılır:

- 1) IDH mutant tip
- 2) IDH vahşi tip
- 3) IDH durumu yoksa, yaygın astrositom NOS (aksi belirtilmedikçe) olarak bilinir.

Diffüz astrositomlarda IDH'nin mutasyonu uğradığı durumda 1p/19q kodelesyonu belirlenmelidir, aksi takdirde astrositik histoloji, IDH mutasyona uğramış, 1p/19q kodelesyonuna uğrayan tümör artık bir oligodendroglioma olarak sınıflandırılmaktadır⁹⁰.

IDH mutant diffüz astrositom tipik olarak orta derecede pleomorfik hücreler içerir ve yüksek derecede hücresel farklılaşma ve yavaş büyüme ile karakterize edilir. Alfa talasemi / X'e bağlı mental retardasyon sendromu (ATRX) ve TP53 mutasyonu varlığında tanı desteklenir⁹¹.

Diffüz astrositom, fibriler, protoplazmik ve gemistositik astrositoma gibi düşük dereceli astrositik neoplazmların morfolojik varyantlarını içerir. Ki-67 proliferasyon indeksi ile belirlenen büyüme oranı genellikle <%4'tür. Gemistositik astrositler daha yüksek proliferasyon hızına sahipler ve gemistositik astrositom alt tipi, daha çok malign transformasyon göstererek özellikle anaplastik astrositom ve glioblastomaya dönüşme eğilimindedir^{92,93}.

IDH 1/2 mutasyonlarına sahip diffüz astrositomlar, daha iyi prognoza sahiptir ve daha uzun sağkalımla ilişkilidir. IDH mutasyonu olmayan IDH-wild tip diffüz astrositom nadir

görülür ve IDH wild tip astrositik tümörler arasında, 7q kazancı ve 10q kaybı olan bir genotip, özellikle kötü bir prognozla ilişkilendirilir⁹⁴.

10.2. Oligoastrositom

OA'lar, neoplastik astrositik ve oligodendroglial hücrelerin bir karışımından oluşan heterojen glial tümör grubudur, DSÖ derece II olarak sınıflandırılmıştır. Kromozom 1'in kısa kolundaki (1p heterozigotluk kaybı) ve kromozom 19'un uzun kolundaki (19q heterozigotluk kaybı) somatik delesyonlar oligoastrositomlarda sık görülür, fakat 1p heterozigotluk kaybı oligodendroglial gliomlar için daha tipiktir⁹⁵.

Oligoastrositik gliomalar, tüm primer beyin tümörlerinin %0,9'unu ve tüm gliomaların %3,3'ünü oluşturur. OA'lar en sık frontal lobda görülür, bunu temporal loblar takip eder. OA'lar genellikle 4. ve 5. Dekatta daha fazla görülür ve erkeklerde daha sık görülür⁹⁶. Hastalar genellikle uzun süreli nöbet öyküsü ile başvururlar. Ortalama sağkalım 6,5 yıldır⁹⁶. Düşük dereceli oligodendrogliallarda (OD) olduğu gibi, OA'lar hafif derecede pleomorfizm ve az mitotik figür gösterir. Astrositomların bir alt kümesi genetik olarak OD'larla, bir diğeri ise yaygın infiltrate astrositomlarla ilişkilidir. OA'ların yaklaşık %30-70'i hem oligodendroglial hem de astrositik bileşenlerde 1p ve 19q kromozomları ile karakterize edilir. Tümörlerin %30'unda TP53 mutasyonu yaygın astrositomlarda sıklıkla görülen genetik değişiklikler vardır^{95,96}.

CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United. States), oligoastrositik gliomlar için 5 yıllık sağkalım oranının %61,1, 10 yıllık sağkalım oranının %46,9 olduğunu açıklamıştır.

10.3. Oligodendrogliom

Oligodendrogliomalar (OD), oligodendrositlerden kaynaklanan, DSÖ derece II olarak sınıflandırılan infiltratif gliom türüdür⁹⁷. OD'lar, IDH1 veya IDH2 mutasyonu, 1p ve 19q kodelesyonu içeren, yavaş büyüyen bir gliomdur.

OD'lar nispeten iyi sınırlanmış, grimsi yumuşak tümörlerdir ve sıklıkla serebral hemisferlerin korteksinde ve beyaz maddesinde görülür, en sık frontal lobu tutar. Klasik oligodendroglioma hücreleri, normal oligodendrositlerinkinden biraz daha büyük olan eşit

miktarda yuvarlak çekirdeklere sahiptir, mukoid dejenerasyon görülebilir ve intratümöral kalsifikasyonla sert bir doku oluşturabilir, intratümöral kanamalara eğilim vardır⁹⁸. Rezeksiyon örneklerinde daha yüksek hücresellğe sahip fokal nodüller sıklıkla görülür. Neoplastik hücreler, daha büyük olmalarına rağmen, neoplastik olmayan oligodendrositlere benzer ve yuvarlak, nispeten homojen ve hafif hiperkromatik çekirdeklere sahiptir.

Oligodendrogliomlarda eşzamanlı IDH mutasyonu ve TERT promotör mutasyonu varlığı daha uzun sağkalımla ilişkilidir. Oligodendrogliyal tümörler, tüm primer beyin tümörlerinin %1,2'sini ve tüm gliomaların %5,9'unu oluşturur, çoğunlukla erişkinlerde ve erkeklerde daha sık görülür, 35-44 yaş arası hastalarda en yüksek insidansa sahiptir⁹⁹.

IDH mutant ve 1p / 19q-kodelesyonlu oligodendrogliomalar, tercihen, hemisferlerin beyaz cevherinde ve korteksinde ortaya çıkar. En sık frontal lob, ikinci sıklıkda temporal lob, sonra parietal lob ve en az oksipital loblarda yerleşir (tüm hastaların %54'ünde frontal lobda yer alır). Smith yaptığı derlemede bu tümörlerin %85'inin supratentoryal yerleşimli olduğunu saptamıştır. Nadir görüldüğü yerler posterior fossa, bazal ganglionlar ve beyin sapıdır. Leptomeningeal yayılma, hastaların sadece az bir kısmında görülür^{99,100}.

En sık görülen semptom epileptik nöbetdir, Hastaların %75'i nöbet geçirme şikayetiyle başvururken, %16'sında ilk bulgu fokal defisit, %6-10'unda baş ağrısı, % 7'sinde ise bilinç değişikliğidir¹⁰¹.

DSÖ grade II OD'larda mitotik aktivite düşüktür veya yoktur, buna göre, Ki-67 proliferasyon indeksi genellikle <% 5' tir¹⁰². TERT promotör mutasyonları, IDH mutasyonu ve 1p/19 q kodelesyonu OD'larda sık görülür, ancak IDH mutant diffüz astrositomlarda istisnaidir. Oligodendrogliomlarda tipik olarak pozitif R132H-mutantı IDH1 immüno-boyama ile gösterilen bir IDH mutasyonunun kanıtı, tüm bu ayırıcı tanıları dışlar.

IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonlu oligodendrogliomalar ATRX mutasyonuna sahip değildir, ancak TERT promotör bölgesinde hemen hemen her zaman aktif mutasyonlar taşır ve bu da TERT'in ekspresyonunun artmasına neden olur. Aslında, TERT promotörü mutasyonu IDH-mutant gliomalarda 1p/19q kodelesyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve oligodendroglioma gelişiminde erken bir olaydır¹⁰³.

Sonuç olarak, farklı biyolojilere ve klinik sonuçlara sahip üç serebral glioma grubunu belirlemiştir; 1) 1 /19q kodelesyonu ve TERT promotörü mutasyonu ile ilişkili IDH mutasyonu, 2) TP53 ve ATRX mutasyonu ile ilişkili IDH mutasyonu, 3) TERT promotörü mutasyonu ve glioblastoma ile ilişkili genomik anormallikler ile ilişkili IDH-wild tip.

CBTRUS, oligodendroglioma ve oligoastrositik glioma için 5 yıllık sağkalım oranının %79,5 olduğunu, 10 yıllık sağkalım oranının %62,8 olduğunu belirtmiştir¹⁰⁵.

10.4. Anaplastik oligodendrogliom

Anaplastik oligodendrogliomlar (AO), DSÖ derece III olarak sınıflandırılan glial tümör grubuna dâhidir. AO'lar ya de novo olarak ya da DSÖ grade II oligodendrogliomalardan sekonder olarak geliştiği bilinmektedir. DSÖ grade II oligodendrogliomalardan malignite özellikler açısından daha kötü bir prognoza sahiptir, 40 yaş altında DSÖ derece II OD'lar daha sık görülürken, 40 yaş üstü olgularda DSÖ derece III OD'lar daha sık görülmektedir¹⁰⁴. AO'lar oligodendrogliomların yaklaşık %20-35'ini temsil eder ve yeni teşhis edilen malign gliomların %0,5'ini oluşturur¹⁰⁵.

AO'lar, morfolojik varyasyon gösterebilen diffüz infiltrate edici gliomalardır, histolojik olarak hiperselülerlik, yaygın nükleer atipi, canlı mitotik aktivite, mikrovasküler endotel proliferasyonu ve nekroz görülür. Fokal mikrokalsifikasyonları sıklıkla mevcuttur. Mitotik aktivite genellikle belirgindir, Giannini C ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 10 büyütme alanı için 6 mitoz noktası olduğu düşünülmektedir¹⁰⁶.

AO'ların DSÖ derece II oligodendrogliomalardan sekonder olarak gelişme süresi yaklaşık 6-7 yıl olarak tahmin edilmiştir⁹⁹. Birçok büyük kohort çalışmasında IDH mutantı ve 1p/19q-kodelesyonlu anaplastik oligodendrogliomların hastaların, IDH mutant ve 1p/19q-intakt olan veya IDH-wildt tip anaplastik astrositik hastalardan daha iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir¹⁰⁷.

AO tanılı hastalarda ortalama yaş 49'dur. Erkek-kadın oranı 1.2:1 olan erkek baskınlığı göstermektedir¹⁰⁵. En sık frontal lobu, ikinci sıklıkta temporal lobu tutar.

Klinik izlemde fokal nörolojik defisitler, kafa içi basınç artışına bağlı bulgular ve nöbet sık görülür, nöbet görülme sıklığı oligodendrogliomalardan daha düşüktür¹⁰⁸.

CBTRUS'da, AO'lu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranını %52,2, 10 yıllık sağkalım oranını %39,3 olarak bildirilmiştir¹⁰⁵.

10.5. Anaplastik Astrositom

Anaplastik astrositomlar (AA), DSÖ derece III olarak sınıflandırılan, diffüz infiltratif özelliğe sahip olan, beynin primer malign astrositik glial tümörleridir, SSS'in malign tümörlerinin %4'ünü ve tüm gliomaların %10'unu oluşturur^{109,110}.

AA'lar serebral hemisferlerin subkortikal beyaz cevherinden ortaya çıkar ve yüksek hücresellik ile karakterize edilir. AA'larda artan nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite ile birlikte, nekroz ve mikrovasküler proliferasyon mevcut değildir¹¹⁰.

AA'lar, ya de novo olarak gelişir, ya da bir düşük dereceli diffüz astrositomdan sekonder olarak gelişir. AA'ların %25'i de novo olarak gelişirken, %75'inin sekonder olarak düşük dereceli astrositomlardan malign dönüşüm sonucu oluştuğu tahmin edilmektedir¹⁰⁹.

ABD'den 2007-2011 dönemi için nüfus temelli kayıt verileri 100.000 kişi başına yıllık 0.37 vaka, 1.39: 1 erkek-kadın oranı ve tanıdaki ortalama hasta yaşının 53 olduğu gösterilmiştir¹⁰⁵. IDH mutasyon verilerini içeren ve 562 IDH mutant anaplastik astrositomu içeren bir çalışmada, ortalama başvuru yaşı 36 ve ortalama yaş 38 idi¹¹¹.

AA'lar, SSS'in herhangi bir bölgesinde gelişebilir, ancak sıklıkla supratentorial olarak ortaya çıkar, en sık frontal lobda bulunurlar.

AA'da, TP53 ve ATRX mutasyonları en sık (>%70) görülen mutasyonlardır¹¹². IDH1/IDH2 mutasyonları, sekonder AA'ların patogeneğinde önemli rol oynar¹¹³. AA'da IDH mutasyonunun varlığı, yaştan ve MGMT promotor metilasyon durumundan bağımsız olarak pozitif bir prognostik faktördür¹¹⁴.

DSÖ grade II diffüz astrositomun aksine, anaplastik astrositom mitotik aktivite gösterir. Ki 67 proliferasyon indeksi tarafından belirlenen büyüme fraksiyonu genellikle %5-10 aralığındadır¹¹⁵.

AA'ların moleküler alt grupları ve alt grupların sık ilişkili olduğu genetik değişiklikler şunlardır: 1) IDH mutasyonu ve 1p /19q delesyonu (telomeraz ters transkriptaz promotörü [TERTp], CIC ve FUBP1 mutasyona uğramış); 2) IDH mutasyonu ve 1 / 19q intakt (TP53 ve ATRX mutasyona uğramış); ve 3) IDH vahşi tip (EGFR, NF1 ve PTEN mutasyona uğramış,

EGFR'nin amplifikasyonu veya CDKN2A'nın fokal silinmesi). Bu moleküler alt grupların prognostik değerleri yüksektir¹⁰⁹.

IDH1 / 2 mutasyonları daha iyi sonuçla ilişkilirken, IDH-wild tip anaplastik astrositoma, kötü prognostik bir sonuca sahiptir¹¹⁶. Üç seriden 562 IDH mutant anaplastik astrositomu içeren bir çalışmada ortalama 9,3 yıllık sağkalım görülmüştür¹¹¹. EGFR amplifikasyonu ve 7q kazanç ve 10q kayıp genotipi daha prognostik açıdan kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

10.6. Glioblastom

Glioblastomlar histolojik açıdan DSÖ derece IV olarak sınıflandırılan, astrositik tümör grubuna dahil edilen, glial tümörler arasında en malign olan, beyin en sık görülen yüksek dereceli primer tümörüdür⁸⁶.

Makroskopik olarak Glioblastom, çok odaklı kanama, nekroz, kistik ve jelatinimsi alanlar içeren oldukça heterojen bir tümördür. Doku nekrozu sonucu bazı bölgeler yumuşak ve sarı renkte görünürken, bazı tümör alanları sağlam ve beyazdır ve bazı bölgelerde belirgin kistik dejenerasyon ve kanama görülür. Tümör genellikle beyaz cevherde ortaya çıkan tek, nispeten büyük, düzensiz şekilli bir lezyondan oluşur¹¹⁷.

Glioblastoma tipik olarak, nükleer atipi ve canlı mitotik aktiviteye sahip, zayıf şekilde farklılaştırılmış, bazen pleomorfik tümör hücrelerinden oluşan, oldukça hücresel bir gliom türüdür. Belirgin mikrovasküler proliferasyon ve / veya nekroz, önemli bir tanı özelliğidir.

Glioblastomda mitotik aktivitede intertümoral ve intratümoral farklılıklar vardır. Ki-67 tarafından belirlenen büyüme oranı bölgesel farklılıklar gösterebilir. Tipik değerler %15-20'dir, ancak bazı tümörlerde Ki-67 fokal olarak %50'nin üzerindedir¹¹⁸. Sık görülen kromozomal dengesizlikleri 10q ve 13q kromozom kaybıdır, 10q kromozom kaybı ile birlikte 7p kromozom bölgesi kazancı, glioblastomada en sık görülen genetik değişikliktir¹¹⁹. Bu kombinasyon EGFR amplifikasyonu ile ilişkilidir. Glioblastomlar 2 moleküler alt gruba ayrılır: IDH mutant ve IDH wild tip. IDH vahşi tip glioblastom (vakaların yaklaşık %90'ı) primer glioblastom olarak bilinirken, IDH- mutant glioblastom (vakaların yaklaşık %10'u) sekonder glioblastoma karşılık gelir¹²⁰. Primer ve sekonder glioblastomalar, farklı öncü hücrelerden kaynaklanan ve farklı terapötik yaklaşımlar gerektirebilen farklı tümör varlıklarıdır. Primer glioblastomlar yaşlı hastalarda de novo olarak gelişir ve hızlı ilerler, kötü prognozla ve kısa sağkalımla ilişkililer. Sekonder glioblastomlar daha genç yaşda düşük

dereceli gliomlardan, özellikle diffüz astrositomların ve anaplastik astrositomların upgrade olması (derece yükselmesi) ile gelişirler, daha az nekroz derecesine sahiptirler. Genellikle frontal lobda bulunurlar ve önemli ölçüde daha iyi bir prognoza sahiptirler, daha uzun sağkalımla ilişkililer¹²¹.

Primer ve sekonder glioblastomların farklı kökenli hücrelerden geliştiği düşünülmektedir, bu hipotezi destekleyen kanıtlar şunlardır: 1) Sadece sekonder glioblastomlar, ortak IDH 1/2 mutasyonlarını oligodendrogliomalar ile paylaşırlar; 2) Primer ve sekonder glioblastomlar farklı yaş gruplarında ve farklı cinsiyet dağılımına sahip hastalarda gelişirler; 3) Primer ve sekonder glioblastomlar farklı beyin bölgelerinde bulunurlar; ve 4) Primer ve sekonder glioblastomlar önemli ölçüde farklı bir klinik sonuca sahiptir^{36,121}.

Glioblastomlar tüm intrakraniyal neoplazmaların yaklaşık %15'ini ve tüm primer malign beyin tümörlerinin yaklaşık %45-50'sini oluşturur¹⁰⁵. Glioblastom, kansere bağlı ölümlerin %2,5'inin nedenidir ve 15 ile 34 yaş arasındaki kişilerde kanserden ölümün üçüncü en önemli nedenidir¹¹⁷.

Populasyonda primer glioblastomların ortalama görülme yaşı 62'dir, sekonder glioblastom tanılı hastalar daha genç yaşlarda görülür, ortalama yaş 45'tir³⁹. IDH1 mutant glioblastomlu hastaların ortalama yaşı 48'dir, IDH1 mutasyonları bulunmayan (61yıl) glioblastomlu hastalardan anlamlı olarak daha gençtir⁵⁹. Popülasyon temelli IDH-mutant glioblastom üzerinde yapılan bir çalışmada, erkek-kadın oranı, IDH-wild tip glioblastomalı hastalarda önemli ölçüde düşük bulunmuştur. IDH-wild tip glioblastomlar erkeklerde daha fazla görülürken, IDH mutant glioblastomlar kadınlarda daha çok görülmektedir. Çok merkezli bir çalışmada, 618 glioblastomadan 49%'u bir IDH1 mutasyonuna sahipti ve erkek / kadın oranı, 0.96: 1'e karşılık, IDH-wild tip glioblastomlar için oran, 1.63: 1 idi¹²⁶.

Klinik semptomlar daha çok tümörün yerleşim yerine bağlıdır. Primer IDH wild tip glioblastomalar yaygın bir anatomik dağılıma sahipken, sekonder IDH-mutant glioblastomlar, özellikle rostral lateral ventrikülleri çevreleyen bölgede, daha çok frontal lobda yerleşme özelliğine sahiptir. Genel olarak, tümör infiltrasyonu bitişik kortekse ve korpus kallozumdan kontralateral yarımküreye uzanır^{86,125}, hızlı ilerler, öncelikle fokal nörolojik defisitler (hemiparezi ve afazi) ve intrakraniyal basınçta artışa bağlı belirtilerle kendini gösterir. Tüm hastaların yaklaşık yarısı bir epileptik nöbetden sonra teşhis edilir. Diğer yaygın semptomlar davranışsal ve bilişsel işlevlerde bozulma, bulantı ve kusma ve zaman zaman şiddetli zonklayıcı tarzda baş ağrılarıdır¹²³.

Glioblastom hastaları tanıdan sonraki 15-18 ay içinde kaybedilirler ve 5 yıllık sağkalım oranları <%5'in altındadır¹²⁴. Daha uygun hasta seçimi ile yapılan klinik çalışmalarda bile, 5 yıllık sağkalım oranları %10'u geçmemektedir. Genç yaş (<50 yaş) ve tam makroskopik tümör rezeksiyonu daha uzun sağkalım ile ilişkilidir¹²².



11. GLIAL TÜMÖRLERDE TANI YÖNTEMLERİ

Glial tümörler değişken lokalizasyonlarda ortaya çıkabilse de, hemen hemen tüm lezyonlarda bu tümörün patofizyolojisini yansıtan tipik görüntüleme özellikleri bulunmaktadır. Radyolojik görüntüleme yöntemleri takipte malign transformasyona uğrayan glial tümörlerin her aşamasında önemli rol oynamaktadır¹²⁷.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) kafa içi yer işgal eden lezyonların değerlendirilmesi için ilk tercih edilen yöntem olmaya devam etmektedir. İntratümoral kanamaların, kalsifikasyonların tanımlanmasında BT önemli yerini korumaktadır. BT, kemik yapılarının değerlendirilmesi, hızı ve kolay ulaşılabilmesi açısından Manyetik Rezonans Görüntülemeye (MRG) göre üstündür. BT’de kalsifikasyon varlığı dikkate alınmalıdır, daha yavaş büyüyen düşük dereceli gliomlar, özellikle oligodendrogliomlar ve gangliomlarda intraparakinkimal kalsifikasyon görülebilmektedir, yüksek dereceli gliomlarda kalsifikasyon görülmesi nadirdir^{90,128}.

Tüm glial tümörlerin, aynı zamanda takibde derecesi yükselen gliomların görüntülenmesinde MRG altın standart olmaya devam etmektedir. Neoplastik ve nonneoplastik lezyonların ayırt edilmesi, tümörün morfolojik yapısı (solid-kistik komponentleri), tümörün malignite derecesinin belirlenmesi ve malign transformasyonla yüksek dereceli glioma dönüşen tümörlerin teşhis edilmesi açısından farklı MRG yöntemleri (Kontraslı MRG, Diffüzyon MRG, Perfüzyon MRG ve MR Spektroskopi) geliştirilmiştir¹²⁹.

DDG’ların (özellikle derece II gliomlar) değişen bir oranla derece atlamasının (YDG’lara dönüşmesinin) teşhis edilmesinde görüntüleme tekniklerindeki yenilikler MRG’nin özgüllüğünü ve duyarlılığını geliştirmeye yardımcı olmuştur. Kontraslı MRG, beyin tümörlerinin rutin değerlendirmesi için tercih edilen yöntemdir, ancak sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Kontrast tutan alanlar solid, kistik veya nekrotik olabilir. Kontraslanan bölgeler tipik olarak, anormal anjiogenezin neden olduğu gelişmiş görüntülemeye aşırı hücresellik ve perfüzyonel anormalliklere karşılık gelir. Diffüz düşük dereceli gliomalar kontrastlı MRG’de heterojendir; bu infiltrasyon yapan tümörler, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens, T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens olarak görünür ve görüntülerde sınırları iyi ayırt edilmeyen ve kontrast madde enjeksiyonundan sonra genellikle kontrast tutuluğu görülmez. DDG’larda olguların %10’u ile %50’sinde tümörün sadece küçük bir bölümünde

kontrast tutuluşu izlenebilir¹³⁰. İleri MRG teknikleri neovaskülarizasyon, hücresellik ve mitotik indeks olarak tümörün histolojik özellikleri hakkında ek bilgi sağlar.

DDG'da anaplastik transformasyonun belirlenmesinde Diffüzyon MRG'da ADC değerlerinin hesaplanması diagnostik açıdan önem taşımaktadır, malign gliomlar düşük ADC değerlerine sahiptir^{130,131}. Difüzyon MRG, gliomları ve diğer tümörleri karakterize etmek için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır, difüzyon kısıtlama alanları genellikle kontrastlanan bölgelere karşılık gelir.

Perfüzyon MRG teknikleri, spesifik patofizyolojik parametrelerin değerlendirmesi, glial tümörlerin daha doğru derecelendirilmesi ve tümörlerin normal dokudan ayırt edilmesi için yüksek başarıyla kullanılabilen bir yöntemdir. Perfüzyon MR görüntülemesinde relativ Serebral kan hacmi (SKH) ölçülmesi glioma derecesini tahmin etmede yararlıdır. SKH doku mikrovasküler yoğunluğu ile ilgili fikir sağlar. Artan SKH genellikle daha yüksek tümör derecesini gösterir ve tedavi sonrası etkileri tekrarlayan neoplazmadan ayırmak için kullanılabilir, göreceli SKH ölçümleri glioma derecelendirmesi için en iyi parametredir; gSKH'inde hafif artışlar tedaviden gelen değişmiş mikro damar oluşumunu temsil etse de, göreceli SKH'inde orta veya belirgin artış, lezyonun malign neoplazm olduğunu düşündürmektedir. GSKH değeri 1.75'in üzerindeyse, tümörün yüksek dereceli bir glioma olma olasılığı yüksektir. Tersine, gSKH 1.75'in altında olduğunda, tümörün yüksek dereceli glioma olması muhtemel değildir¹³². Bu, en uygun tedavi rejimini ve postoperatif takip ve tedavinin düzenliliğini ve agresifliğini belirlemek için son derece önemlidir.

MR Spektroskopi DDG'lardaki metabolik değişiklikleri analiz eder, düşük dereceli glial tümörün derece atlamaasının güvenilir bir teşhisini elde etmek için morfolojik parametrenin en az altı ay boyunca izlenmesi gerekir. MRS'de lipid / laktat konsantrasyonundaki 1.3 parts per million (ppm) artışlar görülebilir ve nekrozu ortaya çıkarır. MRS, düşük dereceli primer glial neoplazmaların yüksek dereceli gliomlardan ayrılmasında yardımcı olabilir. YDG'ların, daha düşük NAA zirvesine, daha büyük oranda arttırılmış kolin zirvesine ve arttırılmış bir lipid / laktat pikine sahip olduğu bildirilmiştir, ancak bu bulguların özgüllüğü düşüktür¹³⁰. Spektral düzenleme kullanılarak MR spektroskopisi üzerinde 2 hidroksiglutarat rezonansına dayanan IDH mutasyonunun dolaylı olarak tanımlanması tanısal ve prediktif değere sahiptir¹³⁰. Proton spektroskopisi ile moleküler biyoloji arasında çeşitli korelasyonlar oluşturulmuştur ve bu kriterlerin bazılarının DDG'ların anaplastik dönüşümünü öngördüğü düşünülmektedir. HMRS'nin DDG'ların proliferasyon aktivitesini değerlendirmek ve potansiyel olarak daha agresif klinik davranışı tanımlamakta güvenilir bir görüntüleme yöntemidir; Ki-67 proliferasyon indeksi spesifik spektral paternlerle korelasyon göstermektedir; (1) Düşük PI

(<%4), artan Cho / Cr ve hem serbest lipidlerin hem de laktatların yokluğu; (2) Ara PI (%4-8) laktatların rezonansı ile ilişkilidir ve (3) Yüksek PI (>%8), serbest lipidlerin rezonansı ile karakterize edilmiştir¹³³.

Gliomlar beyin beyaz cevher yollarına invazyon göstermekle yayılan intraaksial tümörleridir, operasyondan önce beyaz cevher lifleri içinde malign hücre infiltrasyonunun derecesini belirlemek büyük zorluk oluşturmaktadır, çünkü beyaz cevher fiber yapıları fonksiyonel kortikal bölgeleri birbirine bağlar. Beyin glial tümörlerinin eksizyonu sırasında nörolojik bozulmaya neden olmaktan kaçınmak için fonksiyonel beyin dokusunu tümör infiltrasyonlu dokudan ayırt etmek gereklidir, bu nedenle tümörün beyaz cevher yollarına invazyonu belirlemek amacıyla Difüzyon Tensor Traktografi gibi MR çekim teknikleri geliştirilmiştir¹³⁴. Beyaz cevher yollarının DTI'si kortikospinal sistem, superior longitudinal fasikül, arkuat fassikül, uncinat fassikül, inferior orbitofrontal fassikül ve optik yollar dahil olmak üzere dil yolları için özellikle önemlidir. Fonksiyonel Manyetik Rezonans İmaging (fMRI), görev performansı ile ilişkili kortikal bölgeleri (motor, ifade dili, alıcı dil) işaretleyen kan oksijen seviyesine bağlı sinyali üretir, fMRI görüntüleme, bir neoplazm tarafından işgal edilen serebral korteksin önemli fonksiyonel alanlarını tanımlar^{134,135}.

Birçok intrakranial lezyonlar: radyasyon nekrozu, metastaz, lenfoma, demiyelinizan hastalık, apse ve subakut-kronik enfarktlar glial tümörlerin ayırıcı tanısına dahildir. Gliomların ayırıcı tanısının yapılması tedavinin düzenlenmesi açısından klinik öneme sahiptir. Günümüzde yeterli klinik öykü ve konvansiyonel MRG, ileri geliştirilmiş MRG yöntemlerinin kullanılması gliomların ayırıcı tanısının yapılmasını mümkün kılmıştır.

12. GLIAL TÜMÖRLERİN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Gliomlar beynin en sık görülen malign primer tümörleridir. Glial tümörlerin infiltratif doğası nedeniyle ve radyoterapiye, kemoterapiye dirençli olmaları nedeniyle tedavilerinde zorluklar oluşabilmektedir¹³⁶. Takipte derecesi yükselen gliomların tedavi yaklaşımında daha önce cerrahi operasyon geçirdiyse, tümörün histoloji tipi ve derecesi, daha önce almış olduğu ek tedaviler (RT, KT uygulanmışsa bilinmeli ve bu bilgilere dayanarak karar verilmelidir.

12.1. Cerrahi

Glial tümörlerin hem DDG'ların hem de zamanla takipte malign transformasyon göstererek YDG'lara dönüşen tümörlerin ilk tedavi seçeneği, erken ve maksimal cerrahi rezeksiyon sağlanmasıdır, rezeksiyonun boyutu ve şekli genel sağkalım ile güçlü bir şekilde ilişkilidir¹³⁷.

DDG hastaların büyük çoğunluğu, tümörün daha yüksek dereceli bir glioma dönüşmesi nedeniyle kaybedilir; bu, malign dönüşüm, anaplastik dönüşüm veya malign ilerleme olarak bilinmektedir. DDG hastalarının ortalama sağkalımı 5-10 yıl arasındadır, YDG hastalarında ortalama sağkalım 1-2 yıl arasındadır^{138,139}. Malign dönüşüm süresi hastalar arasında farklılık gösterir, yapılan klinik çalışmalarda 5 yıllık malignite içermeyen sağkalım oranları (yani malign transformasyonun gerçekleşmediği zaman) %30 ile %70 arasında değişkenlik göstermektedir¹⁴⁰. Bazı klinik çalışmalar tüm DDG'ların belli bir zaman sonrasında malign transformasyonla YDG'lara dönüşeceğini iddia etmekte¹⁴¹.

Glial tümörlerde patoloji tanının bilinmesi hem prognostik hem terapötik hem de sonraki tedavinin düzenlenmesi açısından öneme sahiptir. Glial tümörlerde ilk tedavi seçeneği olarak yapılan cerrahi rezeksiyonun sağladığı faydalar: 1) Tümörün çevre dokulara yapmış olduğu baskıyı aradan kaldırmakla kafa içi basıncın azaltılması, 2) KİBAS'a bağlı gelişen semptomların (baş ağrısı, epileptik nöbet, yan güçsüzlüğü, bulantı ve kusma) hafifletilmesi, 3) İlaç dozunun azaltılarak kesilmesi (kortizon kullanımına bağlı yan etkilerin azaltılması), 4) Klinik iyileşme sağlanması, 5) Nüks süresinin ve ortalama sağkalım süresinin uzatılmasından oluşmaktadır¹⁴².

Berger ve çalışma arkadaşlarının yapmış olduğu bir yayında diffüz düşük dereceli gliom tanılı 53 olgunun 54 aylık takibinde yapılan cerrahi şekli ile nüks gelişmesi ve progresyon arasındaki ilişki araştırılmış, bilgisayarlı görüntü analizi yapmışlar. Çalışmanın sonucu, total rezeksiyon yapılan olguların (13 olguya total eksizyon yapılmış) 54 ay izlem sırasında hiçbirinde nüks gelişmemiştir, fakat, tümör rezeksiyonu tamamlanmayan olgularda nüks izlenmiştir.

Gliomların cerrahi operasyon sonrası gelişebilecek riskleri ve komplikasyonları en aza indirmek amacıyla preoperatif optimum planlama yapılması önemlidir. Preoperatif uygulanan radyodiagnostik görüntülemeler cerrahi planlamanın yapılmasında (tümörün yeri, vasküler yapılarla komşuluğu) faydalı bilgiler sağlamaktadır. Glial tümörlerin total cerrahi rezeksiyonunu zorlaştıran durumlardan biri, tümörün potansiyel fonksiyonel alanların içinde veya komşuluğunda yer almasıdır. Bu nedenle glial tümörlerde maksimum güvenli rezeksiyon sağlamak amacıyla, Nöronavigasyon görüntüleme sistemleri (tümör sınırlarını belirlemek) ve intraoperatif MRG kullanıma girmiştir. İntraoperatif MRG, rezidü tümör kalması durumunda aynı seans sırasında daha fazla tümör eksizyonu olasılığını arttırarak total tümör rezeksiyonu oranını arttırmaktadır. Ayrıca, yanlış nöronavigasyona yol açabilen beyin şifti etkileri, nöronavigasyon sisteminin intraoperatif MR görüntü verileri ile güncellenmesi sayesinde telafi edilebilir^{143,144}.

Glial tümörlerin cerrahi tedavi seçeneklerinden biri olan uyanık kraniotomi son yıllarda sık kullanıma girmiştir; tümörlerin anatomik yüksek fonksiyonellik gösteren konuşma merkezi ve motor merkez gibi bölgelerde yerleşmesi ve hastanın nörolojik defisitinin olmadığı durumlarda tercih edilmektedir. Preoperatif nöbet kontrolünün sağlanması önemlidir. Uyanık kraniyotominin amacı nörolojik fonksiyonu korurken tümör rezeksiyonunu en üst düzeye çıkarmaktır. Operasyon sırasında hastanın uyanık olması, verilen komutları yanıtlaması (konuşma, kol ve bacağı hareket ettirme) açısından önemlidir. Dil ve sensorimotor haritalama ile beynin fonksiyonel yönleri daha doğru bir şekilde tanımlanabilir. Uyanık kraniotomi, hastalara daha kapsamlı tümör rezeksiyonun yapılabilmesini, ameliyat sonrası yoğun bakım izleminin olmamasını, nörolojik fonksiyonların daha çok korunmasını, hastanede kalış süresinin daha kısa olmasını ve daha uzun sağkalımı sağlamaktadır¹⁴⁵.

12.2. Radyoterapi

Glial tümörlerin (hem DDG'lar hem de YDG'ların) tedavi yaklaşımında maksimal cerrahi rezeksiyon sonrası, patoloji tanısına ve histoloji tipine göre adjuvan tedaviler (RT, KT) yer almaktadır.

DDG'ların tedavisinde RT'nin yeri tartışmalıdır, bu güne kadar DDG'ların tedavisinde RT'nin yönetimi ile ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışmaların sonucunda, erken radyoterapinin genel sağkalımı iyileştirmediği bildirilmiş, 45-50 Gy'in (1.8-2.0 Gy'lik fraksiyonlar) üzerindeki daha yüksek radyasyon dozlarının daha iyi sonuç vermediğini ve artan toksisite ile ilişkili ola bileceğini belirtilmiştir¹⁴⁶. Subtotal eksizyon yapılan gliomlarda ve rezidü izlenen olgularda postoperatif radyoterapi önerilmektedir¹³⁶.

YDG hastalarında (DSÖ derece III ve IV) radyasyon tedavisinin yararı, birçok randomize çalışmada gösterilmiştir ve yıllardır tedavinin temelini oluşturmuştur. YDG hastaları için standart tedavi dozu 30-33 fraksiyonda toplam 60 Gy'lik bir dozdur¹⁴⁷. Walker ve ark. malign gliomalarda sağkalım ve artan RT dozları arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş, dozların 45 Gy ile 60 Gy arasında değiştiğini, 50-60 Gy dozları ile tedavi edilen gruplarda ortalama sağkalımda 28 ile 42 hafta arasında belirgin bir iyileşme olduğunu göstermişler. 60 Gy'den fazla doz artışının faydasının olmadığı bildirilmiştir¹⁴⁸.

"Geleneksel RT" terimi, günde 180-200 cGy günlük radyasyon verilmesini ifade eder. "Hipofraksiyonlu RT", tipik olarak toplam fraksiyon sayısını ve dolayısıyla toplam tedavi süresini azaltan daha yüksek bir günlük radyasyon dozunun (günde > 200 cGy) kullanılması anlamına gelir. Geleneksel olarak fraksiyonlara ayrılmış günlük olarak en az eşdeğer bir doz (günde <180 cGy) vermek, "Hiperfraksiyone RT"'ni tanımlar^{147,149}.

Stereotaktik radyoterapi veya radyocerrahide (SRC), küçük lezyonlara tek bir yüksek doz fraksiyonunda dar şekilde toplanmış iyonlaştırıcı radyasyon ışınları sağlamak için üç boyutlu planlama teknikleri kullanılmaktadır¹⁵⁰.

Nüks malign gliom tanılı hastalar için tedavi kararları kişiselleştirilmelidir, tekrarlayan cerrahi önemli bir tedavi yöntemidir; tanısal biyopsi veya nüks tümörün tekrar eksizyonunu içerebilir. Fokal RT yaklaşımları genellikle sınırlı rekürrensler için kullanılır; tekrarlayan YDG'lu hastalarda yeniden radyasyonun rolü belirsizdir ve prospektif verilerin eksikliği vardır. Retrospektif serilere dayanarak, küçük rekürren tümörleri olan ve iyi bir performans

durumu olan seçilmiş hastalar modern yüksek hassasiyetli teknikler kullanarak tekrar radyasyondan faydalanabilir^{147,151}.

Kranial RT sırasında en yaygın görülen akut radyasyon yan etkisi, yorgunluk, eritem, alopesi, baş ağrısı ve kusmadır. Radyasyon nekrozu, genellikle radyasyondan 1-3 yıl sonra gelişen ciddi ve nadir görülen bir geç toksisitedir, en çok radyasyon dozuna bağımlı olarak gelişir¹⁵².

YDG hastaları için optimal tedavi dozu tartışmalıdır ve gruplar arasında değişiklik göstermektedir; 60 Gy üzerinde doz artışının sağkalım üzerinde anlamlı bir faydası gösterilememiştir¹⁴⁷. Tekrarlayan YDG’larda Stereotaktik radyocerrahinin (SRC) faydası hakkında yeterli kanıt yoktur¹⁴⁷.

12.3. Kemoterapi

Tüm glial tümörlerin, aynı zamanda malign transformasyon ile yüksek dereceli gliomlara dönüşen gliomların tedavisinde, kemoterapötik ajanlar son 10 yılda aktif olarak kullanıma girmiştir¹⁵³.

Tekrarlayan derece II ve III gliomlu hastalarda birinci basamak temozolomid veya prokarbazin, lomustin ve vinkristin kemoterapisi ile çalışmalar Tablo 3’te gösterilmiştir¹⁵³.

Tablo 3. Tekrarlayan derece II ve III gliomlu hastalarda birinci basamak temozolomid veya prokarbazin, lomustin ve vinkristin kemoterapisi ile çalışmalar.

Histoloji	n	İlaçlar	Tepki (%)	6mo-PFS (%)	12mo-PFS (%)	mOS (aylar)
AII	70	TMZ	47	63	-	13
AA/AOA	65	TMZ	43	50	-	11.5
AOD’un/AOA	67	TMZ	46	-	50	31
AOD’un/AOA	38	TMZ	54	71	40	NR
AO/AOA	52	PCV	63	-	50	20
AOD	37	PCV	59	72	52	30.7

Adjuvan PCV (Prokarbozin) kemoterapisi, yeni tanı konulan DSÖ derece III oligodendrogial tümörlerde, özellikle 1p / 19q delesyon kaybı olan tümörlerin tedavisinde bakım standardının bir parçasına çevrilmiştir. Adjuvan PCV ayrıca yeni teşhis edilen yüksek riskli düşük dereceli gliomada sağkalımı arttırdığı bilinmektedir¹⁵⁴.

Rekürrens gösteren DSÖ derece II ve derece III tümörler için kemoterapi standart olarak kullanıma girmiştir, daha iyi tolerans nedeniyle lomustin veya PCV yerine yaygın olarak temozolomid tercih edilmektedir. Adjuvan (prokarbazin, lomustin ve vinkristin) kemoterapi şu anda 1p / 19q kombine delesyonu olan yeni teşhis edilen anaplastik oligodendrogliomada bakım standardıdır^{153,155}.

Ayrıca, 1p / 19q delesyonu olmayan derece III astrositom için TMZ ile kombine kemoradyoterapinin değeri şu anda araştırılmaktadır.

Yeni teşhis edilen glioblastomlarda TMZ ile kemoradyoterapi standart tedavi yöntemine dahil edilmiştir¹⁵⁶.

Tekrarlayan glioblastomlarda lomustin ile tedavi veya TMZ ile yeniden tedavi tercih edilir¹⁵⁷.

12.4. İmmünoterapi

İmmünoterapi, yüksek dereceli gliomlarda umut vaat eden tedavi yöntemlerinden biridir. Kanser immünoterapisi, immün sistemin tümör hücrelerini hedefleme ve öldürme yeteneğine dayanan bir tedavi olarak tanımlanmaktadır. İmmunomodülatörler, immünoterapide pasif ve aktif mekanizma ile sınıflandırılır. Pasif immünoterapi, tümör antijenlerini hedef alan antikörlerin uygulanmasını ifade eder. Aktif immünoterapi, hastanın bağışıklık sisteminin çeşitli tümör aşılı ile aktivasyonuna da bağlıdır¹⁵⁸.

HSP (ısı şok protein) ailesi, hücrel stres etkeni ile; örneğin, ısı, hipoksi, enfeksiyon ve malign transformasyonla düzenlenir. Yalnızca tümör hücrelerinden türetilen ve tümör antijenlerine komplekslendiğinde HSP'ler, antitümör immünitesini indükleyebilir. HSP aşısı denemelerinin çoğu, bir tümör lizat yaklaşımı kullanan profajlara (HSP-96 protein kompleksi olarak da adlandırılır) dayanmaktadır. Yeni tanı konmuş glioblastomlarda yapılan bir başka çalışma, ortalama 23,8 aylık bir sağkalım göstermiştir¹⁵⁹.

DC (dendritik hücre) aşılarının, glioblastomların immün baskılayıcı doğası nedeniyle tedavi etkisini sınırlayabilen endojen T hücrelerine dayandığı bilinmektedir. EGFRvIII'ü hedefleyen DC aşıları geliştirilmiştir. Birçok tümör antijen epitopunun hedeflendiği DC aşılarının, birçok çalışmada güvenli olduğu bildirilmiştir¹⁶⁰. Başka bir çalışmada DC tedavisinin hem yeni teşhis edilen hem de tekrarlayan YDG'lu hastalar için ortalama sağkalımı büyük ölçüde iyileştirdiğini, bununla birlikte viral tedavi (VT), yeni YDG tanısı konmuş hastalar için ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme sağlamadığını bildirmiştir¹⁶¹.



13. AMAÇ

Bu çalışmanın amacı, düşük dereceli gliomdan malign transformasyon sonucunda yüksek dereceli glioma dönüşen olgularda yaşın ve cinsiyetin, tümörün yerleşim yerinin, cerrahi operasyon sayısının, tümörün histoloji alt tipinin ve derecesinin, yapılan cerrahi rezeksiyon miktarının ve sayısının, uygulanan adjuvan tedavilerin (RT, KT) sağkalım üzerinde olan etkisini, aynı zamanda, tümör lokalizasyonunun nörolojik semptomlarla ilişkisini, olgularda tümör derecesinin nüks gelişme süresi ile ilişkisini saptanmasıdır. Bu konu ile ilgili hipotezler aşağıda gösterilmiştir.



14. HİPOTEZLER

1. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlar 4. Ve 5.Dekatta daha sık görülmektedir.
2. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda cinsiyetin prognozla ilişkisi vardır.
3. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlu olgularda frontal lob yerleşimi uzun sağkalımla ilişkilidir.
4. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda en sık izlenen klinik bulgu epileptik nöbetdir.
5. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda epileptik nöbet görülme sıklığı frontal lob yerleşimli olgularda daha fazla izlenmektedir.
6. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda hemiparezi görülme sıklığı parietal lob yerleşimli olgularda daha fazla izlenmektedir.
7. Malign transformasyon sonucunda derecesi yükselen gliomlarda cerrahi teknik olarak total eksizyon uygulanması daha yüksek sağkalım oranı ile ilişkilidir.
- 8.Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda postoperatif görülen komplikasyonun sağkalımla ilişkisi vardır.
- 9.. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda uygulanan adjuvan tedavi (RT, KT) yüksek sağkalım oranı ile ilişkilidir.
10. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen nüks gliomlarda reoperasyon yüksek sağkalım oranı ile ilişkilidir.
- 11.Postkontrast Kranial MRG'de yüksek kontrast tutuluşunun izlendiği malign transformasyon gösteren olgular daha erken dönemde nüks eder.
12. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlar değerlendirildiğinde Diffüzyon MRG'de diffüzyon kısıtlanması görülen olgular daha erken dönemde nüks eder.

13. Perfüzyon MRG’de yüksek perfüzyon özelliğine sahip malign transformasyon gösteren olgular daha erken dönemde nüks eder.
14. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda yüksek perfüzyon özelliği yüksek PHH3 değeri ile ilişkilidir.
15. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda İDH pozitifliğinin izlenmesi daha yüksek sağkalım oranı ile ilişkilidir.
16. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda Ki-67 değerinin yüksek olması, düşük sağkalım oranı ve kötü prognozla ilişkilidir.
17. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda PHH3 değerinin 4’ün üzerinde olması daha düşük sağkalım oranı ve erken dönemde nüks gelişmesi ile ilişkilidir.

15. MATERYAL VE METOD

Retrospektif olan bu çalışmamızda, 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde, DDG tanısı ile opere edilen takipte YDG'a dönüşen hastalarda klinik bulgular, tümörün yerleşim yeri, radyodiagnostik incelemelerin erken tanı ve tedavinin planlanmasında yeri, patolojik tanıları, geçirilmiş operasyonlar arasındaki süresi, geçirilmiş cerrahi operasyon tekniği ve bunların sağ kalımla ilişkisi değerlendirilmiştir.

Olguların yaşı, cinsiyeti, operasyon tarihleri, uygulanan cerrahi şekli, postoperatif dönemde adjuvan tedavi uygulanması, patolojik tanıları, geçirilen operasyonlar arası zaman, nüks gelişme süresi ile ilgili bilgilere elektronik hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi sonucunda ulaşılmıştır.

Olgulara uygulanan cerrahi şekli (total, gross total, subtotal, stereotaktik biyopsi) operasyon notlarından ve postoperatif uygulanan Kranial MRG'lerin radyolojik raporlarından elde edilmiştir.

Olgulara preoperatif, postoperatif, nüks sonrası uygulanmış olan radyodiagnostik tetkikler; postkontrast Kranial MRG, Diffüzyon MRG, Perfüzyon MRG ve MR Spektroskopi, Sectra Workstation IDS7 (Sürüm 20.2.10.3376. ©2018 Sectra AB Teknikringen SWEDEN) sistemi kullanılarak analiz edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen olgular genetik mutasyonlar; P53 mutasyonu, Ki-67 proliferasyon indeksi, İDH mutasyonu, PHH3 değeri, ATRX gen ekspresyonu açısından da değerlendirilmişler. Takibde derecesi yükselen olgularda İDH mutasyonu, Ki-67 değeri ve PHH3 değerinin sağkalımla ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen Perfüzyon MRG'de yüksek perfüzyon özelliğine sahip olguların genetik histolojisinde PHH3 değeri incelenmiştir.

Çalışmamıza 52 hasta dahil edilmiştir, olguların alt yaş sınırı 18'dur. İki veya ikiden fazla cerrahi operasyon geçiren olgular, takibi sırasında derecesi yükselen olgular ve 18 yaşın altındaki olgular çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmamızda nümerik veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler ile, kategorik veriler ise frekans ve oran değerleri kullanılarak IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı yardımıyla özetlenmiştir.

Sağkalım oranları Kaplan-Meier yöntemi ile belirlenmiş ve gruplar arasında log-rank testleri ile karşılaştırılmıştır. Cox-regresyon modellemesi prognostik faktörler için test edilmiştir. Kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile analiz edilmiştir.



16. BULGULAR

1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroşirürji Kliniği'nde, glial kitle tanısı ile cerrahi olarak tedavi edilen hastaların kayıtlarına ulaşılmış ve toplam hasta sayısı 402 olarak tespit edilmiştir, 5 yıllık toplam glial tümörlerin alt tipleri, sayısı ve oranı Tablo 4'te gösterilmiştir. Düşük dereceli glial kitle nedeniyle bir kez operasyon geçiren hasta sayısı- 45 olarak bulunmuştur: bunlardan 4'ü DSÖ derece-I, 41'i DSÖ derece-II olan olgulardır. DSÖ derece-III glial kitle tanısı ile opere edilen hasta sayısı- 32'dir. DSÖ derece-IV glial kitle tanısı ile opere edilen hasta sayısı- 255 olarak tespit edilmiştir. Düşük dereceli glial kitle nedeniyle opere edilen ve takipte malign transformasyon göstermeyen hasta sayısı-18, düşük dereceli glial kitle nedeniyle opere edilen takipte malign transformasyon gösteren hasta sayısı- 52 olarak tespit edilmiştir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde Ocak 2014 ile Aralık 2018 tarihleri arasında cerrahi olarak tedavi edilen glial tümörlerin DSÖ-2016 derecelerine göre görülme oranları Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo-4: EÜTF Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında cerrahi olarak tedavi edilen glial tümörlerin DSÖ-2016 derecelerine göre görülme oranları

Glial tümörler	Olgu Sayısı (n)	Oran (%)
DSÖ derece-I glial tümör	4	0.99
DSÖ derece-II glial tümörler	41	10.19
DSÖ derece-III glial tümörler	32	7.96
DSÖ derece-IV glial tümörler	255	63.43
Takibde malign transformasyon göstermeyen glial tümörler	18	4.47
Takibde derecesi yükselen glial tümörler	52	12.9
Toplam	402	100

Veriler hasta epikrizlerinin elektronik ortamda retrospektif olarak taranması ile elde edilmiştir. 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında takibde derecesi yükselen 52 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgular aşağıda belirtilen kriterler açısından incelenmiştir: yaş, cinsiyet, tümörün lokalizasyonu, tümörün laterizasyonu, tanı aldığı zaman

tümörün evresi, iki operasyon geçiren hastaların derece atlaması, geçirilen operasyonlar arası zaman, ikiden fazla operasyon geçiren hastaların derece atlaması, klinik semptomlar, tümörün lokalizasyonu ile klinik semptomlar arasında ilişkisi, tümörün lokalizasyonu ile nörolojik defisit arasında ilişkisi, operasyon sonrası görülen komplikasyonlar, komplikasyon gelişen hastalarda yapılan cerrahi işlemler, geçirilen cerrahi tekniği ve sayısı, tümörün tanısı ile nüks gelişmesi süresi arasında ilişkisi, operasyon sonrası aldığı adjuvan tedaviler (RT, KT), malign transformasyon gösteren olgularda tümörlerin Kr MRG’de radyolojik özellikleri, malign transformasyon gösteren olgularda tümörlerin histopatolojik özellikleri, olguların sağkalım süresi.

16.1 Yaş

Olguların yaş ortalamaları Tablo 5’te gösterilmiştir. En genç hasta 18 yaşında olup sol temporal gangliogliom tanısı almıştır. En yaşlı hasta 63 yaşında olup patolojik tanısı sağ temporal anaplastik astrositom tanısı almıştır. Tüm olguların ortalama yaşı 40,5’dir. Olguların yaşa göre dağılımı tablo 6’da gösterilmiştir, 20-30 yaş aralığında olan olgu sayısı 8 (%15,38), 30-40 yaş aralığında olan olgu sayısı 15 (%28,84), 40-50 yaş aralığında olan olgu sayısı 13 (%25), 50-60 yaş aralığında olan olgu sayısı 8 (%15,38), 60-70 yaş aralığında olan olgu sayısı 8 (%15,8) olarak sıralanmıştır. Tablo 6’da görüldüğü gibi 52 olgunun 15’i (%28,84) 30-40 yaş aralığında iken tanı almışlar, 13’ü (%25) 40-50 yaş aralığında iken tanı almışlar, diğer yaş aralığında olan olgular (20-30, 50-60 ve 60-70 yaş aralığı) eşit oranda görülmektedir.

Tablo-5: Hastaların yaş ortalamaları

Minimum yaş	Maksimum yaş	Ortalama yaş
18	63	40,5

Tablo-6: Hastaların yaşa göre dağılımı

Yaş aralığı	Olgu sayısı(n)	Oran (%)
20-30	8	15.38
30-40	15	28.84
40-50	13	25
50-60	8	15.38
60-70	8	15.38

16.2 Cinsiyet

Çalışmaya dahil edilen hastalarda erkek sayısı 29 (% 55,76), kadın sayısı 23 (% 43.23) olarak saptanmıştır. Hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo-7: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

Cinsiyet	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
Erkek	29	55.76
Kadın	23	44.24
Toplam	52	100

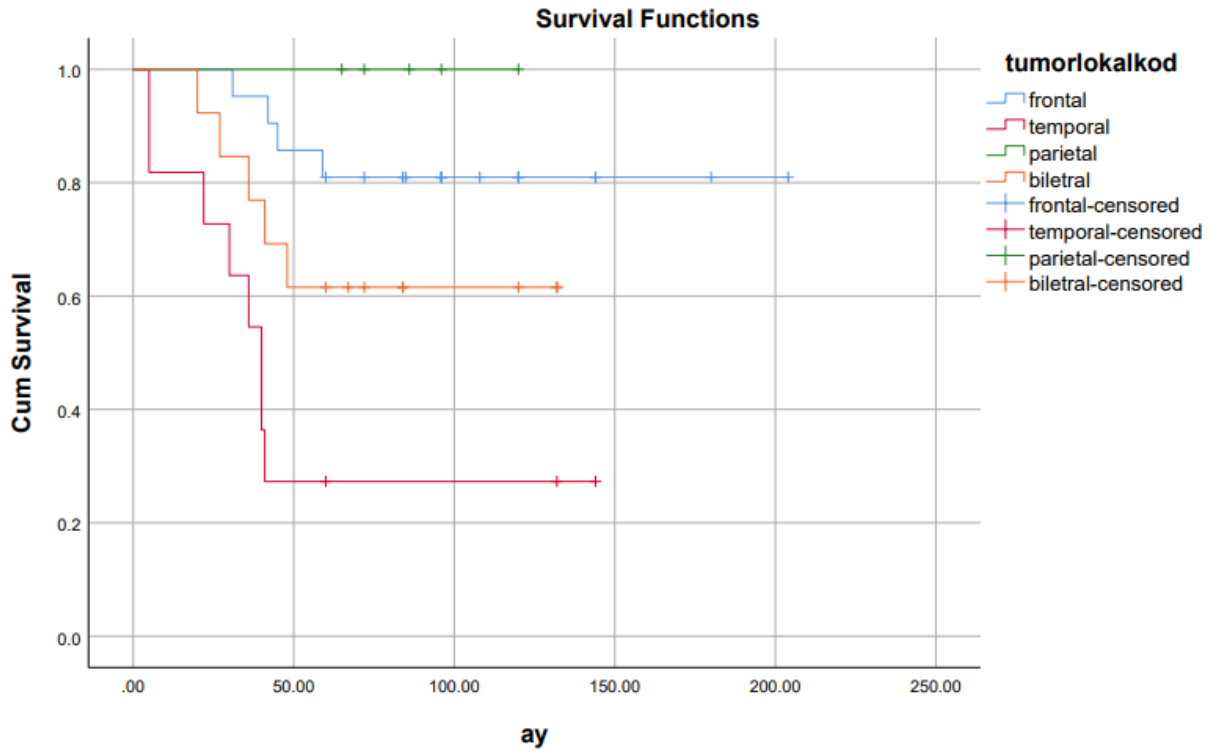
16.3 Tümörün Lokalizasyonu

Çalışmaya dahil edilen olgular tümörün yerleşim yerine göre incelenmiştir. Tablo 8’de görüldüğü gibi en sık frontal lob 21 olgu (%40,38), ikinci sıklıkda bilateral hemsifer tutulumu olan- 13 olgu (%25), üçüncü sıklıkda temporal lob 11 olgu (%21,15), daha sonra parietal lob 5 olgu (%9,61) ve en az multisentrik yerleşimli 2 olgu (%3,84) şeklinde sıralanmıştır.

Tablo-8: Tümörün lokalizasyonu

Lakolizasyon	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
Frontal	21	40.38
Temporal	11	21.15
Parietal	5	9.61
Bilateral hemisfer	13	25
Multisentrik	2	3.84

Tümörlerin lokalizasyonu ile sağkalım ilişkisi Kaplan- Meier yöntemiyle hesaplanmış frontal lob yerleşimli olgularda ortalama sağkalım süresinin daha uzun olduğu Grafik 2’de gösterilmiştir.



Grafik 2: Olgularda tümör lokalizasyonunun sağkalım eğrileri

16.4 Tümörün Laterizasyonu

Çalışmaya dahil edilen olgular tümörün laterizasyonuna yönünden de değerlendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 52 olgunun 19'unda sağ hemisfer yerleşimli (%36,53), 19'unda sol hemisfer yerleşimli (%36,53), 14 olguda orta hatt yerleşimli (%26,92) olduğu Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo-9: Tümörün laterizasyonu

Laterizasyon	Olgu Sayısı (n)	Oran (%)
Sağ	19	36.53
Sol	19	36.53
Orta hatt	14	26.92

16.5 Tanı anında tümörün DSÖ-2016 sınıflamasına göre derecesi

Çalışmaya dahil edilen olgular tanı aldığı anda DSÖ derecesine göre de değerlendirilmiştir. Tablo 10' da görüldüğü gibi, 42 olgu (%80,76) ilk tanı aldığı anda DSÖ derece-II olarak saptanmıştır, 52 olgunun 8'i (%15,38) DSÖ derece-III olarak saptanmıştır. Tanı aldığı anda DSÖ derece-I olarak saptanan 2 olgu (%3,84) var. Hastalar en çok DSÖ derece-II iken tanı almış, DSÖ derece II tanısı alan hastalar alt tiplerine göre de incelenmiştir. Tablo 10' da gösterildiği gibi DSÖ derece II tanısı alan 17 olgu-diffuz astrositom, 17 olgu oligodendrogliom; 6 olgu, oligoastrositom; 2 olgu, gemistositik astrositom; 1 olgu epandimom tanısı almıştır.

Tablo-10: Tanı anında tümörün DSÖ-2016 sınıflamasına göre derecesi

Tümörün DSÖ derecesi	Olguların tanı anında patolojik tanısı	Olguların sayısı (n)	Oran (%)
DSÖ derece I		2	3,84
	Gangliogliom	1	1,92
	Astroblastom, Pilomiksoid Astrositom	1	1,92
DSÖ derece II		42	80,76
	Oligodendrogliom	17	32,69
	Oligoastrositom	6	11,53
	Diffuz Astrositom	17	32,69
	Gemistositik Astrositom	1	1,92
	Ependimom	1	1,92
DSÖ derece III		8	15,38
	Anaplastik Oligoastrositom	8	15,38
	Anaplastik Oligodendrogliom	0	0
	Anaplastik Ependimom	0	0

16.6 İki operasyon geçiren hastaların derece atlaması

Çalışmaya dahil edilen hastalar en az 2 operasyon geçiren, en fazla 5 operasyon geçiren olgulardan oluşmaktadır. Olguların takibi sırasında tümör derecesinin yükselmesi açısından da incelenmiştir. Tablo 11’de görüldüğü gibi olguların takibi sırasında DSÖ dereceI’den DSÖ derece II’ye dönüşen hasta olmamıştır. DSÖ dereceI’den DSÖ derece III’e dönüşen 2 olgu, DSÖ derece II’den DSÖ dereceIII’e dönüşen 28 olgu (olguların en fazlası), DSÖ dereceII’den DSÖ derece IV’e dönüşen 11 olgu (ikinci sıklıkda), DSÖ derece III’den DSÖ derece IV’e dönüşen 8 olgu (üçüncü sıklıkda) incelenmiştir, 3 olguda kıdemeli olarak derece yükselmesi (DSÖ derece II-III-IV) olduğu görülmektedir.

Tablo-11: Olguların DSÖ derecelerindeki yükselmeler

DSÖ Derecesi		Olgu sayısı (n)	Oran (%)
Derece I	Derece II	0	0
Derece I	Derece III	2	3.84
Derece II	Derece III	28	53.84
Derece II	Derece IV	11	21.15
Derece III	Derece IV	8	15.38

16.7 Cerrahi tedaviler arası zaman

Çalışmaya dahil edilen olgular geçirilen cerrahi girişimler arası zaman açısından da incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar en az iki cerrahi operasyon, en fazla beş cerrahi operasyon geçirmiştir. Olguların tümü (n:52) en az iki cerrahi operasyon geçirmiştir. On üç olgu takibi sırasında üç cerrahi operasyon geçirmiş, bir olgu dört cerrahi operasyon geçirmiş, iki olgu beş cerrahi operasyon geçirmiştir. Tablo 12’de olguların birinci ve ikinci operasyonlar arası zamanı ay olarak gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen elli iki olgunun otuz altısında birinci ve ikinci operasyon arası zaman yirmi dört aydan fazladır. Tablo 12’de görüldüğü gibi on altı olguda ikinci operasyon 24-48 ay arası, yine olguların on altısında ikinci operasyon 48-96 ay arası, dört olguda ikinci operasyon 96 aydan sonra, dört olguda ikinci operasyon ilk 3 ayda, iki olguda 3-6 ay arası, iki olguda 6-12 ay arası gerçekleştirilmiştir. Birinci ve ikinci operasyonlar arası en kısa zaman 0,5 ay, en uzun zaman 204 ay (17 yıl) olmuştur.

Tablo- 12: Geçirilen birinci ve ikinci cerrahi operasyonlar arası zaman

Birinci ve ikinci operasyon arası zaman (ay)	Olgu sayısı (n)
0-3	4
3-6	2
6-12	2
12-24	8
24-48	16
48-96	16
96 ay üzeri	4

Tablo- 13: Geçirilen ikinci ve üçüncü cerrahi operasyonlar arası zaman

İkinci ve üçüncü operasyon arası zaman (ay)	Olgu sayısı (n)
0-3	3
3-6	0
6-12	1
12-24	3
24-48	4
48-96	5

Çalışmaya dahil edilen elli iki hastanın on altısı üçüncü cerrahi girişim geçirmiş, Tablo 13'te on altı olgunun ikinci ve üçüncü operasyonlar arası zamanı ay, şeklinde taranmıştır. İncelenen onaltı olgunun beşinde üçüncü operasyon 48 aydan sonra gerçekleştirilmiştir, dört olgu 24 ay sonra, üç olgu 12 ay sonra üçüncü defa opere edilmiş, üç olgu ilk 3 ayda üçüncü operasyonunu geçirmiştir.

Tablo- 14: Geçirilen üçüncü ve dördüncü cerrahi operasyonlar arası zaman

Üçüncü ve dördüncü operasyon arası zaman (ay)	Olgu sayısı (n)
0-3	1
3-6	0
6-12	0
12-24	0
24-48	1
48-96	1

Çalışmaya dahil edilen elli iki olgunun biri dört cerrahi girişim geçirmiştir, iki olgu beş defa opere edilmiştir, üç olgunun üçüncü ve dördüncü cerrahi operasyonlar arası süresi Tablo 14'te gösterilmiştir. Tablodan görüldüğü gibi olguların biri ilk 3 ayda dördüncü cerrahi operasyon geçirmiş, bir olgu 24 ay sonra dördüncü cerrahi operasyonunu geçirmiş, bir olgu 48 ay sonra dördüncü cerrahi operasyonunu geçirmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olgulardan ikisi beş defa opere edilmiştir, Tablo 15'te görüldüğü gibi iki olgudan biri 3 ay sonra beşinci defa opere edilmiş, diğer bir olgu 12 ay sonra beşinci defa opere edilmiştir.

Tablo-15: Geçirilen dördüncü ve beşinci cerrahi operasyonlar arası zaman

Dördüncü ve beşinci operasyon arası zaman (ay)	Olgu sayısı (n)
3-6	1
12-24	1

16.8 İki operasyondan fazla ameliyat geçiren hastalarda derece yükselmesi

Çalışmaya dahil edilen ikiden fazla reopere edilen olgular tablo 16'da gösterilmiştir, on altı olgu 3 defa opere edilmiş, bir olgu 4 cerrahi operasyon geçirmiş, iki olgu 5 defa opere edilmiştir.

Tablo- 16: Üç, dört, beş cerrahi operasyon geçiren olgu sayısı

Geçirilen cerrahi operasyon sayısı (n)	Olgu sayısı (n)
3	16
4	1
5	2

16.9 Klinik bulgular

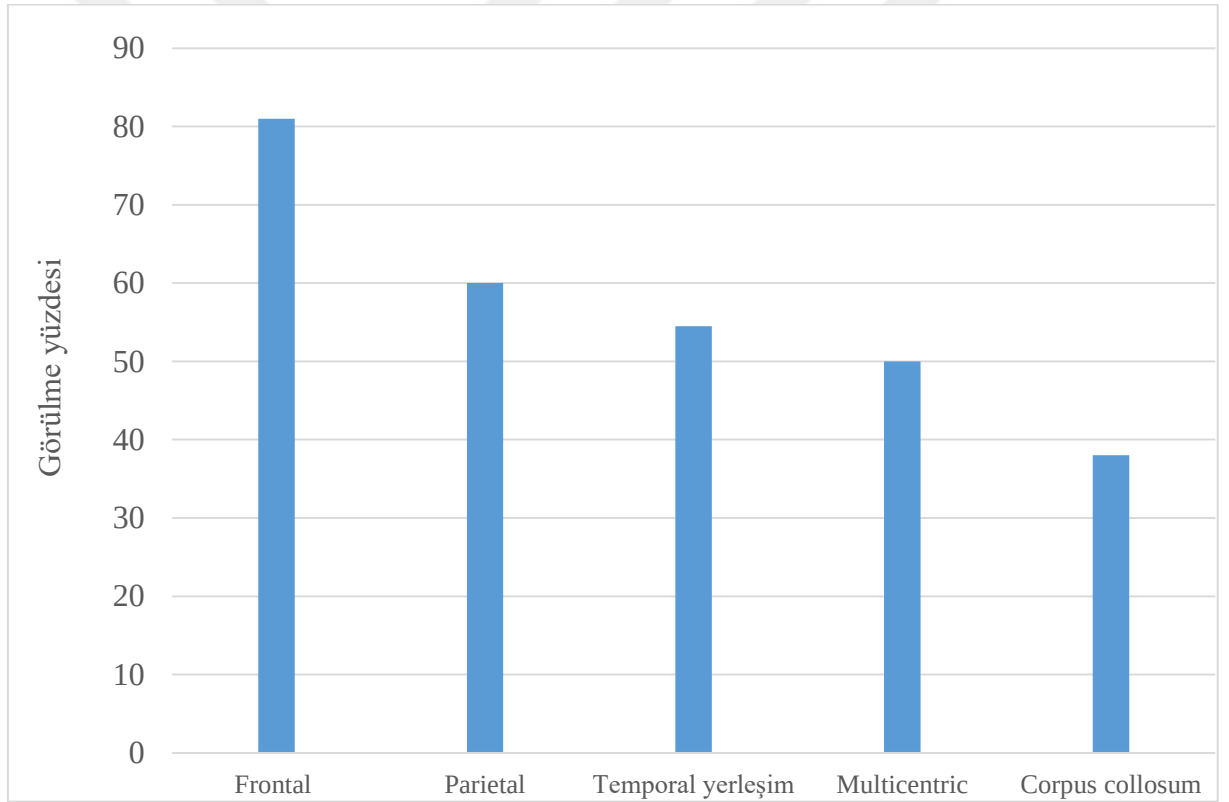
Çalışmaya dahil edilen olgular, klinik bulgular yönünden de incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen takibde derecesi yükselen elli iki olgunun kırk dokuzunda farklı klinik semptomlar Tablo 17’de gösterilmiştir, semptomu olmayan rutin takip edilen üç olgu radyolojik progresyon olması üzerine incelenmiştir. Tablo 17’de görüldüğü gibi en sık başvuru anındaki bulgu nöbet geçirmedir, otuz iki olgu ile %61,53 oranında ilk sırada görülür, ikinci sıklıkta hemiparezi bulgusu yirmi dört olgu ile %46,15 oranında, üçüncü sıklıkta başağrısı bulgusu on dokuz olgu ile %36,53 oranında görülmektedir. Daha az sıklıkta bulantı ve kusma, konuşma bozukluğu, uyuşukluk görülmektedir.

Tablo -17: Olguların Klinik bulguları

Klinik bulgular	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
Epileptik nöbet	32	61.53
Hemiparezi	24	46.15
Baş ağrısı	19	36.53
Bulantı ve kusma	6	11.53
Konuşma bozukluğu	6	11.53
Hipoestezi	4	7.69

16.10 Tümörün lokalizasyonu ile klinik bulgular arasında ilişki

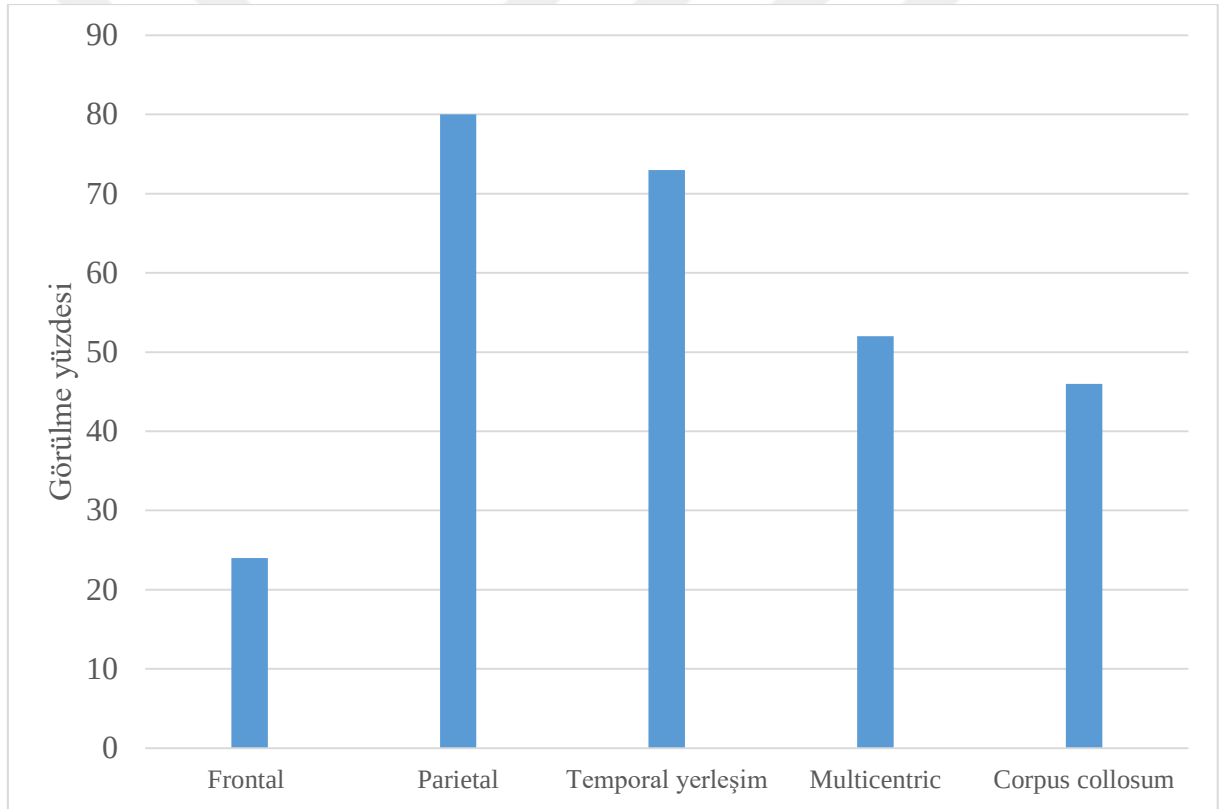
Çalışmaya dahil edilen olgularda tümörün yerleşim yeri ile klinik bulgular arasında korelasyonu da incelenmiştir. Grafik 3’de tümörün anatomik lokalizasyonu ile nöbet sıklığı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Grafik 3’de görüldüğü gibi nöbet sıklığı birinci sırada frontal lob lokalizasyonunda (yirmi bir olgunun on yedisinde) %80.95 oranla görülmektedir, ikinci sıklıkda parietal lob lokalizasyonunda (beş olgudan üçünde) %60 oranında, üçüncü sıklıkda temporal lob lokalizasyonunda (on bir olgudan altısında) %54.5 oranında, dördüncü sıklıkda multisentrik tutulumu olan olgular (iki olgudan birinde-%50 oranla), beşinci sıklıkda her iki hemisfer (korpus kallozum) yerleşimli olgularda (on üç olgudan beşinde) % 38.46 oranında görülmektedir.



Grafik 3: Tümörün lokalizasyonu ile nöbet sıklığı arasında ilişki.

16.11 Tümörün lokalizasyonu ile hemiparezi arasındaki ilişki

Çalışmaya dahil edilen olgularda tümörün lokalizasyonu ile hemiparezi gelişmesi sıklığı arasında ilişki incelenmiştir. Grafik 4’de görüldüğü gibi parietal lob yerleşimli olguların dördünde (beş olgudan dördü) %80 oranında hemiparezi saptanmıştır (birinci sıklıkda), ikinci sıklıkda temporal lob yerleşimli olgularda (on bir olgudan sekizinde) %72.7 oranında, üçüncü sıklıkda multisentrik yerleşimli olgularda (iki olgudan birinde) %50 oranında, dördüncü sıklıkda her iki hemisfer (korpus kallozum) yerleşimli olgularda (on üç olgudan altısında) %46.15 oranında, beşinci sıklıkda frontal lob yerleşimli olgularda (yirmi bir olgudan beşinde) %23.8 oranında görülmektedir.



Grafik 4: Tümörün lokalizasyonu ile hemiparezi arasındaki ilişki

16.12 Operasyon sonrası görülen komplikasyonlar

Çalışmaya dahil edilen olgular operasyon sonrası dönemde komplikasyon gelişmesi açısından da değerlendirilmiştir. Postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlar Tablo 18’de gösterilmiştir; elli iki olgunun otuz yedisinde geçirilen cerrahi operasyon sonrası komplikasyon gelişmemiş, on beş olguda (olguların %28,84) komplikasyon gelişmiştir. Postoperatif dönemde komplikasyon gelişen on beş olgunun sekizinde (%53,3 oranla birinci sıklıkda) yara yeri beyin omurilik sıvısı (BOS) kolleksiyonu gelişmiş, üç olguda (%20 oranla ikinci sıklıkda) yara yeri akıntısı izlenmiştir, üç olguda (%20 oranla) hidrosefali gelişmesi izlenmiştir, bir olguda postop erken dönemde (%6,66 oranla dördüncü sıklıkda) serebral enfarkt izlenmiştir.

Tablo-18: Postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlar

Komplikasyonlar	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
BOS kolleksiyonu	8	53.33
Yara yeri akıntısı	3	20
Hidrosefali	3	20
Serebral enfarkt	1	6.66
Toplam	15	100

16.13 Komplikasyon gelişen hastalarda yapılan cerrahi işlemler

Çalışmaya dahil edilen postoperatif dönemde komplikasyon gelişen on beş olguda yapılan cerrahi işlemler de Tablo 19’da incelenmiştir. BOS kolleksiyonu gelişen sekiz olgunun beşine yara yeri aspirasyonu yapılmış, sekiz olgunun üçüne lomber drenaj takılmış, yara yeri akıntısı devam eden üç olgudan ikisine yara yeri revizyonu yapılmış, subdural efüzyon gelişen tek olguya da subduroperitoneal şant takılmış, hidrosefali gelişen üç olguya da ventriküloperitoneal şant takılmış, postoperatif serebral enfarkt gelişen tek olguya dekompressif kranioektomi operasyonu yapılmıştır.

Tablo-19: Komplikasyon gelişen hastalarda yapılan cerrahi işlemler

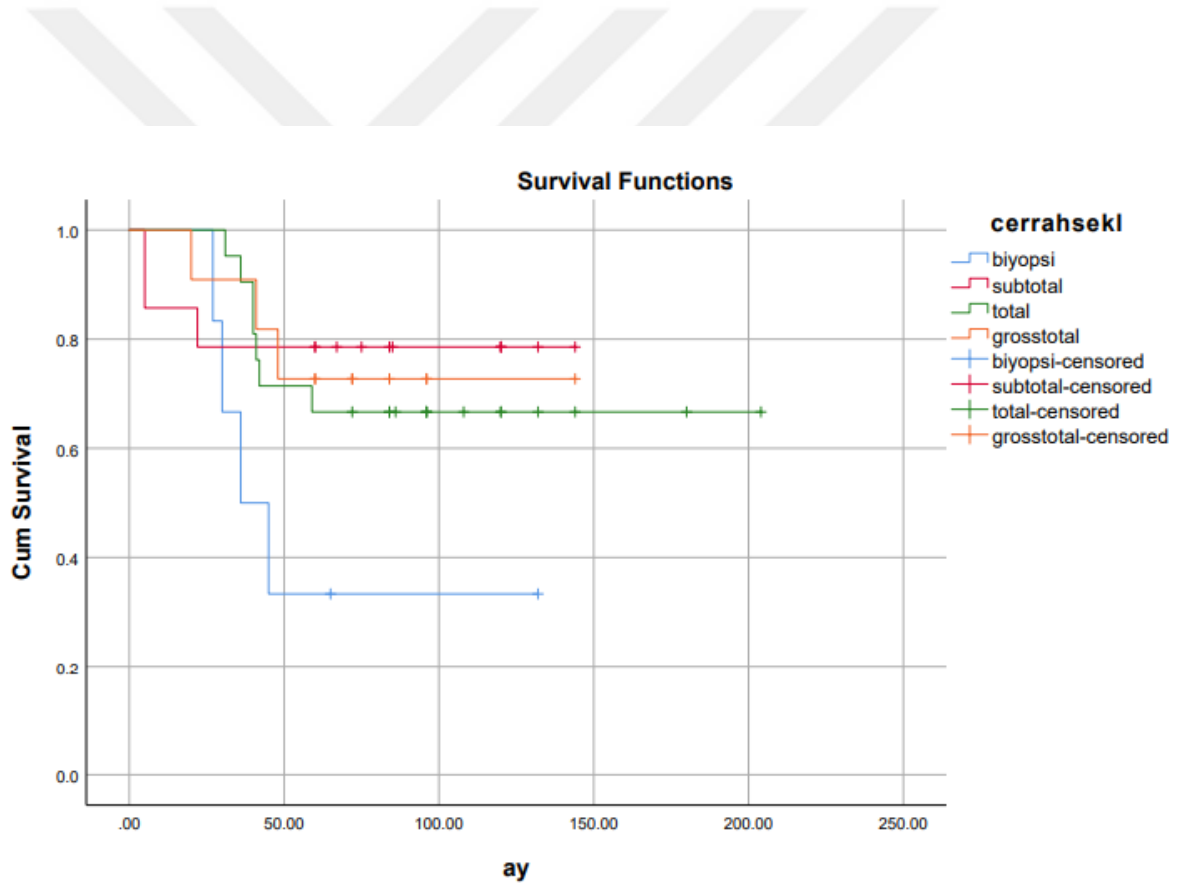
Komplikasyon sonrası yapılan cerrahi işlemler	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
Yara yeri aspirasyonu	5	33.33
Lomber drenaj takılması	3	20
V-P Şant takılması	3	20
Yara yeri revizyonu	2	13.33
S-P Şant takılması	1	6.66
Dekompressif kraniyektomi	1	6.66
Toplam	15	100

16.14 Uygulanan operasyon şekli

Çalışmaya dahil edilen olgular yapılan cerrahi operasyon şekli açısından da incelenmiştir, Tablo 20’de görüldüğü gibi elli iki olgunun yirmi birine cerrahi olarak total rezeksiyon uygulanmıştır, total rezeksiyon uygulanan yirmi bir olgu tüm olguların %40.38’ini (birinci sıklıkda) oluşturmaktadır, %26.92 oranla ikinci sıklıkda subtotal rezeksiyon uygulanan on dört olgu olduğu görülmektedir, %21.15 oranla üçüncü sıklıkda gross total rezeksiyon uygulanan on bir olgu, %11.53 oranla dördüncü sıklıkda biyopsi yapılan altı olgu olduğu görülmektedir. Cerrahi rezeksiyon şekli olarak total eksizyon yapılan toplam yirmi bir olguda ortalama sağkalım süresi-109 ay, gross total eksizyon yapılan on bir olguda ortalama sağkalım süresi-72 ay, subtotal eksizyon yapılan on dört olguda ortalama sağkalım süresi-88,5 ay, stereotaktik biyopsi uygulanan altı olguda ortalama sağkalım süresi-55.8 ay olarak hesaplanmıştır. Cerrahi rezeksiyon şeklinin sağkalımla ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi Grafik 5’te görülmektedir.

Tablo-20: Olgulara uygulanan cerrahi rezeksiyon şekli

Rezeksiyon şekli	Olgu sayısı (n)	Oran (%)	OS süresi (ay)
Total	21	40.38	109
Gross total	11	21,15	72
Subtotal	14	26.92	88,5
Stereotaktik biyopsi	6	11.53	55.8
Toplam	52	100	



Grafik 5: Olgularda cerrahi rezeksiyon şeklinin sağkalım eğrileri

16.15 Tümörün tanısı ile nüks gelişimi arasındaki ilişki

Çalışmamıza dahil edilen takibi sırasında derecesi yükselen elli iki olgunun tümü, geçirilmiş operasyonlar sonrası aldıkları histopatoloji tanıları ile nüks gelişmesi arasındaki süre açısından da incelendiği Tablo 21’de görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen olgulardan DSÖ derece -I’den DSÖ derece -III’e dönüşen olgularda nüks süresi daha uzun, DSÖ derece III’den DSÖ derece -IV’e dönüşen olgularda nüks süresi ortalama daha kısadır. DSÖ derece II’den DSÖ derece III’e dönüşen yirmi sekiz olgu (%53,84) incelendiğinde en kısa nüks süresi- 1 ay, en uzun nüks süresi-156 ay, ortalama nüks süresi-55 ay olduğu görülmektedir. DSÖ derece I’den DSÖ derece III’e dönüşen iki olgunun nüks gelişme süresi 60 ay ve 96 ay olduğu görülmektedir (ortalama 78 ay). Çalışmaya dahil edilen takibi sırasında derecesi yükselen DSÖ derece III’den DSÖ derece IV’e dönüşen sekiz olgu (%15,38) incelendiğinde en kısa nüks süresi- 0.5 ay, en uzun nüks süresi- 57 ay, ortalama nüks süresi-24 ay olduğu görülmektedir. DSÖ derece II’den DSÖ derece IV’e dönüşen on bir olgu (%21,15) incelendiğinde en kısa nüks süresi- 12 ay, en uzun nüks süresi- 81 ay, ortalama nüks süresi – 38 ay olduğu görülmektedir. DSÖ derece II’den DSÖ derece IV’e dönüşen on bir olgunun sekizinin (%72,7) diffuz Astrositom, ikisinin oligodendrogliom, birinin oligoastrositom olduğu görülmektedir, üç olguda (%5,77) tümör derecesi kıdemeli olarak yükselmiştir: DSÖ derece II-III-IV şeklinde derecesi yükselmiştir. Derecesi kıdemeli olarak yükselen üç olguda en kısa nüks süresi-25 ay, en uzun nüks süresi-58 ay, ortalama nüks süresinin- 48 ay olduğu görülmektedir.

Tablo-21: Tümörün tanısı ile Nüks gelişmi arasında geçen süre

Olgu no	I Operasyon histopatolojik tanısı	II Operasyon histopatolojik tanısı	III Operasyon histopatolojik tanısı	IV Operasyon histopatolojik tanısı	V Operasyon histopatolojik tanısı	Geçen süre(Ay)
1.	Oligodendrogliom DSÖ derece-2	Anaplastik Oligodendrogliom DSÖ derece-3				72
2.	Oligoastrositom DSÖ derece-2	Anaplastik Astrositom DSÖ derece-3				33
3.	Diffuz Astrositom DSÖ derece-2	Glioblastom DSÖ derece-4	Glioblastom nüksü DSÖ derece-4			29 7
4.	Gangliogliom DSÖ derece-1	Gangliogliom nüksü DSÖ derece-1	Anaplastik Pleomorfik Ksantoastrositom DSÖ derece-3			72 60
5.	Oligodendrogliom DSÖ derece-2	Anaplastik Oligodendrogliom DSÖ derece-3	Oligodendrogliom nüksü DSÖ derece-2			32 72
6.	Diffuz Astrositom - DSÖ derece 2	Diffuz Astrositom nüksü DSÖ derece -2	Glioblastom - DSÖ derece 4	Glioblastom nüksü - DSÖ derece 4		4 53 1.5
7.	Oligodendrogliom - DSÖ derece 2	Oligodendrogliom nüksü DSÖ derece -2	Anaplastik Oligodendrogliom DSÖ derece -3			24 24
8.	Diffuz Astrositom- Gemiositik tip DSÖ derece -2	Anaplastik Astrositom- gemiositik tip DSÖ derece -3				29
9.	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3	Glioblastom DSÖ derece -4	Glioblastom nüksü DSÖ derece -4			0.5 1
10.	Diffuz Astrositom - DSÖ derece 2	Anaplastik Astrositom DSÖ derece- 3				38
11.	Oligoastrositom DSÖ derece -2	Anaplastik Astrositom DSÖ derece- 3				19
12.	Diffuz Astrositom DSÖ derece -2	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3				54
13.	Oligodendrogliom DSÖ derece -2	Anaplastik oligoastrositom DSÖ derece -3				3
14.	Oligodendrogliom DSÖ derece- 2	Glioblastom DSÖ derece- 4				36
15.	Ependimom DSÖ derece- 2	Anaplastik Ependimom				60

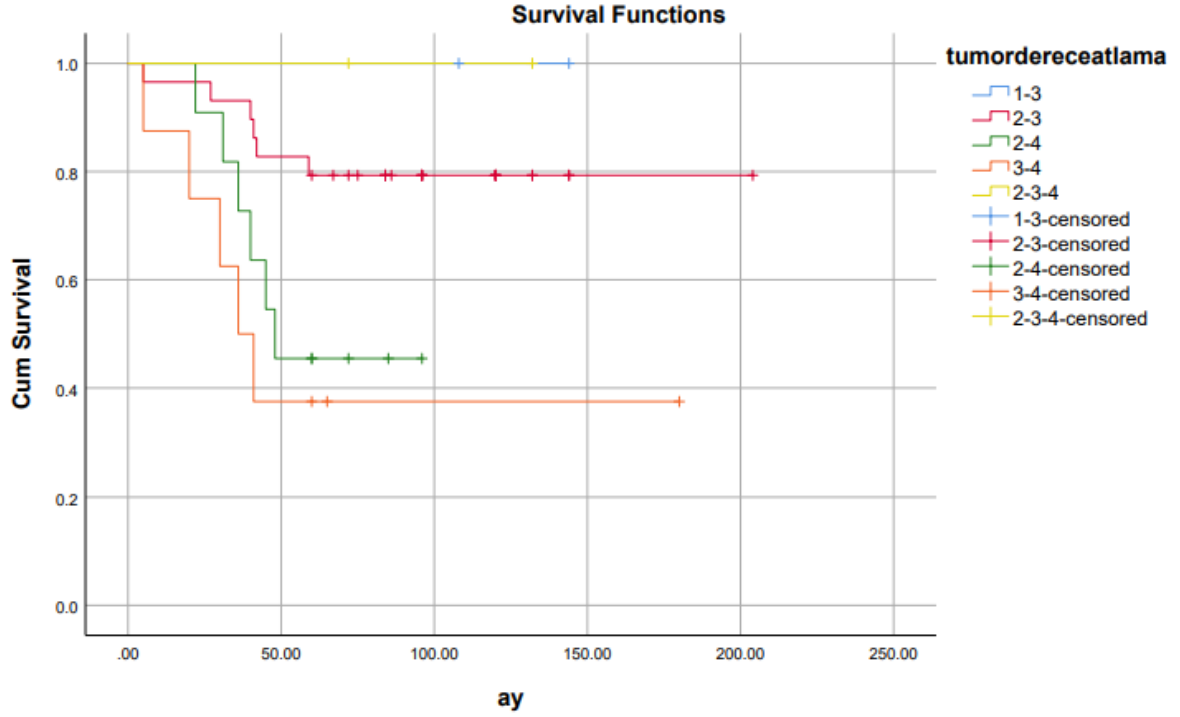
		DSÖ derece -3				
16.	Diffuz Astrositom DSÖ derece -2	Glioblastom DSÖ derece -4				45
17.	Anaplastik Astrositom DSÖ derece- 3	Anaplastik Astrositom nüksü DSÖ derece -3	Glioblastom DSÖ derece -4			96 57
18.	Oligodendrogliom DSÖ derece -2	Oligodendrogliom nüksü DSÖ derece -2	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3			24 60
19.	Diffuz Astrositom DSÖ derece -2	Glioblastom DSÖ derece -4				29
20.	Diffuz Astrositom DSÖ derece -2	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3	Glioblastom DSÖ derece -4			25 34
21.	Oligodendrogliom DSÖ derece -2	Anaplastik Oligodendrogliom DSÖ derece -3				84
22.	Oligodendrogliom DSÖ derece -2	Anaplastik Oligodendrogliom DSÖ derece -3	Glioblastom DSÖ derece -4			1 58
23.	Oligodendrogliom DSÖ derece -2	Anaplastik Oligodendrogliom DSÖ derece -3				85
24.	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3	Glioblastom DSÖ derece -4				32
25.	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3	Glioblastom DSÖ derece -4				28
26.	Oligodendrogliom DSÖ derece -2	Anaplastik Oligodendrogliom DSÖ derece				84
27.	Diffuz Astrositom DSÖ derece -2	Glioblastom DSÖ derece -4				12
28.	Oligodendrogliom DSÖ derece -2	Anaplastik Oligodendrogliom DSÖ derece -3	Anaplastik Oligodendrogliom nüksü DSÖ derece -3	Glioblastom DSÖ derece -4	Glioblastom nüksü DSÖ derece -4	25 30 57 23
29.	Oligoastrositom DSÖ derece -2	Oligoastrositom nüksü DSÖ derece -2	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3			27 27
30.	Oligodendrogliom DSÖ derece -2	Diffuz astrositom DSÖ derece -3 anaplastik değişim				72
31.	Gemistositik Astrositom DSÖ derece -2	Anaplastik Gemsitositik astrositom DSÖ derece -3				17

32.	Diffuz Astrositom DSÖ derece -2	Glioblastom DSÖ derece -4				12
33.	Diffuz Astrositom DSÖ derece -2	Glioblastom DSÖ derece -4				36
34.	Astroblastom subependimal dev hücreli astrositom ve pilomiksoid astrositom DSÖ derece -1	Anaplastik pilomiksoid astrositom DSÖ derece -3				96
35.	Oligodendrogliom DSÖ derece -2	Glioblastom DSÖ derece -4				81
36.	Oligoastrositom DSÖ derece -2	Oligoastrositom nüksü DSÖ derece -3 Erken anaplastik değişiklikler				156
37.	Diffuz astrositom DSÖ derece -2	Oligoastrositom DSÖ derece -3				98
38.	Oligoastrositom DSÖ derece- 2	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3				60
39.	Oligoastrositom DSÖ derece -2	Glioblastom DSÖ derece -4				20
40.	Diffuz Astrositom DSÖ derece -2	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3				43
41.	Oligodendrogliom DSÖ derece -2	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3				66
42.	Oligoastrositom DSÖ derece -2	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3				60
43.	Oligodendrogliom DSÖ derece -2	Anaplastik Oligoastrositom DSÖ derece -3				5
44.	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3	Anaplastik Astrositom nüksü DSÖ derece -3	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3	Glioblastom DSÖ derece - 4		1 31 4
45.	Oligodendrogliom DSÖ derece -2	Anaplastik Oligodendrogliom DSÖ derece -3	Anaplastik Oligodendrogliom DSÖ derece -3			108 16
46.	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3	Glioblastom DSÖ derece -4	Glioblastom nüksü DSÖ derece -4			12 2
47.	Diffuz Astrositom DSÖ derece -2	Glioblastom DSÖ derece -4				55
48.	Oligodendrogliom DSÖ derece -2	Anaplastik Oligodendrogliom DSÖ derece -3				50
49.	Diffuz Astrositom	Anaplastik				51

	DSÖ derece -2	Astrositom DSÖ derece -3				
50.	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3	Glioblastom DSÖ derece -4				18
51.	Anaplastik Astrositom DSÖ derece -3	Glioblastom DSÖ derece -4	Glioblastom nüksü DSÖ derece -4			31 16
52.	Oligodendrogliom DSÖ derece-2	Oligodendrogliom nüks DSÖ derece -3				84

Takipte derecesi yükselen elli iki olgunun takibi süresinde yirmi iki olgu (%4,3) Glioblastoma (DSÖ derece-IV) dönüşmüş, otuz olgu (%57,7) Anaplastik Astrositoma (DSÖ derece-III) dönüşmüştür.

Malign transformasyon sonucunda takibde derecesi yükselen gliom alt tiplerinin sağkalımla ilişkisi Kaplan- Meier yöntemiyle hesaplanmış DSÖ derece II'den DSÖ derece III'e dönüşen olgularda ortalama sağkalım süresinin daha uzun olduğu Grafik 6'da gösterilmiştir.



Grafik 6: Olgularda tümörün derece yükselmesinin sağkalım eğrileri

16.16. Operasyondan sonra uygulanan ek tedaviler: Adjuvan RT, KT

Olgular operasyondan sonra uygulanan ek tedaviler açısından da değerlendirilmiştir, Tablo 22’de görüldüğü gibi olguların otuz sekizi (%73) postoperatif dönemde ek tedavi (adjuvan RT, KT) almış, on iki olgu (%23) ek tedavi almamıştır, iki olgunun (%3.84) ek tedavi alma durumu ile ilgili bilgilere ulaşamadı. Ek tedavi (RT, KT), DSÖ derece III ve DSÖ derece IV olan olgulara uygulanmıştır. Operasyondan sonra ek tedavi uygulanan ve ek tedavi uygulanmayan olgular arasında ortalama sağkalım süresi açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo-22: Olguların almış olduğu ek tedaviler (Adjuvan RT, KT)

Postoperatif ek tedavi (RT, KT)	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
Ek tedavi (RT, KT) alan	38	73
Ek tedavi (RT, KT) almayan	12	23
Ek Tedavi (RT, KT) aldığı bilinmeyen	2	3,84

16.17. Olguların Kranial MRG' de radyolojik özellikleri

16.17.1. Postkontrast Kranial MRG özellikleri

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların prekontrast, postkontrast Kranial MR görüntülemeleri mevcuttur. Çalışmamıza dahil edilen takibde derecesi yükselen elli iki olgu Kranial MRG'de kontrast tutuluşu yoğunluğu ve şekli, perfüzyon MRG'de perfüzyon artışı görülmesi, difüzyon MRG'de difüzyon kısıtlanması, MR Spektroskopi'de metabolitlerin artıp azalması açısından da ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Tablo 23'de postkontrast Kranial MRG'de kontrast tutuluşunun şekli ve yoğunluğu açısından değerlendirilmiştir, elli iki olgudan bir olgu hariç, diğerlerin postkontrast Kranial MRG'de kontrast tutuluşu olduğu görülmektedir. Olguların otuz altısında patoloji-heterojen kontraslanma (%70.5), on olguda reaktif-çizgisel kontraslanma (%19.96), altı olguda fokal kontraslanma (%11.76) olduğu görülmektedir.

Tablo 23: Postkontrast MRG serilerinde kontrast tutuluş şekli ve oranları

Kontrast tutuluşu	Olgu sayısı (n)	Oran %
Yoğun: patoloji heterojen	36	70,5
Fokal	6	11,76
Reaktif çizgisel	10	19,96
Kontrast tutulumu yok	1	1,03

Yoğun, patoloji, heterojen kontraslanan olgularda nüks gelişme süresinin 30 ay olduğu görülmüştür. Fokal kontraslanan olgularda nüks gelişme süresinin 43 ay olduğu görülmüştür.

Reaktif- çizgisel kontraslanma olan olgularda nüks gelişme süresinin 56 ay olduğu görülmüştür. Malign yransformasyon sonucunda yüksek dereceli glioma dönüşen olguların postkontrast Kranial MRG'sinde yoğun, patoloji, heterojen konmtraslanma otuz altı olguda izlenmektedir ve nüks gelişimi daha kısa sürede görülmüştür.

16.17.2. Perfüzyon MRG özellikleri

Çalışmamıza dahil edilen takibde derecesi yükselen elli iki olgunun kırk dördünün (%84,61) perfüzyon MR görüntülemesi mevcuttur, Tablo 24'te görüldüğü gibi yüksek perfüzyon özelliğine sahip olgu sayısı yirmi iki (%50), fokal alanda perfüzyon özelliğine sahip on dört olgu (%31,81), düşük perfüzyon özelliğine sahip (hipoperfüze) sekiz olgu (%18.18) incelenmiştir.

Tablo-24: Olguların Perfüzyon MRG özelliklerinin incelenmesi

Perfüzyon özellikleri	Olgu sayısı (n)	Oran %
Yüksek Perfüzyon	22	50,0
Fokal alanda perfüzyon	14	31,81
Perfüzyon oranı düşük	8	18,18

Fokal perfüzyon artışı olan olgularda nüks gelişme süresinin 40 ay olduğu görülmüştür.

Yüksek perfüzyon özelliği olan olgularda nüks gelişme süresinin 34 ay olduğu görülmüştür.

Perfüzyonu düşük olan (hipoperfüze) olgularda nüks gelişme süresinin 56 ay olduğu görülmüştür.

16.17.3 Diffüzyon MRG özellikleri

Çalışmaya dahil edilen elli iki olgunun tümünde difüzyon MR görüntülemeleri mevcuttur. Olguların difüzyon MRG'sinde difüzyon kısıtlanması olan yirmi üç olgu (%44.23), difüzyon kısıtlanması olmayan yirmi dokuz olgu (%55.77) incelendiği Tablo 25'de görülmektedir.

Tablo-25: Olguların Diffüzyon MRG özelliklerinin incelenmesi

Diffüzyon kısıtlanma özellikleri	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
Diffüzyon kısıtlanması olan	23	44.23
Diffüzyon kısıtlanması olmayan	29	55.77

Difüzyon kısıtlanması olan olgularda nüks gelişme süresinin 40 ay olduğu görülmüştür, difüzyon kısıtlanması olmayan olgularda nüks gelişme süresinin 48 ay olduğu görülmüştür.

16.17.4 MR Spektroskopi özellikleri

Çalışmaya dahil edilen takibi süresinde derecesi yükselen elli iki olgunun kırk üçünde (%82,69) MR Spektroskopi görüntülemeleri mevcuttur, Olguların MR Spektroskopi'de metabolitlerin artması, azalması yönünden değerlendirilmiştir, Tablo 26'da görüldüğü gibi Kolin düzeyinde artış aynı zamanda NAA düzeyinde azalma kırk üç olgunun yirmi ikisinde (%51.16) görülmektedir, on sekiz olguda (% 41.86) sadece kolin düzeyinde artış, üç olguda (%6.97) tüm metabolitlerin azaldığı gözlenmiştir.

Tablo-26: Olguların MR Spektroskopi özelliklerinin incelenmesi

MR Spektroskopi özellikleri	Olgu sayısı (n)	Oran (%)	Nüks gelişme süresi (ay)
Kolin artmış, NAA azalmış	22	51.16	40
Sadece kolin artmış	18	41.86	36
Tüm metabolitler azalmış	3	6.97	49

Kolin seviyesi artan NAA seviyesi azalan olgularda (n:22) nüks gelişme süresinin 40 ay olduğu görülmüştür.

Sadece kolin seviyesi artan olgularda (n:18) nüks gelişme süresinin 36 ay olduğu görülmüştür.

Tüm metabolitlerde azalma saptanan olgularda (n:3) nüks gelişme süresinin 49 ay olduğu görülmüştür.

16.18. Olgularda tümörlerin immunhistokimyasal özellikleri ve alt tipleri

Çalışmamıza dahil edilen takibde derecesi yükselen elli iki olgunun immunhistokimyasal alt tipleri yönünden de incelenmiştir. Olgularda çalışılan immunhistokimyasal moleküller: P53 mutasyonu, Ki-67 proliferasyon indeksi, PHH3 değeri, İDH-1 mutasyonu, 1p/19q kodelesyonu, ATRX ekspresyonu'ndan oluşmaktadır.

16.18.1 Olgularda P53 mutasyonu taranması

Çalışmamıza dahil edilen takibde derecesi yükselen elli iki olgunun elli birinde p53 mutasyonu varlığı çalışılmıştır; p53 mutasyonu astrositik tümörlerde pozitif olduğu bilinmektedir. Olguların otuz üçünde (%64,7) p53 pozitif, on sekizinde (%35,3) p53 negatif olduğu saptanmıştır. Olgularda çalışılan P53 mutasyonu ve oranı Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo-27: Olgularda P53 mutasyonu

P53 mutasyonu	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
P53 pozitif olan	33	64,7
P53 negatif olan	18	35,3

16.18. 2 Ki-67 proliferasyon indeksi

Olgular Ki-67 proliferasyon indeksi yönünden ayrıntılı olarak incelenmiştir, ki-67 %5 üzerinde olması mitoz sayısının artmasının, malign dönüşümün belirtisidir. Çalışmamıza dahil edilen takipte derecesi yükselen elli iki olgunun tümünde, ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilmiştir, iki olgu hariç, elli olguda, ki-67 değeri %5 in üzerindedir. Ki-67 pozitif olan elli olgu kendi aralarında 3 alt tipde incelenmiştir: a) ki-67 değeri %5-%10 aralığında olan olgular, b) ki -67 değeri %11-%30 aralığında olanlar, c) ki-67 değeri %30'un üzerinde olanlar. Tablo 28'de olgularda, ki-67 pozitifliği ve oranı ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo-28: ki-67 pozitifliği ve oranları

Ki-67	Olgu sayısı (n)	Oran (%)	Ortalama sağkalım süresi (ay)
Ki-67 pozitifliği %5-10	4	8	102
Ki-67 pozitifliği %11-30	27	54	77
Ki-67 pozitifliği %30 ve üzeri	19	38	64
Ki-67 negatif	2	3,62	

Ki-67 %5-%10 aralığında olan olgularda (n:4) ortalama sağkalım süresi 102 ay olarak saptanmıştır. Ki -67 %11-%30 olan olgularda (n:27) ortalama sağkalım süresi 77 ay olarak saptanmıştır. Ki-67 %30 üzerinde olan olgularda (n:19) ortalama sağkalım süresi 64 ay olarak saptanmıştır.

Ki-67 değeri yüksek olan olgularda (n:19) ortalama sağkalım süresinin daha kısa olduğu görülmektedir.

16.18.3.Olgularda PHH3 10 büyütme alanında hücre sayısı açısından incelenmesi

Çalışmamıza dahil edilen takibde derecesi yükselen elli iki olgunun otuz ikisinde (%65,38) PHH3- 10 büyütme alanında mitoz sayısının belirtisi olan hücre sayısı çalışılmıştır. PHH3 değeri 4'ün üzerinde olan olgu sayısı yirmi iki (% 68.75), PHH3- değeri 4 ün altında olan olgu sayısının on (% 31.25) olduğu Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo-29: Olgularda PHH3 10 büyütme alanında hücre sayısı incelenmesi

PHH3 10 büyütme alanında hücre sayısı	Olgu sayısı (n)	Oran (%)	Nüks gelişme süresi (ay)	Ortalama sağkalım süresi (ay)
PHH3 10 büyütme alanında hücre sayısının 4'ün üzerinde olan	22	%68,75	40	78
PHH3 10 büyütme alanında hücre sayısının 4 'ün altında olan	10	%31,25	55	91

PHH3 10 büyütme alanında hücre sayısı 4'ün üzerine olan olgularda (n:22) sağkalım süresi 78 ay olarak tesbit edilmiştir.

PHH3 10 büyütme alanında hücre sayısı 4'ün üzerine olan olgularda (n:22) nüks gelişme süresi 40 ay olarak tesbit edilmiştir.

PHH3 10 büyütme alanında hücre sayısı 4'ün altında olan olgularda (n:10) sağkalım süresi- 91 ay olarak tesbit edilmiştir.

PHH3 10 büyütme alanında hücre sayısı 4'ün altında olan olgularda (n:10) nüks gelişme süresi 55 ay olarak tesbit edilmiştir.

PHH3 -10 büyütme alanında mitoz sayısı 4'ün üzerinde olan olgularda daha erken nüks geliştiği ve ortalama sağkalım süresinin daha kısa olduğu görülmektedir.

16.18.4 Olgularda İDH-1 mutasyonu yönünden incelenmesi

Çalışmamıza dahil edilen takipte derecesi yükselen elli iki olgunun kırk dokuzunda (%94.23) İDH-1 molekülü çalışılmıştır, üç olguda (% 5,76) İDH-1 molekülü çalışılmamıştır. İDH-1 pozitif saptanması iyi prognoz belirtisidir. İDH-1 çalışılan kırk dokuz olgunun otuz altısında (%73.46) İDH-1 pozitif olarak saptanmıştır,on üç olguda (% 26,53) İDH-1 negatif olduğu Tablo 30’da görülmektedir.

Tablo-30: Olguların İDH-1 mutasyonu yönünden incelenmesi

İDH mutasyonu	Olgu sayısı (n)	Oran (%)	Ortalama sağkalım süresi (ay)
İDH mutasyonu pozitif	36	73,46	80
İDH mutasyonu negatif	13	26,54	67

İDH-1 pozitif olan olgularda (n:36) ortalama sağkalım süresi 80 ay olarak saptanmıştır.

İDH-1 negatif olgularda (n:13) ortalama sağkalım süresi 67 ay olarak saptanmıştır.

İDH-1 pozitif olan olgularda (n:36) ortalama sağkalım süresinin daha uzun olduğu görülmektedir.

16.18.5 Olgularda 1p/19q delesyonu çalışılması

Çalışmamıza dahil edilen takibde derecesi yükselen elli iki olgunun on birinde 1p/19q kodelesyonu çalışılmıştır, Tablo 31’den görüldüğü gibi on bir olgudan üçünde 1p/19q kodelesyonu saptanmıştır, sekiz olguda 1p/19q kodelesyonu saptanmamıştır. Oligodendrogliom tanısı alan on yedi olgunun dokuzunda 1p/19q delesyonu çalışılmıştır; üç olguda 1p/19q delesyonu saptanmış olup, altı olguda 1p/19q delesyonu saptanmamıştır.

Tablo-31: Olgularda 1p/19q delesyonu

1p/19 q delesyonu	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
1p/19 q delesyonu olan	3	27,2
1p/19q delesyonu olmayan	8	72,3

16.18.6 Olguların ATRX mutasyonu açısından incelenmesi

ATRX mutasyonu varlığı astrositomlar için karakteristiktir. ATRX mutasyonu, genellikle difüz astrositomlarda yüksek oranda görülür, gliomlarda iyi prognozla ilişkilidir.

Çalışmamıza dahil edilen takibde derecesi yükselen elli iki olgunun on sekizinde ATRX ekspresyon kaybı çalışıldığı Tablo 32’de gösterilmiştir. ATRX (+) olan, yani ekspresyon kaybı olmayan yedi olgu, ATRX (-) ekspresyon kaybı görülen on bir olgu incelenmiştir

Tablo-32: Olguların ATRX ekspresyon kaybı açısından incelenmesi

ATRX mutasyonu	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
ATRX (-) ekspresyon kaybı olan	11	61,1
ATRX (+) ekspresyon kaybı olmayan	7	38,9

16.19. Olguların sağkalım süreleri açısından incelenmesi

Çalışmamıza dahil edilen takibde derecesi yükselen elli iki olgu sağkalım süresi ve sağkalımı etkileyen faktörler açısından da değerlendirilmiştir. Elli iki olgunun yirmi altısı (%50) yaşamını sürdürmekte, yirmi iki olgu (%42,3) exitus olmuştur, dört olgunun (%7,69) yaşaması yönünde bilgiye ulaşılamamıştır. Çalışmaya dahil edilen takibde derecesi yükselen elli iki olgunun yirmi dokuzu erkek olgulardır, yirmi dokuz erkek olgudan on üçü (%44,82) yaşamaktadır, yirmi üç kadın olgunun on üçü (%56,52) yaşamaktadır. Anaplastik Astrositoma dönüşen otuz olgunun ortalama sağkalım süresi 91 ay olarak saptanmıştır.

Glioblastoma dönüşen yirmi iki olgunun ortalama sağkalım süresi 61 ay olarak saptanmıştır.

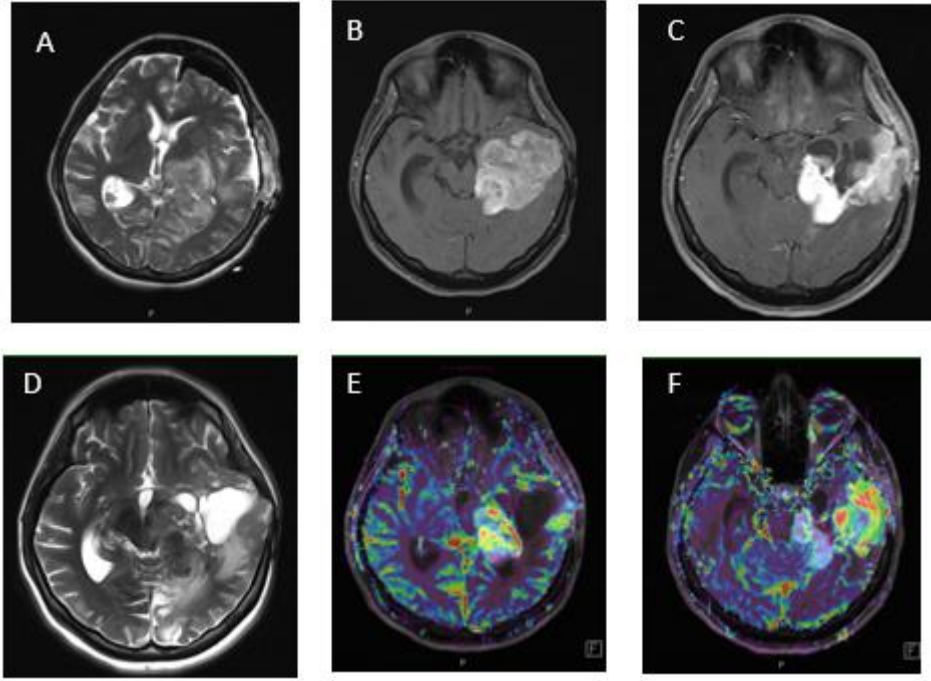
Olgulardan en kısa yaşam süresi- 5 ay, en uzun yaşam süresi 204 ay olmuştur. Çalışmaya dahil edilen elli iki olgunun ortalama yaşam süresi, 78 ay'dır.

Tablo-33: Olguların sağkalım durumu

Olguların Sağkalım durumu	Olgu sayısı (n)	Oran (%)
Yaşayanlar	26	50
Exitus olanlar	22	42,3
Ulaşılamayanlar	4	7,69

17. OLGULARIN NÖRORADYOLOJİK İNCELEMESİNDEN OLAN ÖRNEKLER

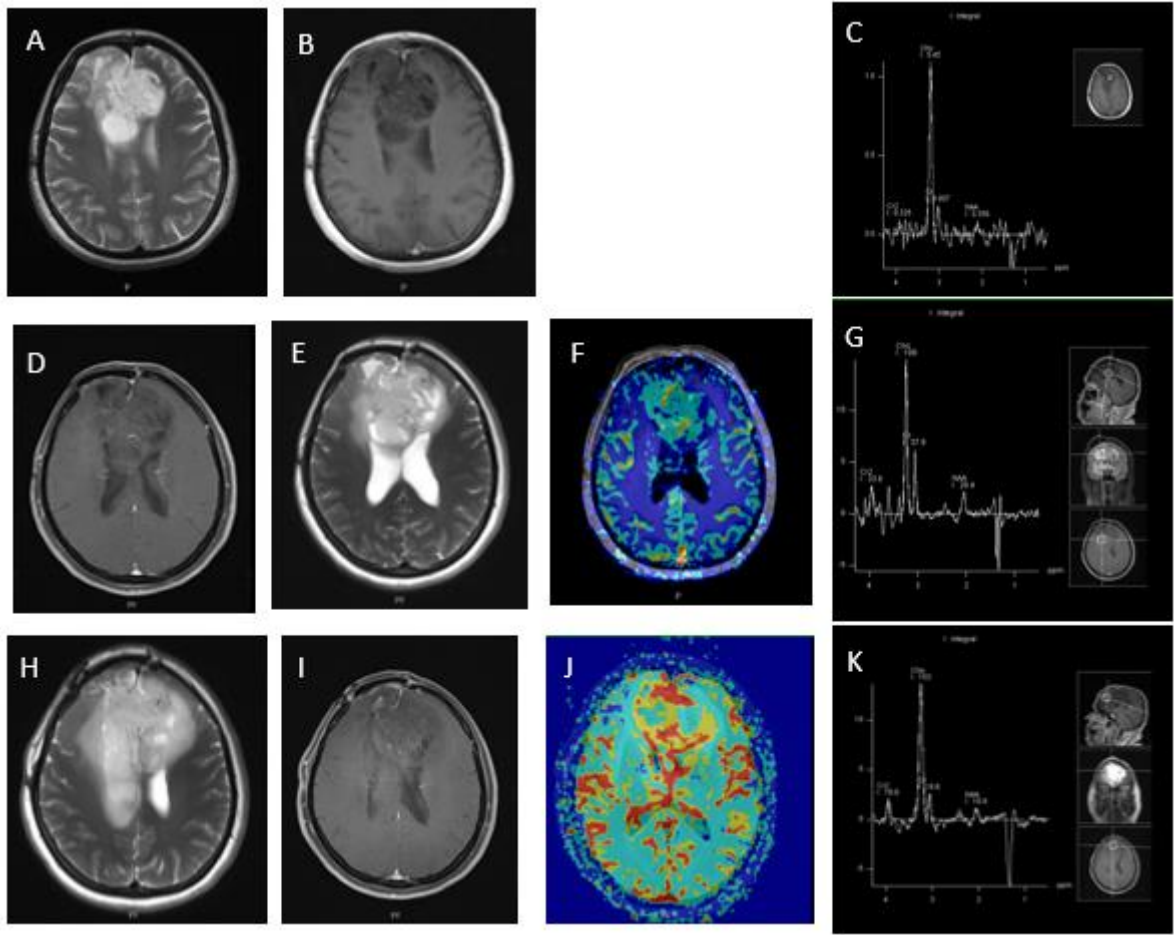
Olgu 1



14.10.2018 A-T2; B-postkontrast-T1, progresyon devam ediyor.

15.02.2019 postop görüntüler. C- postkontrast-T1, D- T2, E, F- perfüzyon sekansı rCBV haritaları. Kontrastlanan yerlerde rCBV değerlerinde belirgin artış var.

Olgu 2



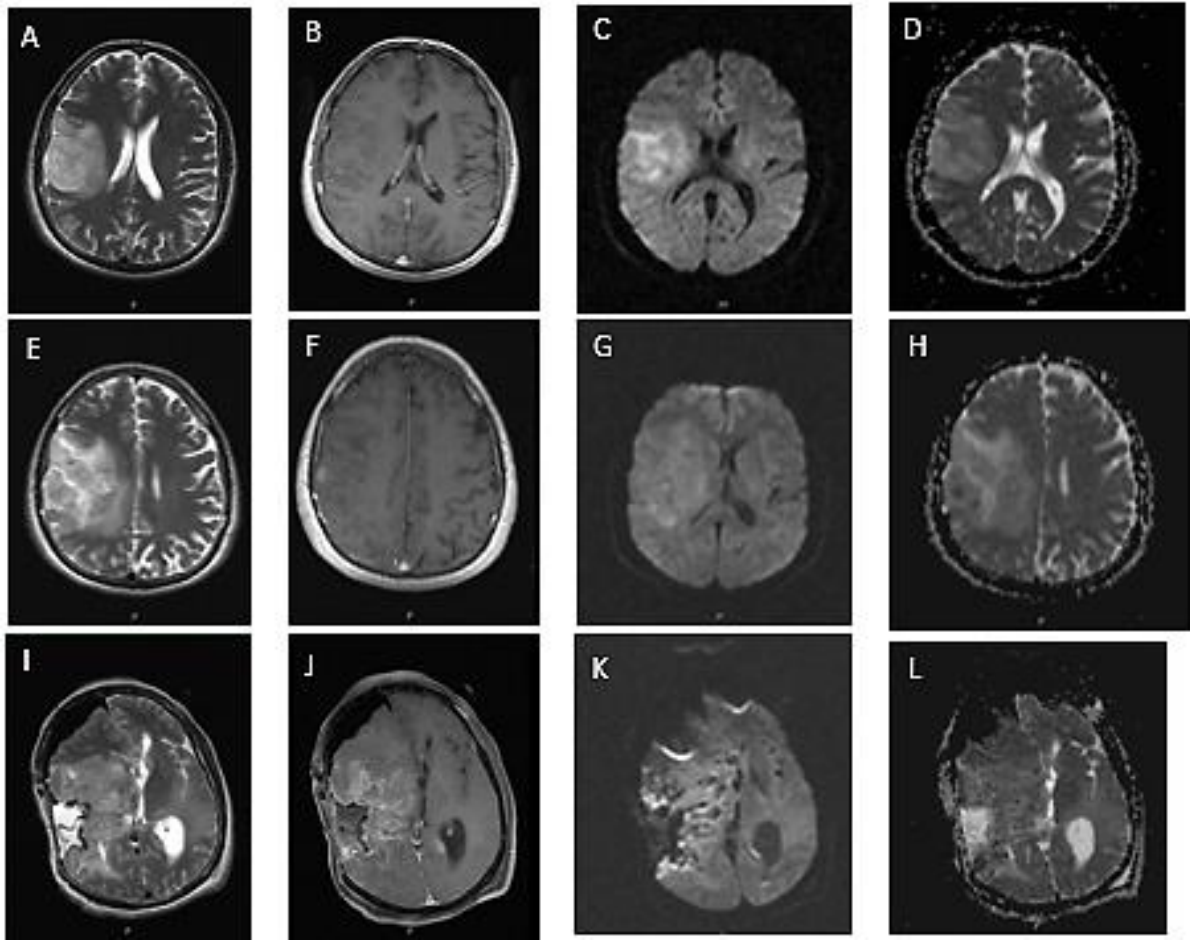
Şekil 4: Olgu 2'nin preop postkontrast Kr MRG, MR Spektroskopi görüntüsü ve nüks gelişmesi sonrası postkontrast Kr MRG, Perfüzyon MR, MR Spektroskopik sekansları

Birinci sıra.12.09.2012. A- T2, B- postkontrast T1 ve C- MR Spektroskopi.

İkinci sıra 16.01.2016. D- postkontrast T1, E-T2, F- Perfüzyon rCBV ve G-MR spektroskopi. Progresyon var. Perfısyon artmış.

Üçüncü sıra.18.03.2017 H-T2, I- postkontrast T1, J- Perfüzyon rCBV ve K- MR spektroskopi. Yaygın Perfısyon artış alanları.

Olgu 3.



Şekil 5: Olgu 3'ün preop T2, postkontrast T1, DAG ve ADC, postop T2, postkontrast T1, DAG ve ADC görüntüleri

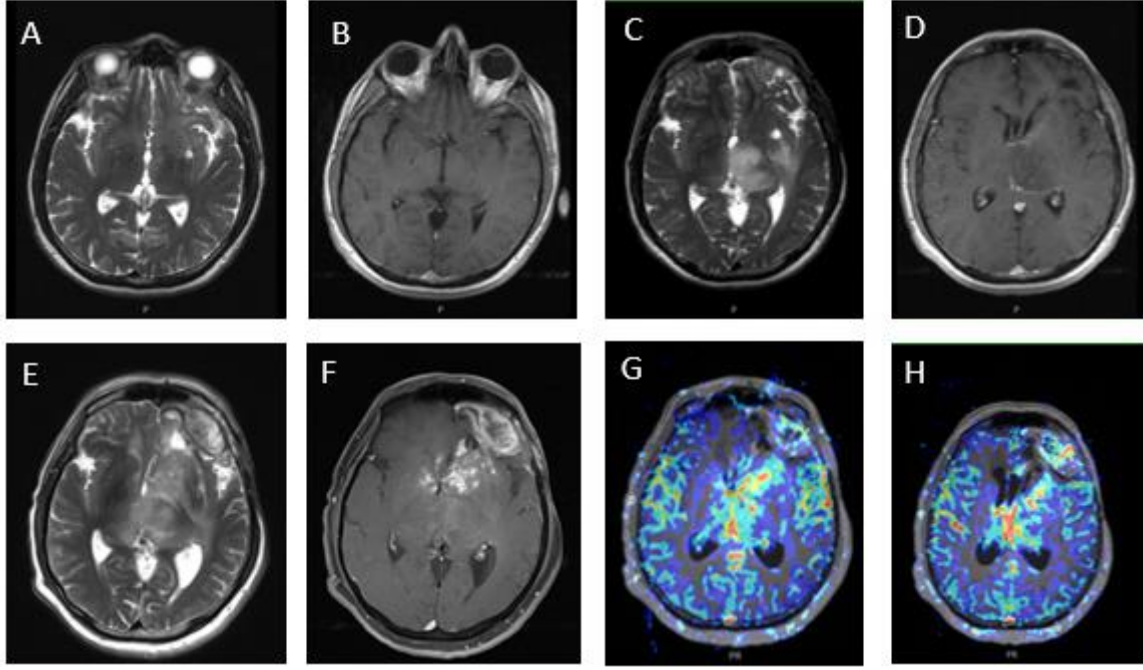
Birinci sıra 03.07.2006. A- T2, B- postkontrast T1, C-DAG ve D-ADC.

İkinci sıra. 04.11.2010 tarihli aynı sekanslar. E-T2, F-postkontrast T1, G-DAG, H-ADC.

Takipte progresyon var.

Üçüncü sıra.11.07.2016 tarihli aynı sıralamada sekanslar. I-T2, J-postkontrast T1, K-DAG, L-ADC. Opere olmuş ama progresyon var yaygın kontrastlanmalar gelişmiş.

Olgu 4



Şekil 6. Olgu dördün preop T2, postkontrast T1 ve nüks sonrası preop T2, postkontrast T1, belirgin perfüzyon artışının izlendiği Perfüzyon MR sekansları

16.06.2007. A- T2, B-postkontrast T1. sol talamik ve temporalde nüks tümör var.

28.11.2010. C-T2, D-postkontrast T1. Lezyonlar progresyon göstermiş.

08.08.2016. E-T2, F-postkontrast T1, G, H- Perfüzyon MR sekansları: her iki talamusa, beyin sapına sol temporale uzanan yaygın progresyonlar var, perfuzyon sekansda belirgin artışlar var.

18. TARTIŞMA

Gliomalar erişkinlerde en sık görülen malign beyin tümörü türüdür. Genellikle gliomalar, glioblastoma (derece-IV) en yaygın olanıdır ve tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %27'sini temsil eder¹. Gliomalar- primer malign beyin tümörlerin %50'sini oluşturur ve diğer tüm tümörlerden daha fazla yaşam kaybıyla sonuçlanır. Orta yaşlarda glial tümörlerin insidansı artar, özellikle Glioblastom fazlalık gösterir. Düşük dereceli Gliomlar primer beyin tümörlerinin %15'ini oluşturmaktadır³. DSÖ derece I ve II düşük dereceli glial tümörler olarak bilinmesine rağmen tanı konan hastaların %50-%75 i tümör yüzünden kaybedilmektedir, düşük dereceli glial tümörlerde 10 yıllık sağkalım %50 nin altındadır, 5 yıllık sağkalım %51-%90 arasında değişmektedir, bunun nedeni glial tümörlerin infiltratif büyüme göstermeleri, çevre dokuya yayılım göstermeleridir. Yüksek dereceli glial tümörlerde (derece III ve IV) en modern tedavi teknolojilerinin kullanılmasına rağmen hayat beklentisi 12-18 aydır^{6,7,8}.

DDG'ların takibi sırasında derecelerinin yükseldiği bilinmektedir, yaklaşık olarak 5-10 yıl sonra DDG'ların %70'inin (DSÖ derece-II gliomların) yüksek dereceli glioma dönüştüğü tahimin edilmektedir^{5,129}. Bizim serimizde beş yıllık takib süresinde DDG tanısı ile iki operasyon geçiren-70 olgu bulunmaktadır: olgulardan 18'inin takibde derecesinin yükselmediği, 52 olgunun (%74,28) derecesinin yükseldiği görülmektedir.

Gliomlar içerisinde en fazla görülen ve en malign izlenen gliomun, glioblastom olduğu bilinmektedir, glioblastomların %90'dan fazlasını primer glioblastomlar oluşturur. Gliomlar içerisinde sekonder glioblastomların görülme oranı %5-%10'dur⁵. Bizim serimizde sekonder glioblastomlar, tüm gliomların (toplam-402) %5,47'sini (22 olgu) oluşturmaktadır.

Glial tümörlerin görülme sıklığı yaşa ve cinse göre değişmektedir. Trabelsi S ve arkadaşlarının araştırdığı çalışmada glial tümörlerin epidemiyolojisinden bahsetmişler; Merkezi Tunus kanser kayıt defterinde 1993'ten 2012'ye kadar kaydedilen 393 gliomayı analiz etmişler. Tunuslu glioma hastaları, ortalama tanı yaşı 48, erkek/kadın -cinsiyet oranı 1.5 olduğu görülmüştür¹⁶².

Literatürde bir diğer makale Rasmussen BK ve ark. aittir. 2017 aralıkta yayınlanan çalışmada 2009-2014 yılları arasında olan 1930 gliom olgusu yaş, cins ve klinik semptomları incelenmiştir: genel erkek/kadın oranı 3: 2 ve ortalama başlangıç yaşı 60 idi, ortalama yaş glioma derecesi ile artmış, tüm tümör derecelerinde erkekler daha baskındı. Fokal defisit en sık görülen semptom, ancak derece II gliomlu olgularda epileptik nöbet hastalarda en sık görülen semptomdu, baş ağrısı nadir görülen bir mono-semptomatik başlangıç bulgu idi. Düşük dereceli gliomalarda epileptik nöbetler daha belirgindi^{9,163}.

Literatürde bir diğer çalışma Alonso D ve ark. yüksek dereceli gliomalarda prognostik ve prediktif faktörler ile ilgili 2017 kasımında yayınladığı çalışma olmuştur, çalışmaya Kasım 2010'dan- Ağustos 2014' de kadar olan derece-III (18 olgu) ve derece-IV (71 olgu) gliomlardan oluşan 89 olgu dahil edilmiştir. Olguların ortalama yaşı 60, %55'i erkekti. En yaygın yerleşim yeri frontal lobdu (%38). Olguların %65'ine parsiyel rezeksiyon yapılmıştı. Ortalama sağkalım (OS) derece-III tümörler için $26.8 \pm 8,3$ ay ve derece-IV tümörler için 12.5 ± 1 ay idi. Bu çalışmanın sonunda 72 kişi ölmüştü¹⁶⁴.

Literatürde olan çalışmaları incelediğimizde Türk Patoloji Dergisinde 1995 yılında Pr. Dr. M. Şerefettin CANDA ve ark. yayınladığı makalede 1981-1993 yıllarında 92 astrositom olgusu incelenmiştir, 31 olgu çalışmanın gerecini oluşturmuştur. Çalışmanın sonucunda: astrositomların en çok 30-50 yaş arasında görüldüğü, en çok frontal lob ve parietal loblarda yerleştiği, erkek/kadın oranının 3:2 olduğu, tüm olgularda supratentorial yerleşimli olduğu görülmektedir¹⁶⁵.

Ostrom QT ve ark. 2014 temmuzda yayınlamış olduğu dergisinde glomların görülme yaşı ve insidansından bahsetmiştir; Oligodendrogliomalar ve oligoastrositomaların 35-44 yaş grubunda en sık görüldüğünü, anaplastik astrositom ve glioblastomun yaşla birlikte arttığını, 75-84 yaş grubunda daha fazla görüldüğünü bildirmiştir²⁴.

Bizim çalışmamızda yaş ortalaması, Oligodendroglioma için 40 yaş, Oligoastositoma için 34.4 yaş, Diffuz astrositoma için 37,3 yaş, Anaplastik Astrositoma için 38,3 yaş, Glioblastom için 39,9 yaş olarak görülmektedir. DDG'ların görülme yaşı literatürle uyumlu bulunmuştur, fakat Anaplastik Astrositom ve glioblastom gibi YDG'lar bizim çalışma grubumuzda daha genç yaşda izlenmiştir, bunun nedeni, bizim çalışmamıza dahil edilen YDG'lar sekonder olarak (yani, DDG'dan malign transformasyon göstermekle gelişen) oluşan olgulardır, literatürden bilindiği gibi sekonder glioblastomlarda görülme yaşı 45'in altındadır. Bulgular literatürle uyumludur.

Englot DJ.'ın 2016 yılında yayınlanan yazısında glial tümörlerde epileptik nöbetin sıklığı ve anatomik lokalizasyonu araştırılmıştır: özellikle frontotemporal veya insular bölge lezyonu olan hastalar, yüzeysel kortikal veya insular bölgelerde yer alan düşük dereceli gliomlar en yüksek epilepsi oranlarına (%60-75) sahipti, gliomalı hastalar arasında en yüksek epilepsi oranları düşük dereceli gliomalı hastalarda görülmüştü¹⁶⁶. Çalışma grubuna dahil edilen 52 olgunun ilk tanıda 44'ü düşük dereceli (derece-I: 2 olgu, derece-II: 42 olgu) gliom tanılı olgulardır ve en sık klinik semptomun epileptik nöbet olduğu görülmektedir. Bulgular literatürle uyumludur.

Bizim çalışmamızda erkek olguların kadın olgulara kıyasla daha fazla olduğu, erkek/kadın oranının 1.2 olduğu görülmektedir, bulgular literatürle uyumludur. Çalışmamıza dahil edilen 52 olgunun 28'inin (%53,84) 30-50 yaş aralığında olduğu görülmektedir ve ortalama yaş 40 yıl 5 ay olarak bulunmuştur, bulgular literatürle uyumludur. Çalışmamıza dahil edilen olguların çoğu 52 olgudan 42'si DSÖ derece II gliom tanılıdır, en sık klinik semptomun epileptik nöbet olduğu, ikinci sıklıkta hemiparezi olduğu görülmüştür, bulgular literatürle uyumludur. Çalışmamızdaki olgularda tümörlerin en çok frontal lobda yerleştiği (%40,38) görülmektedir. Bulgular literatürle uyumludur.

S.Larjavaara ve ark. 2007 yılında yayınlamış yazısında glial tümörlerin laterizasyonu ve lokalizasyonu insidansından bahsetmişler; toplam 331 (hem DDG,hem de YDG) gliom olgusunda tümörlerin daha çok sağ hemisfer yerleşimli (%51) olduğunu, en sık frontal lobda yerleştiğini (%40), ikinci sıklıkta temporal lob, üçüncü sıklıkta parietal lobda, en az oksipital lobda yerleştiğini, Glioblastoma, diffüz astrositom ve oligodendroglioma arasında yerleşim yeri açısından fark bulunmadığını, olguların %47'inin glioblastomdan oluştuğunu incelemişler¹⁶⁷.

Bizim çalışmamızda tümörün laterizasyonu; gliomların sağ ve sol hemsifer yerleşimi arasında fark olmadığı (eşit oranda görülmüştür-19 olguda sağ, 19 olguda sol hemisfer, 14 olguda orta hatt yerleşimli) görülmüştür ve gliomların en fazla frontal lob da yerleştiği görülmektedir. Bizim serimizdeki glail tümörlerin laterizasyonu literatürle uyumlu olmadığı görüldü.

Akeret K ve ark. 2019 yılında yayınlamış olduğu makalesinde tümör lokalizasyonunun epileptik nöbetle ilişkisinden, olgularda nöbet prevalansınından bahsetmiştir. Ocak 2009-Aralık 2016 tarihleri arasında supratentorial yerleşimli 678 olgu araştırılmış, 371 olguda nöbet izlenmiştir, çok değişkenli analiz, merkezi (santral) lob içindeki bir yerin nöbet riski

üzerindeki etkisinin histopatolojiden çok daha önemli ve daha anlamlı olduğunu ifade etmiştir¹⁶⁸.

Çalışma grubumuza dahil edilen takipte derecesi yükselen 52 olguda tümörün anatomik yerleşim yeri ile epileptik nöbet görülmesi arasındaki ilişki incelenmiştir; olgularda frontal lob yerleşimli tümörlerin % 80.95'inde (21 olgudan 17'sinde) epileptik nöbet olduğu görülmektedir, ikinci sıklıkta parietal lob lokalizasyonunda (5 olgudan 3'ünde) % 60 oranında, üçüncü sıklıkta temporal lob lokalizasyonunda (11 olgudan 6'sında) % 54.5 oranında, dördüncü sıklıkta multisentrik tutulumu olan olgular (2 olgudan 1'inde) %50 oranında, beşinci sıklıkda bilateral hemisfer yerleşimli olgularda (13 olgudan 5'inde) % 38.46 oranında görülmektedir. Bulguların literatürle uyumlu olmadığı görülmektedir.

Johannesen TB ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada, 1970 -1981 ve 1982 -1993 dönemlerinde, Norveç'teki tüm yetişkin hastalarda, histolojik olarak doğrulanmış supratentoryal DDG'lar ile uzun vadede sağkalımı belgelemek ve karşılaştırmaktı. 15-69 yaşları arasındaki 993 hastanın supratentoryal difüz astrositom, oligodendroglioma, oligoastrositoma veya pilositik astrositomu olduğu bulundu. Ortalama sağkalım 6,4 yıl idi. Biyopsi yapılan hastalarda ortalama sağkalım süresi 6.4 yıldır, subtotal tümör rezeksiyonu ile tedavi edilen hastalarda 6,8 yıl ve gross total rezeksiyon ile tedavi edilenlerde 7,6 yıldır. Genel hayatta kalma süresinde önemli bir yaşa bağımlı değişiklik gösterilmiştir¹⁶⁹.

Bizim çalışmamızdaki olguların ilk tanı aldıklarında, 18-63 yaş arasında olduğu görülmektedir. Yapılan cerrahi rezeksiyon şekline göre ortalama yaşam süresi de hesaplanmıştır. Cerrahi olarak total rezeksiyon yapılan 21 olguda (40.38) ortalama yaşam süresi-9 yıl, gross total rezeksiyon yapılan 11 olguda (%21.15) ortalama yaşam süresi-6 yıl, subtotal rezeksiyon yapılan 14 olguda (%26,92) ortalama yaşam süresi-7 yıl 3 ay, biyopsi yapılan 6 olguda (%11.53) ortalama yaşam süresi-4 yıl 6 ay olarak tesbit edilmiştir, bizim çalışmamızda total rezeksiyon yapılan olguların ortalama sağkalım (OS) sürelerinin daha uzun olduğu görülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen olgularda ortalama sağkalım 6,6 yıldır. Bulgular literatürle uyumludur.

Olguların %26,92'sine parsiyel rezeksiyon yapılmış, olguların %61,53'üne total ve gross total rezeksiyon yapılmıştır. Bizim serimizde DSÖ derece- III olan toplam 30 olguda ortalama sağkalım -7 yıl 7 ay, DSÖ derece- IV olan toplam 22 olguda ortalama sağkalım -5 yıl 1 ay olarak bulunmuştur.

Rezvan A ve ark. yaptığı bir retrospektif çalışmada yetişkin hastalarda cerrahi olarak tedavi edilen supratentoryal düşük dereceli gliomanın uzun dönem sonuçları ve sağkalımını

araştırmış, 130 erişkin düşük dereceli glioma hastasının verileri üzerinde çalışma yapılmış, nüks tümörlerde reoperasyonun OS ve PS üzerinde önemli bir etkisinin olduğunu bildirmişler¹⁷⁰. Bizim çalışmamıza dahil edilen takibde derecesi yükselen 52 olgunun hepsinde en az 2 defa operasyon geçirdiği, nüks gelişen olguların tekrar opere edildiği görülmektedir. Bulgular literatüre uyumludur.

Lacroix M ve arkadaşlarının 2001 yılında yayımlanan çalışmasında glioblastomlu olgularda gross total rezeksiyon yapılmasının daha uzun sağkalımla ilişkisini göstermişler. Çalışmada 1993-1999 yılları arasında 416 Glioblastom hastası retrospektif olarak analiz edilmiştir, çalışmanın sonucu gross total tümör rezeksiyonu glioblastom tanılı hastalarda, daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür¹⁷¹.

Surma-aho O ve arkadaşlarının 2001 mayısta yayınlamış olduğu yazısında düşük dereceli glioma nedeniyle ameliyat edilen erişkin hastalarda radyoterapinin bilişsel işlev üzerindeki uzun vadeli etkilerini incelemişler, çalışma 1980 ve 1992 yılları arasında 160 hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın sonucu: Düşük dereceli gliomlu erişkinlerde, postoperatif radyoterapi uzun vadeli lökoensefalopati ve bilişsel bozulma açısından önemli bir risk oluşturmaktadır¹⁷².

Mateo Z ve ark. 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında difüz düşük dereceli gliomlu erişkinlerin tedavisinde ilk kemoterapinin rolünü incelemişler: Kemoterapi yeni tanı almış bir DDG'nin gross total rezeksiyonu (GTR) yapılamayan tüm hastalar için başlangıç adjuvan terapisi olarak radyasyonla kombinasyon halinde önerilmiş olup, ameliyat sonrası MRG'de rezidüel tümör > 1 cm olan, adjuvan tedavi için çapı > 4 cm veya 40 yaşından büyük olan hastalarada düşünülmüştür. IDH mutasyonu taşıyan DDG hastalarında standart RT'ye kemoterapi eklenmesi önerilmiş, ek olarak, 1p/19q kodelesyonu olan hastalarda tümör büyümesini yavaşlatmak için bir tedavi seçeneği olarak temozolomid (TMZ) önerilmiştir¹⁷³.

Bizim çalışma grubumuza dahil edilen olgularda adjuvan tedavi genellikle derece III ve derece IV olan olgulara uygulanmıştır. Olguların 38'ı (%73) postoperatif dönemde ek tedavi (adjuvan RT, KT) almış, 12 olgu (%23) ek tedavi almamıştır, 2 olgunun (%3,84)) ek tedavi alma durumu ile ilgili bilgilere ulaşamadı. Adjuvan tedavi alan olgularda ortalama yaşam süresi-6 yıl 3 ay, adjuvan tedavi almayan olgularda ortalama yaşam süresi-7 yıl 7 ay olarak görülmektedir, fakat adjuvan tedavi almayan olguların hiçbirinin son patoloji sonucu glioblastom değildir. Adjuvan RT, KT alan 38 olgunun 22'sinin patoloji sonucu glioblastom olarak sonuçlanmıştır. Bulguların literatürle uyumu olmadığı görülmüştür.

Joeky T ve ark. 2018 yılının şubat ayında yayınladıkları makalede 2005-2015 yılları arasında malign gliom tanısı ile opere edilen (7376 olgu), postoperatif dönemde, ilk 30 günde

en sık görülen komplikasyonlar, hastanede kalış süresinin uzaması ve ölüm nedenleri araştırılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda en sık görülen majör komplikasyon tekrar operasyon (en sık), ikinci sıklıkta venöz tromboemboli ve ölüm (üçüncü sıklıkta) olmuştur. Olguların tekrar opere edilme nedeni, postoperatif gelişen intrakranial hemoraji (en sık), yara yerine bağlı komplikasyonlar, hidrocefali ve rezidü tümörün eksizyonu idi. Olguların taburçuluktan sonrasi en sık hastaneye tekrar yatış nedeni yara yerine bağlı sorunlardı¹⁷⁴.

Bizim serimizde 52 olgudan postoperatif komplikasyon-15 olguda görülmüştür, olgularda postoperatif dönemde en sık karşılaşılan komplikasyon yara yerine bağlı (bos kolleksiyonu, akıntı) komplikasyonlardı, ikinci sıklıkta hidrocefali gelişmesi 3 olguda izlenmiştir. Postoperatif erken dönemde opere edilen tek olgu görülmüştür; postoperatif erken dönemde gelişen enfarkt sonucunda dekompressif kranioektomi uygulanmıştır. Bulgular literatürle uyumlu dıyıldır.

Çalışmamıza dahil edilen takipte derecesi yükselen 52 olgunun hem teşhisinin belirlenmesinde hemde postoperatif dönemde nüks gelişmesini belirlemek amacıyla tanıda farklı radyodiagnostik görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Bizim çalışmamıza dahil edilen olguların hepsinin zamanla upgrade olması nedeniyle teşhislerinde altın standart olarak prekontrast ve postkontrast Kranial MRG kullanılmıştır; olgularda malign transformasyon sonucunda yüksek dereceli gliomlara dönüşürken uygulanan postkontrast Kranial MR görüntülemelerinde kontrast tutuluşunun arttığı (52 olgudan 51'inde) görülmüştür.

Earnest F ve ark. 1998 yılının mart ayında yapmış olduğu çalışmasında Stereotaktik biyopsi yapılan beyin tümörü olan altı seçilmiş hastanın dördünde kontrastlı kranial MR görüntüleme ile ortaya konan kontrastlanma bölgelerinin malign neovaskülerite ve solid tümör içindeki endotel proliferasyon alanları ile korelasyon gösterdiğini belirtmişler¹⁷⁵.

Dean BL ve ark. 1990 yılının şubat ayında yayınlanan çalışmasında Patolojik olarak kanıtlanan supratentoryal gliomlardan oluşan bir gruptaki manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulgular analiz edilmiş ve MR görüntülemenin astrositik seri tümörleri üç katmanlı bir sistemde sınıflandırmak için kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için biyopsi tanılarıyla karşılaştırılmıştır; olgularda MR doğruluk oranı, nöropatolojik tanıya yaklaşmıştır¹⁷⁶.

Bizim çalışmamıza dahil edilen olguların hepsinin zamanla upgrade olması nedeniyle teşhislerinde altın standart olarak prekontrast ve postkontrast Kranial MRG kullanılmıştır; olgularda malign transformasyon sonucunda yüksek dereceli gliomlara dönüşürken uygulanan

postkontrast Kranial MR görüntülemelerinde kontrast tutuluşunun arttığı (52 olgudan 51'inde) görülmüştür. Bulgular literatürle uyumludur.

Çalışma grubumuza dahil edilen takibde derecesi yükselen olgularda tümörün malignite derecesinin teşhisi ve diğer lezyonlardan (abse, metastaz, radyasyon nekroz) ayırt edilmesinde radyodiagnostik yöntemlerden biri olan ve tanıda spesifikliğı yüksek olan Perfüzyon MRG (52 olgudan 36 olguda) görüntülemesi uygulanmıştır.

Meng Law ve ark. 2004 yılının mayıs ayında yayınlamış olduğu çalışmasında Primer gliomlu yetmiş üç hastaya konvansiyonel ve Perfüzyon MR görüntülemesi yapılmış, olgularda gSKH (göreceli serebral kan hacmi) ve Ktrans değerleri karşılaştırılmıştır; GSKH değerinin tümör derecesi ile güçlü korelasyon gösterdiği görülmüştür¹⁷⁷.

Meng Law ve ark. 2003 yılının aralık ayında yayınladıkları makalelerinde primer gliom tanılı 160 olguda Perfüzyon MRG'de gSKH ölçümleri glioma derecesini tahmin etmede en üstün tanı performansına sahip olmasından bahsedilmiştir¹³².

Bizim çalışmamıza dahil edilen 52 olgunun 36'sına Perfüzyon MR görüntülemesi uygulanmıştır: takibde 28 olgunun yüksek perfüzyon değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Bulgular literatüre uyumludur.

Çalışmamıza dahil edilen olguların hepsinin teşhisinde Difüzyon MR görüntülemesi kullanılmıştır. Difüzyon MRG, gliomları ve diğer tümörlerden ayırt etmek için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır, difüzyon kısıtlama alanları genellikle kontrastlanan bölgelere karşılık gelir.

Calli C ve ark. 2006 yılında yayınladıkları makalede 48 beyin tümör tanılı olguda (14 AA, 17 glioblastom, 9 metastaz ve 8 lenfoma) hem Difüzyon ağırlıklı MR hem de Perfüzyon MR'ları incelenmiş ve ADC (min) ve gSKH (maks) değerlerini tümörlerin histolojik tipleriyle karşılaştırılmıştır; ADC (min) ve GSKH (maks) değerlerinin glioblastomlar ve AA'lar, glioblastomlarve lenfoma arasında istatistiksel olarak farklı olduğu izlenmiştir. Sonuç olarak DAG ve PAG'nin ADC (min) ve GSKH (maks) değerleri ile kombine edilmesi kontrast tutan malign tümörleri ayırt etmede değerli olduğu bildirilmiştir¹⁷⁸.

Shoaib Y ve ark. 2019 yılında yayınladığı makalede 31 gliom olgusunda Difüzyon MR ve Perfüzyon MR'ın duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu değerlendirilmiş; DWI için genel doğruluk-%71, PWI için genel doğruluk-%80,65 olarak hesaplanmıştır, sonuç olarak glioma derecesinin değerlendirilmesinde her iki görüntülemenin önemini bildirmişler¹³¹.

Bizim çalışmamızda olan 52 olgunun Difüzyon MRG'ları incelendiğinde olgunun 23'ünde difüzyon kısıtlanması olduğu, 29 olguda difüzyon kısıtlanması olmadığı görülmektedir; difüzyon kısıtlanması olan olgularda nüks gelişmesi daha erken izlenmiştir. Olgularımızın %44,23'ünde difüzyon kısıtlanması izlenmiştir. Diffüzyon kısıtlanması olan olgularda daha erken nüks gelişmesi izlenmiştir. Bulgula literatürle uyumludur.

Çalışmamıza dahil edilen takibde derecesi yükselen 52 olgunun patoloji tanısında kullanılan hem tanısal hem de prognostik açıdan öneme sahip olan immunhistokimyasal moleküller yönünden de incelenmiştir. Glial tümör tipinin astrositik kökenli olduğunu gösteren P53 mutasyonu (33 olguda pozitif) ve ATRX ekspresyon kaybı (11 olguda ekspresyon kaybı izlenmiş, ekspresyon kaybı olması olması mutasyon varlığını kanıtlar) çalışılmıştır; düşük dereceli astrositik tümörlerde tanısal açıdan bilgi sağlamaktadır.

Jaros E ve ark. 1992 yılında yazısında 43 astrositom dahil 16 tip insan beyni tümörünün biyopsilerinde immünohistokimya ile incelenmiş; Ki-67 proliferasyon indeksinin malignite derecesi ile arttığı görülmüştür, Tek değişkenli analiz, astrositomlarda p53 mutasyonu, EGFR proteininin, %5'in üzerindeki Ki-67'nin ekspresyonunun malign ilerleme ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir¹¹⁵.

Wen-Jie Chen ve ark. araştırma yazısına (meta-analize) 4307 hastayı kapsayan toplam 51 çalışma dahil edilmiştir; sonuçta Ki-67 ekspresyonunun glioma hastalarında kötü prognozu için prediktif bir faktör olabileceğini ortaya koymuştur¹⁷⁹. Bizim serimizde Çalışmamıza dahil edilen takibde derecesi yükselen 52 olgunun hepsinde, ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilmiştir, 2 olgu hariç, 50 olguda, ki-67 değeri %5 in üzerindedir; ki-67 proliferasyon indeksi 3 alt gruba ayrılmış, en kısa sağkalım ki-67 proliferasyon indeksi en yüksek olan olgularda (%30'un üzerinde grupta) izlenmiştir. Ki-67 değerinin yüksek olması hem yüksek malignite derecesi ile hem de kısa sağkalımla koreledir. Bulgular literatürle uyumludur.

Weller M ve ark. 2015 yılında yayınlamış olduğu yazısında 137 serebral glioma hastasına ait prospektif bir Alman Glioma Network kohortundan primer tümör örneklerinin genom çapında analizlerini gerçekleştirmiş, analizin sonucunda karakteristik üç ana prognostik grubu tanımlamaya izin vermiştir; en iyi prognoz IDH1 / 2 mutasyonu ve 1p / 19q kodelesyonu birlikte olan hasta grubunda bulunmuştur⁹⁴.

Jiang, H ve ark. 2013 yılında yayınladıkları makalede Anaplastik gliomların (özellikle AOA) dahil edildiği 109 hastadan oluşan olgularda 1p / 19q ve IDH1/2 mutasyon durumunun iyi prognoz belirtisi olduğunu bildirmişler^{113,180}.

Çalışmamıza dahil edilen takibde derecesi yükselen 52 olgunun 49'unda (%94,23) İDH-1 molekülü çalışılmıştır, İDH-1 pozitif saptanması iyi prognoz belirtisidir, serimize dahil edilen İDH-1 pozitif olan olgularda (36 olgu), İDH-1 negatif olgularla (13 olgu) kıyaslaraken ortalama sağkalım süresinin daha uzun olduğu görülmektedir. Bulgular literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen olguların patoloji tanısında hem nüks gelişimi ile hem de sağkalımla yakından ilişkisi olan, mitotik aktivitenin spesifik belirteci olan fosfo-histon H3(pHH3) mitotik indeksi (52 olgudan 32'sinde çalışıldı) değerlendirilmiştir.

Colman H ve ark. 2006 yılında yayınladıkları çalışmada who grade II ve III diffüz astrositom vakasından oluşan 103 olguda PHH3 boyaması ile tümör derecesi ve prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmışlar; PHH3 mitotik indeks ölçümünün olgularda sağkalım ile önemli derecede ilişkili olduğunu ortaya koymuşlar¹⁸¹.

E. Duregon ve ark. 2016 yılında yayınladıkları (Ki-67 proliferation index but not mitotic thresholds integrates the molecular prognostic stratification of lower grade gliomas) makalede 141 DDG'dan oluşan seride PHH3 immun boyamasının DDG'larda anlamlı prognostik değeri olan yöntem olduğunu ortaya koymuşlar.

Bizim çalışmamıza dahil edilen 52 olgudan 32'sinde PHH3 mitotik aktivite değeri çalışılmış, PHH3 değeri-4'ün üzerinde olan olgularda (22 olguda) hem nüks süresinin daha kısa olduğu (daha erken nüks gelişmiştir) hemde sağkalım süresinin daha kısa olduğu izlenmiştir. Bulgular literatürle uyumlu bulunmuştur.

Roh-Eul Yoo ve ark. 2013 yılında yayınlamış olduğu çalışmada), 12 Glioblastom, 3 anaplastik astrositom (AA), 5 nüks Glioblastom ve 9 lenfoma hastasına konvansiyonel MR ve PCASL görüntüleme yapılmış, PCASL perfüzyon haritasında, ortalama mutlak tümör kan akışı ile genetik biyobelirteçler arasındaki ilişki, yüksek dereceli gliomalar grubunda Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiştir; pHH3 indeksi mutlak tümör kan akışı ile anlamlı korelasyon göstermemiştir¹⁸².

Literatürde PHH3 mitotik değerinin Perfüzyon MRG ile ilişkisi konusunda tek makale bulundu. Bizim serimizdeki olgularda PHH3 mitotik değeri yüksek olan olguların (22 olguda) Perfüzyon MR görüntülemelerini karşılaştırdığımızda; PHH3 mitotik değeri 4'ün üzerinde olan olguların yüksek perfüzyona sahip olduğu ve istatistiksel açıdan da anlamlı olduğu görülmüştür.

19. SONUÇ

1. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlar 4. ve 5.Dekatta daha sık görülmektedir. Bizim olguların istatistik çalışmasında yaşın ($p:0.153$) prognostik faktör olmadığı görülmüştür. Bu hipotez doğrulanamamıştır. Bilgiler literatürle uyumludur. Sonuçta takipte derecesi yükselen gliomların her yaş grubunda görülebildiği anlaşılmaktadır.

2. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda cinsiyetin prognozla ilişkisi vardır. Çalışmamıza dahil edilen olguların istatistiksel çalışmasında cinsiyetin ($p:0.387$) prognostik faktör olmadığı görülmüştür. Bu hipotez doğrulanamamıştır. Bilgiler literatürle uyumludur.

3. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen olgularda frontal lob yerleşimi uzun sağkalımla ilişkilidir. Çalışma grubumuza dahil edilen olguların istatistiksel analizinde lokalizasyonun ($p:0.02$) prognostik açıdan anlamlı olduğu görülmüştür. Tümörlerin lokalizasyonu ile sağkalım ilişkisi Kaplan- Meier yöntemiyle hesaplanmış frontal lob yerleşimli olgularda ortalama sağkalım süresinin daha uzun olduğu Grafik 2’de gösterilmiştir. Bu hipotez doğrulanmıştır ve literatürle uyumlu bulunmuştur.

4. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda en sık izlenen klinik bulgu epileptik nöbettir. Çalışma grubumuza dahil edilen olguların istatistiksel analizinde nöbetin ($p:0.086$) prognostik açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu hipotez doğrulanamamıştır. Bilgiler literatürle uyumludur.

5. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda epileptik nöbet görülme sıklığı frontal lob yerleşimli olgularda daha fazla izlenmektedir. Çalışmamıza dahil edilen olguların istatistiksel çalışmasında nöbetin tümör lokalizasyonu ile ilişkisi ($p:0.029$) anlamlı bulunmuştur. Bu hipotez doğrulanmıştır. Bilgiler literatürle uyumlu bulunmamıştır, bu durum çalışma grubumuzda frontal lokalizasyonlu olguların daha fazla olmasına bağlanmıştır.

6. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda hemiparezi görülme sıklığı parietal lob yerleşimli olgularda daha fazla izlenmektedir. Çalışmamıza dahil edilen olguların istatistiksel analizinde parezinin parietal lob yerleşimi ile bağlantılı olduğu

(p:0.022) görülmüştür. Bu hipotez doğrulanmıştır ve literatürle uyumludur. Sonuç olarak parietal lob yerleşimli gliomlarda daha sık hemiparezi geliştiği anlaşılmaktadır.

7. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda cerrahi teknik olarak total eksizyon uygulanması daha uzun sağkalımla ilişkilidir. Çalışmamıza dahil edilen olguların istatistiksel analizinde uygulanan cerrahi tekniğin (p:0.074) prognostik faktör olmadığı görülmüştür. Bu hipotez doğrulanamamıştır. Cerrahi rezeksiyon şeklinin sağkalımla ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi grafik 5'te gösterilmiştir: total eksizyon yapılan olgularda sağkalımın daha uzun olduğu görülmüştür. Bilgiler literatürle uyumludur. Gross total rezeksiyon yapılan olgularımızda sağkalımın subtotal rezeksiyon yapılan olgulara kıyasla daha kısa olduğu görülmüştür. Olguların sağkalım süresinin sadece cerrahi rezeksiyon tekniği ile ilişkili olmadığı; tümörün patolojik tanısının, olguların yaşının, postoperatif komplikasyonların, adjuvan tedavi uygulanmasının sağkalımla ilişkili olduğu bilinmektedir.

8. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda postoperatif görülen komplikasyonun sağkalımla ilişkisi vardır. Çalışmamıza dahil edilen olguların istatistiksel analizinde postoperatif komplikasyonun (p:0.155) prognostik faktör olmadığı görülmüştür. Bu hipotez doğrulanamamıştır ve literatürle uyumlu bulunmamıştır. Bizim çalışmamıza dahil edilen olgularda komplikasyon gelişen hasta sayısının az olmasının çalışmanın sonucunu etkilediği düşünülmektedir.

9. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda uygulanan adjuvan tedavi (RT, KT) uzun sağkalımla ilişkilidir. Olgularımızın istatistiksel çalışmasında adjuvan tedavi uygulanmasının (p:0.157) prognozla ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu hipotez doğrulanamamıştır ve literatürle uyumlu bulunmamıştır. Bunun nedeni olgularda sağkalım süresi birçok faktöre bağlıdır; uygulanan cerrahi rezeksiyon miktarı, olguların ilk patolojik tanısı, histokimya alt tipleri; ki-67 değeri, IDH mutasyon varlığı, PHH3 değeri.

10. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen nüks gliomlarda reoperasyon uzun sağkalımla ilişkilidir. Bilgiler literatürle uyumludur. Takipte derecesi yükselen glial tümörlerde tekrar cerrahi girişim yapılmasının sağkalım üzerinde olumlu etkisi olduğu anlaşılmaktadır.

11. Postkontrast Kranial MRG'de yüksek kontrast tutuluşunun izlendiği malign transformasyon gösteren olgular daha erken nüks eder. Olgularımızın istatistiksel çalışmasında Postkontrast Kranial MRG'de yüksek kontrast tutuluşunun (p:0.583) prognozla ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu hipotez doğrulanamamıştır. Bilgiler literatürle uyumludur. Düşük

dereceli ve yüksek dereceli gliomların, malign transformasyon göstererek yüksek dereceli glioma dönüşen olguların erken teşhisinde postkontrast Kranial MRG'nin önemli yeri vardır.

12. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlar değerlendirildiğinde Diffüzyon MRG'de diffüzyon kısıtlanması görülen olgular daha erken nüks eder. Olgularımızın istatistiksel çalışmasında Diffüzyon MRG'de diffüzyon kısıtlanmasının (p:0.435) prognozla ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu hipotez doğrulanamamıştır. Bilgiler literatürle uyumludur. Olgularımızın teşhisinde ve ayırıcı tanısında Diffüzyon MR'ın faydalı olduğu, kolay ulaşılabilir olması nedeniyle rutin kullanıma girdiği görülmüştür.

13. Perfüzyon MRG'de yüksek perfüzyon özelliğine sahip malign transformasyon gösteren olgular daha erken nüks eder. Olgularımızın istatistiksel çalışmasında Perfüzyon MRG'de yüksek perfüzyon özelliğinin (p:0.180) prognozla ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu hipotez doğrulanamamıştır. Bilgiler literatürle uyumludur. Takipte derecesi yükselen gliom tanı olguların ayırıcı tanısında Perfüzyon MRG kullanılmasının hem erken teşhis sağlanmasında hem de tedavinin düzenlenmesinde önemli yeri vardır.

14. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda yüksek perfüzyon özelliği yüksek PHH3 değeri ile koreledir. Olgularımızın istatistiksel çalışmasında yüksek perfüzyon özelliğinin mitotik aktivite göstergesi olan PHH3 değeri (p:0.026) ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu hipotez doğrulanmıştır. Bu bilgilere ait uygun literatür bulunamamıştır.

15. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda İDH pozitifliğinin izlenmesi daha uzun sağkalımla ilişkilidir. Olgularda İDH mutasyonunun (p:0.259) istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı, prognozla ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu hipotez doğrulanamamıştır. Bilgiler literatürle uyumludur. Literatürde İDH pozitifliğinin uzun sağkalımla ilişkisi bilinmektedir. Sonuç olarak İDH mutasyon varlığı olguların prognozunu belirlemede tek başına etkili değildir. Aynı zamanda tümörün patolojik tanısı, olgulara uygulanan cerrahi rezeksiyon şekli, Ki-67 değeri gibi faktörler prognozu etkilemektedir.

16. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda Ki-67 değerinin yüksek olması kısa sağkalımla ve kötü prognozla ilişkilidir. Olguların istatistiksel çalışmasında Ki-67 değerinin (p:0.972) prognozla ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu hipotez doğrulanamamıştır. Bilgiler literatürle uyumlu bulunmuştur. Olgularda Ki-67 değeri üç alt grupta incelenmiştir, olgu sayısının yetersiz olması çalışmanın istatistiksel sonucunu etkilemiştir. Takipte derecesi yükselen gliomların patolojik tanısı ile beraber Ki-67 değerinin incelenmesi malignite derecesinin belirlenmesinde ve tedavisinin düzenlenmesinde önem arz etmektedir.

17. Malign transformasyon sonucunda takipte derecesi yükselen gliomlarda PHH3 değerinin 4'ün üzerinde olması kısa sağkalımla ve erken nüks gelişmesi ile ilişkilidir. Olguların istatistiksel çalışmasında PHH3 değerinin ($p:0.926$) prognozla ilişkili olmadığı görölmüştür. Bu hipotez doğrulanamamıştır. Bilgiler literatürle uyumlu bulunmuştur. Mitotik aktivite belirtisi olan PHH3 değerinin takipte derecesi yükselen glial tümörlerde incelenmesi hem tedavinin düzenlenmesinde hem de nüks gelişmesinin erken teşhisinde önem arz etmektedir.



20. ÖZET

Gliomalar erişkinlerde en sık görülen malign beyin tümörü türüdür. Genellikle gliomalar, glioblastoma (derece-IV) en yaygın olanıdır ve tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %27'sini temsil eder. Gliomalar- primer malign beyin tümörlerin %50'sini oluşturur ve diğer tüm tümörlerden daha fazla yaşam kaybıyla sonuçlanır. Orta yaşlarda glial tümörlerin insidansı artar, özellikle Glioblastoma fazlalık gösterir.

DDG'ların takibi sırasında derecelerinin yükseldiği; upgrade olduğu bilinmektedir. Yaklaşık olarak 5-10 yıl sonra DDG'ların %70'inin (DSÖ derece-II gliomların) yüksek dereceli glioma dönüştüğü tahimin edilmektedir.

Glioblastomların %90'dan fazlasını primer glioblastomlar oluşturur. Gliomlar içerisinde sekonder glioblastomların görülme oranı %5-%10'dur.

Retrospektif olan çalışmamızda, 1 Ocak 2014-31 Aralık 2018 yılları arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde, düşük dereceli glial kitle nedeniyle opere edilen takibde derecesi yükselen, yüksek dereceli glioma dönüşen 52 olgu retrospektif olarak incelenmiştir.

Olgulara ait analiz edilen kriterler: Yaş, cinsiyet, tümörün lokalizasyonu, laterizasyonu, tanı alındığında tümörün derecesi, tümörlerin derece atlaması (upgrade olması), ikiden fazla operasyon geçiren olguların derece atlaması, klinik başvuru şikayetleri, tümörün yerleşim yeri ile klinik semptomlar (nöbet, parezi) arasında ilişki, postoperatif izlenen komplikasyonlar ve gelişen komplikasyonlarda uygulanan cerrahi operasyonlar, olguların operasyon şekli ve sayısı, uygulanan adjuvan tedaviler (RT, KT), olguların tanısında radyodagnostik tetkiklerin Kranial MRG (postkontrast Kranial MRG, Perfüzyon MRG, Difüzyon MRG ve MRSpektro) özellikleri, tümörlerin histopatolojik özellikleri ve olguların nüks süreleri ve sağkalım süreleri.

Olgularda değerlendirilen kriterler literatür ile karşılaştırılmıştır, çoğunlukla bulgular literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen takipte derecesi yükselen 52 olguda ortalama yaş-40,5 olarak saptanmıştır, olguların-%53,84'ünün 30-50 yaş aralığında olduğu tesbit edilmiştir.

Erkeklerde yaş ortalaması-39, kadınlarda yaş ortalaması 42 olarak saptanmıştır.

Yaş ortalaması Oligodendroglioma için 40 yaş, Oligoastositoma için 34.4 yaş, Diffuz astrositoma için 37,3 yaş, Anaplastik Astrositoma için 38,3 yaş, Glioblastoma multiforme için 39,9 yaş olarak görülmektedir.

52 olgunun 29'u erkek (%55,76), 23'ünün kadın (%44,24) olduğu görülmüştür. Olgularda tümörün en sık frontal lobda yerleştiği (21 olguda-%40,38), en sık klinik semptomun nöbet olduğu (32 olguda-%61,53) tesbit edilmiştir.

Tümörün lokalizasyonu ile klinik semptomlar arasında korelasyon izlenmiştir; nöbet semptomu en sık frontal lob yerleşimli olgularda, parezi semptomu en sık parietal lob yerleşimli olgularda izlenmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen takipte derecesi yükselen olgularımızda tümörün derecesine göre (5 alt grup) nüks gelişmesi süresi açısından incelendiğinde; derece I'den-derece III'e dönüşen tümörlerde daha geç nüks geliştiği (ortalama nüks süresi-78 ay), DSÖ derece III'den-derece IV'e dönüşen olgularda daha erken nüks geliştiği (24 ay) saptanmıştır.

En uzun sağkalım süresi DSÖ derece II'den-derece III'e dönüşen (28 olgu) olgularda izlenmiştir.

Total cerrahi eksizyon uygulanan olgularda sağkalım süresinin daha uzun olduğu (ortalama sağkalım-108 ay) tesbit edilmiştir.

Olgularda postoperatif dönemde en sık görülen komplikasyonun (15 olgunun8'inde) yara yeri sorunları olduğu görülmüştür.

Adjuvan tedavi (RT, KT) almanın sağkalımla ilişkisi olmadığı tesbit edilmiştir.

Takibde derecesi yükselen olguların 30'u DSÖ derece-III glioma (AA, AO), 22'si -derece IV glioblastoma dönüşmüştür.

DSÖ derece III olguların ortalama sağkalım süresinin (91ay), DSÖ derece-IV olguların ortalama sağkalım süresinden (61 ay) daha uzun olduğu saptanmıştır.

Olgularımızın teşhisinde kullanılan postkontrast Kranial MRG, Perfüzyon MRG'daki bulguların (yoğun kontraslanmanın, yüksek perfüzyon özelliğinin) olgularda tümörün derece atlaması ile korelasyon sağladığı izlenmiştir.

Olgularımızda çalışılan ki-67 değerinin (ki-67 değeri 3 alt gruba ayrılarak incelendi; %5-%10, %10-%30, %30 üzeri) sağkalımla ilişkili olduğu, ki-67 değerinin yüksek olmasının kısa sağkalımla ilişkili olduğu tesbit edilmiştir.

Olgularımızda çalışılan İDH-1 mutasyon varlığının (36 olguda pozitif) uzun sağkalımla ilişkili olduğu ve iyi prognostik değer olduğu saptanmıştır.

Olgularımızda (32 olguda incelenmiş) çalışılan PHH-3 mitotik aktivite değerinin (10 büyütme alanında hücre sayısının 4'ün üzerinde olması) hem nüks süresi ile hemde sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür; PHH-3 mitotik aktivitenin yüksek olmasının daha erken nüks gelişmesi ve daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu tesbit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 52 olgunun 5 yıllık takibi sırasında olguların yarısının-26'sının yaşamakta olduğu, 22 olgunun exitus olduğu tesbit edilmiştir, 4 olguda sağkalımla ilgili bilgiye ulaşılamamıştır.

Exitus olan olguların çoğunun erkek olduğu (29 olgudan-13'ü) tesbit edilmiştir.

Exitus olan 13 erkek olguların ortalama yaşam süresi-73 ay, exitus olan kadın olguların ortalama yaşam süresi- 50 ay olarak bulunmuştur.

Olgularda en kısa yaşam süresi- 5 ay, en uzun yaşam süresi-204 ay olmuştur. Çalışmaya dahil edilen 52 olgunun ortalama yaşam süresinin 78 ay olduğu tesbit edilmiştir.

Olgularımızda prognozu etkileyen faktörler; tümörün lokalizasyonu, cinsiyet, tümörün histopatolojisi, nüks olguların reopere edilmesi, cerrahi rezeksiyon şekli

Takipte derecesi yükselen gliom tanılı olguların erken teşhis edilmesinde radyodiagnostik tanı yöntemlerinin uygulanması, histopatoloji alt tiplerinin incelenmesinin önemli yeri vardır. Olguların teşhisinden sonra tedavisinde ilk olarak geniş cerrahi rezeksiyon uygulanması, nüks olguların reopere edilmesi hastaların yaşam kalitesinin ve yaşam süresinin artmasına neden olmuştur.

21. ABSTRACT

Gliomas are the most common type of malignant brain tumor in adults. The most common of gliomas is GBM, representing 27% of all brain tumors. Gliomas constitute 50% of primary malignant brain tumors and result in more loss of life than any other tumor. The incidence of glial tumors increases in middle ages, especially Glioblastoma multiforme (GBM) shows an excess.

It is known that during the follow-up of DDGs, their grade increases, that is, up-grades. It is estimated that 70% (who grade-II gliomas) of DDGs turn into high-grade gliomas after approximately 5-10 years.

Primary glioblastomas constitute more than 90% of GBMs. The incidence of secondary GBM in gliomas is 5% -10%.

In this retrospective and descriptive study, we examined 52 patients who underwent surgery due to low grade glial mass and whom grade experienced up-grade during follow-up and turned into high grade glioma. These operations were held in Ege University Medical Faculty Hospital Neurosurgery Clinic between January 1, 2014 and December 31, 2018.

Criteria analyzed for cases: Age, gender, localization, lateralization of tumor, grade of tumor when diagnosed, grade jump (up-grade) of tumors, grade jump of patients who underwent more than two operations, clinical application complaints, location of the tumor and clinical symptoms (seizure , paresis), postoperative complications and surgical operations applied in developing complications, operation type and number of cases, adjuvant therapies (RT, KT), radiodiagnostic examination MRI (postcontrast Kr MRI, Perfusion MRI, Diffusion MRI and MRS) characteristics, histopathological features of tumors and recurrence time and survival times of cases.

The criteria evaluated in the cases were compared with the literature, mostly the findings were compatible with the literature.

In the follow-up of the 52 cases included in our study, the average age was found to be 40.5 years. It was found that 53.84% of the cases were in the 30-50 age range.

The average age in the case of males was 39, and 42 in the case of females.

The average age is 40 years for Oligodendroglioma, 34.4 years for Oligoastrocytoma, 37.3 years for Diffuse astrocytoma, 38.3 years for Anaplastic Astrocytoma, and 39.9 years for Glioblastoma multiforme.

29 of 52 cases were male (55.76%) and 23 were female (44.24%). It was determined that the tumor was most frequently located in the frontal lobe (21 cases- 40.38%), and the most common clinical symptom was seizures (32 cases - 61.53%).

There was a correlation between tumor localization and clinical symptoms; seizure symptom was most common in patients with the frontal lobe, and paresis symptom was most common in patients with parietal lobe.

The cases in which the tumor upgraded during follow-up, which are also included in our study, were examined in terms of the duration of recurrence according to the grade of the tumor (5 subgroups); It is been discovered that, tumors converting from grade I to grade III developed later recurrence (mean recurrence time-6.5 years), however, recurrences from grade III to grade IV developed earlier (2 years).

The longest survival time was observed in cases that changed from grade II to grade III (28 cases).

It was determined that the survival time was longer (mean survival-9 years) in patients who underwent total surgical excision.

It was seen that the most common complication (in 8 of 15 cases) in the postoperative period was wound problems.

It was found that receiving adjuvant therapy (RT, KT) was not related to survival.

30 of the cases whose grade increased during the follow-up turned into grade-III glioma (AA, AO) and 22 of them turned into Grade-IV glioma.

The average survival time (7 years 7 months) of WHO grade III cases were found to be longer than the average survival time (5 years 1 month) of Who Grade-IV cases.

It was observed that the findings (intense contrast, high perfusion feature) in postcontrast Kr MRI, Perfusion MRI used in the diagnosis of our cases correlated with the grade leap in the cases.

It was determined that the value of ki-67 studied in our cases (ki-67 value was divided into 3 subgroups; 5-10%, 10-30%, over 30%) was associated with survival, and the high value of ki-67 was associated with short survival.

The presence of IDH1 mutation (positive in 36 cases) studied in our cases was found to be associated with long survival and a good prognostic value.

The PHH-3 mitotic activity value (examined in 32 cases) studied in our cases, (the number of cells above 4 in 10 magnification areas) was found to be related to both recurrence time and survival; It was determined that the high mitotic activity of PHH-3 was associated with earlier relapse development and shorter survival.

During the 5-year follow-up of 52 cases included in the study, it was determined that half of the cases (26 cases) are alive, 22 cases are exitus, and no survival information is available in 4 cases.

It was determined that most of the cases with Exitus were male (13 of 29 cases).

The average life span of 13 male cases with exitus was found to be 6 years 1 month, and the average life span of women with exitus was 4 years and 2 months.

The shortest life span was 5 months and the longest life span was 17 years. It was determined that the average lifespan of 52 patients included in the study was 6 years and 6 months.

Factors affecting prognosis in our cases; tumor localization, gender, surgical resection method, histopathology of the tumor and re-operation of relapsed cases.

The application of radiodiagnostic diagnostic methods and the examination of histopathology subtypes have an important role in the early diagnosis of glioma cases in which grade increases during follow-up. After the diagnosis of the case, the first application of wide surgical resection and re-operation of the recurrent cases caused an increase in the life quality and lifespan of the patients.

KAYNAKLAR

1. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumours diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 17 Suppl 4: iv1-iv62, 2015.
2. Kraig Moore and Lyndon Kim Primary Brain Tumors: Characteristics, Practical Diagnostic and Treatment Approaches. Pages 43-46.
3. Luc Bauchet. Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults, Epidemiology of Diffuse Low Grade Gliomas. Pages 13-53
4. Larsen, J., Wharton, S.B., Romanowski, C. et al. (4 more authors) (2017) Low grade glioma: An Update for Radiologists. *British Journal of Radiology*, 90 (1070). 20160600. ISSN 0007-1285
5. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2015 Feb 15];21(21):2683-710
6. Rotariu D1, Gaivas S, Faiyad Z, Haba D2, Iliescu B1, Poeata I1. Malignant transformation of low grade gliomas into glioblastoma a series of 10 cases and review of the literature
7. Gannett DE, Wisbeck WM, Silbergeld DL, Berger MS: The role of postoperative irradiation in the treatment of oligodendroglioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:567-573, 1994
8. Janny P, Cure H, Mohr M, Heldt N, Kwiatkowski F, Lemaire JJ, et al: Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors. *Cancer* 73:1937-1945, 1994
9. Roberta Rudà, Alessia Pellerino, Riccardo Soffietti Natural History and Spontaneous Prognostic Factors. Pages 307-322
10. Jason Fangusaro*. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology *Front. Oncol.*, 24 August 2012 |

11. Jayesh P. Thawani, MDa, Steven Brem, MD^b. The Story of Glioblastoma: History and Modern Correlates
12. DeAngelis LM, Mellinghoff IK. Virchow 2011 or how to ID(H) human glioblastoma. *J Clin Oncol* 2011;29: 4473–4.
13. Virchow R, Frankfurt M. *Gesammelte Abhandlungen zyr wissenschaftlichen Medizin*. Bayer, Staatsbibliothek: Verlag von Meidinger Sohn & Comp; 1856.
14. Scheithauer BW. Development of the WHO classification of tumors of the central nervous system: a historical perspective. *Brain Pathol* 2009;19: 551–64.
15. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th edition. Geneva (Switzerland): WHO Press; 2007.
16. Morgan RH, Lewis I. The roentgen ray: its past and future. *Dis Chest* 1945; 11: 502–10
17. White YS, Bell DS, Mellick R. Sequelae to pneumoencephalography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36:146–51.
18. LIMA A. 25th anniversary of cerebral angiography. *Med Contemp (Lisbon, Portugal)* 1952;70: 439–44.
19. Hounsfield GN. Historical notes on computerized axial tomography. *J Can Assoc Radiol* 1976;27: 135–42.
20. Becker C. A sharper image. Father of the MRI honored for invention that forever changed diagnostics. *Mod Healthc* 2001;31(44):50.
21. Douek P, Turner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D. MR color mapping of myelin fiber orientation. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15(6):923–929. Crossref, Medline, Google Scholar
22. Edelman RR, Mattle HP, Atkinson DJ et al. Cerebral blood flow: assessment with dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1990;176(1):211–220.
23. Ísidor Rabi. Discovery of NMR- Questions and Answers in MRI questions.com/who-discovered-nmr.
24. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, Pekmezci M, Schwartzbaum JA, Turner MC, Walsh KM, Wrensch MR, Barnholtz-Sloan JS. The

epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol.* 2014 Temmuz; 16 (7): 896-913

25. Dr. M. Pamir Necmettin (1), Dr. Özdoğan Koray (1), Dr. Altınöz Meriç Adil (2). BEYİN TÜMÖRLERİ GLİOMLAR. GLİOMLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ. *Kanser Gündemi- Beyin Tümörleri* Volume 2/3 Aralık 2014.

26. R, Darefsky AS. Demographic variation in the incidence of adult glioma of the subtype, USA, 1992–2007. *BMC Cancer.* 2011; 11: 325.

27. Schwartzbaum JA 1, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Application Neurol.* September 2006; 2 (9): 494-503; 516 followed by 1 p.

28. Walsh KM, Anderson E, Hansen HM, et al. Analysis of reported 60 glioma risk SNPs replicate published GWAS findings but cannot replicate associations from published candidate-gene studies. *Genet Epidemiol.* 2013; 37 (2): 222-228.

29. Jenkins RB, Wrensch MR, Johnson D et al. Cancer genetics. *Cancer Genetics.* , 2011; 204 (1): 13-18.

30. Chen R 1, Smith-Cohn E 1, Cohen, AL 2, Colman H 3. Glioma Subclassifications and Clinical Importance. *Neurotherapeutics.* 2017 Nis; 14 (2): 284-297. doi: 10.1007 / s13311-017-0519-x.

31. ALLEN PERKINS, MD, MPH, University of South Alabama, Mobile, Alabama
GERALD LIU, MD, Harvard Vanguard Medical Associates, Weymouth, Massachusetts
Am Fam Physician. Primary Brain Tumors in Adults: Diagnosis and Treatment. 2016 Feb 1;93(3):211-217B.

32. Frosch M, Douglas A, Girolami U. The central nervous system. 8th edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2010.

33. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010;17:98–110.

34. Verhaak RG 1, Hoadley KA, Purity E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, Miller CR, Ding L, Golub T, Mesirov JP, Alexe G, Lawrence M, O'Kelly M, Tamayo P, Weir BA, Gabriel S, Winckler K, Gupta S, Jakkula L, Feiler HS, Hodgson JG, James CD, Sarkaria JN, Brennan C, Kahn A, Sorcerer PT, Wilson RK, Speed TP, Gray JW, Meyerson M, Getz G, Perou CM,

Hayes DN. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant glioblastoma subtypes characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR and NF1. Cancer Genome Atlas Research Network. Cancer cell. 2010; 17: 98-110.

35. The Molecular Pathogenesis of Glioblastoma Kalil G. Abdullah, MDa, Corey Adamson, MD, PhD, MPHb, Steven Brem, MD. pp:22-25.

36. Hiroko Ohgaki *and Paul Kleihues †Am. Pathol. Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. 2007 May; 170 (5): 1445-1453. doi: 10.2353 / ajpath.2007.070011.

37. Extrand AJ, Sugawa N, James CD, Collins VP. Amplified and rearranged epidermal growth factor receptor genes in human glioblastomas demonstrate deletion of sequences encoding portions of the N and / or C-terminal tails. Proc Natl Acad Sci USA. 1992; 89: 4309-4313.

38. Dahia PL. PTEN is a unique tumor suppressor gene. Endocr Relat Cancer. 2000; 7: 115-129.

39. Ohgaki H, Dessen B, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, Burkhard C, Schuler D, Probst-Hensch NM, Maiorka PC, Baeza N, Pisani P, Yonekawa Y, Yasargil MG, Lutolf UM, Kleihues P. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. Cancer Res. 2004; 64: 6892-6899.

40. Watanabe K, Sato K, Biernat W, Tachibana O, Ammon K, Ogata N, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Clin Cancer Res. 1997; 3: 523-530.

41. Nakamura M, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Promoter hypermethylation of the RB1 gene in glioblastomas. Lab Invest. 2001; 81: 77-82.

42. Fujisawa H, Reis RM, Nakamura M, Kolella S, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Loss of heterozygosity on chromosome 10 is higher than primary (de novo) secondary glioblastomas. Lab Invest. 2000; 80: 65-72.

43. In Nakamura M, Ishida E, Shimada K, Kishi M, Nakase H, Sakaki T, Konishi N. 22q12.3, LOH and TIMP-3 inactivation often occur as they progress to secondary glioblastomas. Lab Invest. 2005; 85: 165-175.

44. Burger PC, Pearl DK, Aldape K, Yates AJ, Scheithauer BW, Passe SM, Jenkins RB, James CD. Small cell structure- histological EGFR amplification in glioblastoma multiforme? J Neuropathol Exp Neurol. 2001; 60: 1099-1104.

45. Tohma Y, Gratas C, Van Meir EG, Desbaillet I, Tenan M, Tachibana O, Kleihues P, Ohgaki H. Necrogenesis and Fas / APO-1 (CD95) expression in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998; 57: 239-245.
46. Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brands AA, Bent MJ, Wick W, Hegi ME. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: are you ready for the personalized drug? *Nat Rev Neurol*. 2010; 6: 39-51.
47. Sadones J, Michotte A, Veld P, Chaskis C, Sciot R, Menten J, Joossens EJ, Strauven T, D'Hondt LA, Sartenaer D, SF Califice, Bierau K, Svensson C, De Greve J, Neyns B. MGMT promoter hypermethylation is associated with survival benefit from temozolomide in patients with recurrent anaplastic astrocytoma but with glioblastoma. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 146-53.
48. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA, Jr, Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Big DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu AND, Kinzler KW. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008; 321: 1807-12.
49. Lai A, Kharbanda S, Tran A, Papa WB, Solis OE, Peale F, Forrest WF, Pujara K, Carrillo JA, Pandita A, Ellingson BM, Bowers CW, Soriano RH, Schmidt NO, Mohan S, Yong WH, Seshagiri S, Modrusan Z, Jiang Z, Aldape K, Mischel PS, Liao LM, Escovedo CJ, Chen W, Nghiemphu PL, James CD, Prados M, Westphal M, Lamszus K, Cloughesy T, Phillips HS. Evidence from a cell of separate origin for the sequential molecular evolution of the IDH1 mutant glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2011 Doi: 10.1200 / JCO.2010.33.8715.
50. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Mehta M, Curran W. Radiotherapy and radiotherapy experiment compared to Phase III radiotherapy for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma alone: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2707-14.
51. Buckner JC. Factors affecting survival in high grade gliomas. *Semin Oncol*. 2003; 30: 10–14.
52. Lawler S, Chiocca EA. Emerging functions of microRNAs in glioblastoma. *J. Neurooncol*. 2009; 92: 297-306.
53. Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res*. 2005; 65: 6029-33.

54. Abhik Ray-Chaudhury, MD. Pathology of Glioblastoma Multiforme.
55. Javier M. Figueroa MD, PhD 1 and Bob S. Carter MD, PhD 1 View More. Detection of glioblastoma in biofluids DOI: <https://doi.org/10.3171/2017.3.JNS162280>
56. Ander Saenz-Antoñanzas 1, Jaione Auzmendi-Iriarte1, Estefania Carrasco-Garcia 1,2, Leire Moreno-Cugnon 1, Irune Ruiz 1,2,3OrcID, Jorge Villanua 1,3, Larraitx Egaña 1,3, David Otaegui 4,5OrcID, Nicolás Samprón 1,2,3,* and Ander Matheu 1,2,6. Liquid Biopsy in Glioblastoma: Opportunities, Applications and Challenges. *Cancers* 2019, 11(7), 950; <https://doi.org/10.3390/cancers11070950>
57. Piccioni DE, Achrol AS, Kiedrowski LA, Banks KC, Boucher N., Barkhoudarian G., Kelly DF, Juarez T, Lanman RB, Raymond VM, et al. Analysis of cell-free circulating tumor DNA in 419 patients with glioblastoma and other primary brain tumors. *CNS Oncol.* 2019 doi: 10.2217 / cns-2018-0015.
58. Umbreen Hafeez, Lawrence M Cher. Biomarkers and smart intracranial devices for the diagnosis, treatment, and monitoring of high-grade gliomas: a review of the literature and future prospects. *Neuro-Oncology Advances*, Volume 1, Issue 1, May-December 2019, vdz013, <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdz013> Published: 08 July 2019
59. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki 'H. IDH1 mutations as predictors of molecular signature and secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res.* 2009; 15 (19): 6002-6007.
60. Nagashima 'H, Tanaka K, Sasayama Tve et al. Diagnostic value of 2-hydroxyglutarate and glutamate on magnetic resonance spectroscopy for IDH1 mutant glioma. *Neuro Oncol.* 2016; 18 (11): 1559-1568.
61. Hannah K Loo, Peter Mathen, Jennifer Lee & Kevin Camphausen. Circulating biomarkers for high-grade glioma. 26 Feb 2019<https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0463>.
62. Marcus A Zachariah, 1 Joao Paulo Oliveira-Costa, 2 Bob S Carter, 1 Shannon L Stott , 2ve Brian V Nahed1. Blood-based biomarkers for the diagnosis and monitoring of gliomas. *Neuro Oncol.* August 2018; 20 (9): 1155-1161. Can be published online 2018 May 9. doi: 10.1093 / neuonc / noy074.
63. Li CC, Eaton SA, Young PE et al. Glioma microparticles carry selectively packaged coding and non-coding RNAs that alter gene expression in recipient cells. *RNA Biol.* 2013; 10 (8): 1333-1344.

64. Skog J, Würdinger T, van Rijn S, et al. Glioblastoma microparticles carry RNA and proteins that support tumor growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol.* 2008; 10 (12): 1470-1476.
65. Yue X., Lan F., Hu M., Pan Q., Wang Q., Wang J. Reduction of serum microRNA-205 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma. *J. Neurosurg.* 2016; 124: 122-128. doi: 10.3171 / 2015.1.JNS141577.
66. Yang CH, Yue J., Pfeffer SR, Fan M., Paulus E., Hosni-Ahmed A., Sims M., Qayyum S., Davidoff AM, Handorf CR, et al. MicroRNA-21 promotes glioblastoma tumor formation by down-regulation of insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP3) *J. Biol. Chem.* 2014; 289: 25079-25087. Doi: 10.1074 / jbc.M114.593863.
67. Skog J, Würdinger T, Van Rijn Sve et al. Glioblastoma microparticles carry RNA and proteins that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol.* 2008; 10 (12): 1470-1476.
68. Javier M. Figueroa, MD, PhD, and Bob S. Carter, MD, PhD. J. Detection of glioblastoma in biofluids *Neurosurg.* Aug 2018; 129 (2): 334-340. doi: 10.3171 / 2017.3.JNS162280. Epub 2017; 20 October.
69. 8. Manterola L, Guruceaga E, Gállego Pérez-Larraya J, González-Huarriz M, Jauregui P, Tejada S, et al: A small noncoding RNA signature found in exosomes of GBM patient serum as a diagnostic tool. *Neuro Oncol* 2014; 16:520–527.
70. Shao H, Chung J, Balaj L, Charest A, Bigner DD, Carter BS, et al: Protein typing of circulating microvesicles allows realtime monitoring of glioblastoma therapy. *Nat Med* 18:1835–1840, 2012
71. Sullivan JP, Nahed BV, Madden MW, Oliveira SM, Springer S, Bhere D, et al: Brain tumor cells in circulation are enriched for mesenchymal gene expression. *Cancer Discov* 4:1299–1309, 2014
72. Fecci PE, Mitchell DA, Whitesides JF, Xie W, Friedman AH, Archer GE, et al: Increased regulatory T-cell fraction amidst a diminished CD4 compartment explains cellular immune defects in patients with malignant glioma. *Cancer Res* 66:3294–3302, 2006.
73. Larjavaara S, Mantyla R, Salminen T, et al. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro- Oncology*, 9, 319-325 (2007)

74. A. Oslobanu¹, St.I. Florian². Anatomic locations in high grade glioma Romanian Neurosurgery (2015) XXIX 3: 271 – 277 DOI: 10.1515/romneu-2015-0036
75. CBTRUS. Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1997–2001. Central Brain Tumor Registry of the United States. 2004. Available at <http://www.cbtrus.org/reports//2004-2005/2005report.pdf>.
76. Simpson JR, Horton J, Scott C, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 26:239–244.
77. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, et al. Laterality of brain tumors. *Neuroepidemiology*. 2003; 22:130–138.
78. Smits A¹, Jakola AS². Clinical Presentation, Natural History and Prognosis of Diffuse Low-Grade Gliomas. *Neurosurg Clin N Am*. January 2019; 30 (1): 35-42. doi: 10.1016 / j.nec.2018.08.002. EPUB 2018 November 1.
79. Duffau. Hugues. Pallud, Johan, MD, Ph.D. Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults. *Epilepsy and Common Low Grade Gliomas* Pages 215-234
80. Fan X¹, Li Y², Shan X¹, You G³, Wu Z¹, Li Z¹, Qiao H⁴, Jiang T⁵. Seizures at presentation are correlated with better survival outcomes in adult diffuse glioma: A systematic review and meta-analysis *Watch*. July 2018; 59: 16-23. doi: 10.1016 / j. seizure. 2018.04.018. Epub 2018 25 Apr.
81. Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, Parker RA, Laporte K, Abou-Khalil B. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch. Neurol.*, 52, 717-724 (1995)
82. Cascino GD. Epilepsy and brain tumors: implications for treatment. *Epilepsia*, 31 Suppl 3: S37-44 (1990)
83. Marzenna Wiranowska and Frank D. Vrionis In: *Gliomas: Symptoms, Diagnosis and Treatment Options*. © 2013 Nova Science Publishers, Inc. ISBN: 978-1-62618-089-5. pp 42-56.
84. Tracy Batchelor, MD, MPH Section Editor: Patrick Y Wen, MD Deputy Editor: April F Eichler, MD, MPH. Patient education: High-grade glioma in adults (Beyond the Basics). Literature review current through: Nov 2019. | This topic last updated: Jun 04, 2018.

85. David Glenn Clark* University of Alabama at Birmingham. Sentence Comprehension in Aphasia. *Language and Linguistics Compass* 5/10 (2011): 718–730, 10.1111/j.1749-818x.2011.00309.x
86. David N. Louis Hiroko, Ohgaki Otmar D. Wiestler Webster K. Cavenee. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer Lyon, 2016.
87. Ostrom QT 1, Gittleman H 1, Liao P 1, Vecchione-Koval T 1, Wolinsky Y 1, Kruchko C 1, Barnholtz-Sloan JS 1. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol.* November 6, 2017; 19 (appendix 5): v1-v88. doi: 10.1093 / neuonc / nox158.
88. Stockhammer F, Misch M, Helms HJ, Lengler U, Prall F, von Deimling A, et al. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure.* (2012). 21(3):194-7.
89. 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.
90. Dr Bruno Di Muzio and A. Prof Frank Gaillard et al. Diffuse astrocytoma | Radiology Reference.
91. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget.* (2012). 3(7):709-22.
92. Krouwer HG, Davis RL, Silver P, Prados M. Gemistocytic astrocytomas: reappraisal. *J Neurosurg.* (1991). 74(3):399-406.
93. Onda K, Davis RL, Wilson CB, Hoshino T. Regional differences in bromodeoxyuridine uptake, expression of Ki-67 protein, and nucleolar organizer region counts in glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol.* (1994). 87(6):586-93.
94. Weller M, Weber RG, Willscher E, Riehmer V, Hentschel B, Kreuz M, et al. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups. *Acta Neuropathol.* (2015). 129(5):679-93.

95. Wolf Mueller, * Christian Hartmann, * † Annegret Hoffmann, * Wolfgang Lanksch, ‡ Jürgen Kiwit, § Jörg Tonn, ¶ Julian Veelken, || Johannes Schramm, ** Michael Weller, † → Otmar D. Wiestler, ‡ commission David N. Louis, † and Andreas von Deimling. Ben J. Genetic Signature of Oligoastrocytomas correlates with Tumor Location and shows Different Molecular Subsets. *Pathol.* July 2002; 161 (1): 313-319. doi: 10.1016 / S0002-9440 (10) 64183-1.
96. Handbook of Brain Tumor Chemotherapy, 2006. Oligoastrocytoma. Oligoastrocytomas are a genetically heterogeneous population, for the most part having the genetic alterations characteristic of either pure oligodendrogliomas or pure astrocytomas [11,17].
97. Bailey P, Cushing H. A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia, London etc.: J.B. Lippincott Company; 1926. 3 p. l., 175 p. incl. illus, tables, diagrs. p.
98. Kros JM, Pieterman H, van Eden CG, Avezaat CJ. Oligodendroglioma: the RotterdamDijkzigt experience. *Neurosurgery.* 1994;34(6):959-66; discussion 66. Epub 1994/06/01
99. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* (2005). 64(6):479-89.
100. Roldan G, Chan J, Eliasziw M, Cairncross JG, Forsyth PA Leptomeningeal disease in oligodendroglial tumors: a population-based study. *J Neurooncol.* (2011). 104(3):811-5.
101. Mirsattari SM, Chong JJ, Hammond RR, Megyesi JF, Macdonald DR, Lee DH, et al. Do epileptic seizures predict outcome in patients with oligodendroglioma? *Epilepsy Res.* 2011 Mar; 94 (1-2): 39-44. doi: 10.1016 / j. epilepsyres.2011.01.001. EPUB 2011 February 18th.
102. Prayson RA, Castilla EA, Hembury TA, Liu W, Noga CM, Prok AL. Interobserver variability in determining MIB-1 labeling indices in oligodendrogliomas. *Ann Diagn Pathol.* (2003). 7(1):9-13.
103. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettegowda C, Agrawal N, Diaz LA Jr, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U SA.* (2013). 110(15):6021-6.
104. Levent FIRAT1, Şafak ÖZYÖRÜK2, Ayça ERŞEN DANYELİ3, Fadime AKMAN4, Gökmen REYHANLI5, Derya Burcu HAZER ROSBERG5, Mehmet Nuri ARDA2. The

Effects of Preoperative Clinical and Radiological Results on the Prognosis in Patients Diagnosed with Oligodendroglioma.

105. Quinn T. Ostrom, MA, MPH, 1,2 Haley Gittleman, MS, 1,2 Peter Liao, BS, 3 Chaturia Rouse, MPH, 3 Yanwen Chen, Ph.D., MS, 1,2 Jacqueline Dowling, 4 Yingli Wolinsky, Ph.D., MBA, 1,2 Carol Kruchko, BA, 2 and Jill Barnholtz-Sloan. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. Ph.D. 1,2 Neuro Oncol. October 2014; 16 (Suppl 4): iv1 to iv63. doi: 10.1093 / neuonc / nou223.

106. Giannini C, Scheithauer BW, Weaver AL, Burger PC, Kros JM, Mork S, et al. Oligodendrogliomas: reproducibility and prognostic value of histologic diagnosis and grading. J Neuropathol Exp Neurol. (2001). 60(3):248-62.

107. Weller M, Weber RG, Willscher E, Riehmer V, Hentschel B, Kreuz M, et al. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups. Acta Neuropathol. (2015). 129(5):679-93.

108. Van den Bent MJ, Bromberg JE Anaplastic oligodendroglial tumors. Handb Clin Neurol. (2012). 105:467-84.

109. Sean a grimm and Marc C Chamberlain * 2. Anaplastic astrocytoma. CNS Oncol. July 2016; 5 (3): 145-157. Online broadcasting date May 2016 27. doi: 10.2217 / cns-2016-0002.

110. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. 2007 WHO classification of central nervous system tumors. Acta Neuropathol. 2007; 114 (2): 97-109.

111. 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.

112. Watanabe K, Sato K, Biernat W, et al. The incidence and timing of p53 mutations during astrocytoma progression in patients with multiple biopsies. Clin. Cancer Res. 1997; 3 (4): 523-530.

113. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (8): 765-773.

114. Van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, et al. IDH1 and IDH2 are reported by the European Organization in Cancer Research and Brain Tumor Group Treatment: mutations are

prognostic but predict the outcome of anaplastic oligodendroglial tumors. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16 (5): 1597-1604.

115. Jaros E, Perry RH, Adam L, Kelly PJ, Crawford PJ, Kalbag RM, et al. Prognostic implications of p53 protein, epidermal growth factor receptor, and Ki-67 labelling in brain tumours. *Br J Cancer.* (1992). 66(2):373-85.

116. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1 mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol.* (2010). 120(6):707-18.

117. Farina Hanif, Kanza Muzaffar, [...], and Shabana U Simjee Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. 10,22034 / *APJCP*.2017.18.1.3

118. Moskowitz SI, Jin T, Prayson RA (2006). Role of MIB1 in predicting survival in patients with glioblastomas. *J Neurooncol.* 76(2):193- 200.

119. Rasheed BK, McLendon RE, Friedman HS, Friedman AH, Fuchs HE, Bigner DD, et al. Chromosome 10 deletion mapping in human gliomas: a common deletion region in 10q25. *Oncogene.* (1995). 10(11):2243-6.

120. By Kensuke Tateishi and Tetsuya Yamamoto. IDH-Mutant Gliomas. Submitted: October 8th 2018Reviewed: January 18th 2019Published: February 23rd 2019 DOI: 10.5772/intechopen.84543.

121. Hiroko Ohgaki¹ and Paul Kleihues². The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. Published OnlineFirst December 3, 2012; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3002.

122. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 10(5):459-66.

123. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist*. (2014). 19(7):751-9.
124. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*. (2012). 14 Suppl 5: v1-49.
125. Lai A, Kharbanda S, Pope WB, Tran A, Solis OE, Peale F, et al. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *J Clin Oncol*. (2011). 29(34):4482-90.
126. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*. (2013). 19(4):764-72.
127. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, et al. Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology* 1990;174(2): 411-5.
128. Berberat J, Grobholz R, Boxheimer L, et al. Differentiation between calcification and hemorrhage in brain tumors using susceptibility-weighted imaging: a pilot study. *Am J Roentgenol* 2014;202(4):847-50.
129. Jennifer Larsen, Steve B Wharton, PhD, [...], and Nigel Hoggard, MD. 'Low grade glioma': an update for radiologists. *Br J Radiol*. February 2107; 90(1070): 20160600.
130. R. Guilleven, G. Herpe, M. Verdier, C. Guillevin. Low-grade gliomas: The challenges of imaging <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.07.005>. Gliomes de bas grade: les enjeux de l'imagerie. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, Volume 95, Issue 10, October 2014, Pages 946-952.
131. Yawar Shoaib¹, Khurshed Nayil¹, Rumana Makhdoomi², Abraq Asma³, Altaf Ramzan¹, Feroze Shaheen⁴, Abrar Wani¹. Role of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in predicting the histopathological grade of gliomas. A prospective study. ORIGINAL ARTICLE Year :2019 | Volume: 14 Issue :1 | Page: 47-51.
132. Meng Law, Stanley Yang, Hao Wang, James S. Babb, Glyn Johnson, Soonmee Cha, Edmond A. Knopp and David Zagzag. Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology* November 2003, 24 (10) 1989-1998.

133. Guillevin R., Menuel C., Duffau H., Kujas M., Capelle L., Aubert A., and al. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas J Neurooncol 2008; 87 (2): 181-187.
134. Zahra Farshidfar, Fariborz Faeghi, [...], and Jamil Abdolmohammadi. Diffusion Tensor Tractography in the Presurgical Assessment of Cerebral Gliomas.. Neuroradiol. J. 2014 Feb; 27(1): 75-84
135. Bello L, Gambini A, Castellano A, et al. Motor and language DTI fiber tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. Neuroimage 2008;39(1):369–82
136. Samer E. Kaba & Athanassios P. Kyritsis Drugs. Recognition and Management of Gliomas volume 53, pages235–44(1997). Published: 21 November 2012.
137. Hugues Duffau; Surgery of low-grade gliomas: towards a ‘functional neurooncology’ Current Opinion in Oncology. 21(6):543–549, NOVEMBER 2009 DOI: 10.1097/CCO.0b013e3283305996.
138. Marta M. Alonso, Editor. PLoS One. A mathematical model describes the malignant transformation of low-grade gliomas: Prognostic outcomes. 2017; 12 (8): e0179999. Published online 2017 Aug 1. doi: 10.1371 / journal. pone. 0179999.
139. Mangional A, Anile C, Pompucci A, Capone G, Rigante L, De Bonis P. Glioblastoma Therapy: Going Beyond Hercules Columns. Expert Rev Neurother. 2010;10(4):507–514.
140. Sakarunchai I, Sangthong R, Phuenpathom N, Phukaoloun M. Free survival time of recurrence and malignant transformation and associated factors in patients with supratentorial low-grade gliomas. J Med Assoc Thai. 2013;96(12):1542–9. pmid:24511718.
141. Romanowski CAJ, Hoggard N, Jellinek DA, Levy D, Wharton SB, Kotsarini C, et al. Low grade gliomas. Can we predict tumour behaviour from imaging features? Neuroradiol J. 2008; 21:41–66.
142. Swapn K. Ray. Kraig Moore and Lyndon Kim. Glioblastoma Molecular Mechanisms of Pathogenesis and Current Therapeutic StrategiesPrimary Brain Tumors: Characteristics, Practical Diagnostic and Treatment Approaches. 2010; 50-51
143. Nimsky C, Ganslandt O, Tomandl B, et al. Low-field magnetic resonance imaging for intraoperative use in neurosurgery: a 5-year experience. Eur Radiol2002;12(11):2690-703

144. Knauth M, Wirtz CR, Tronnier VM, et al. Intraoperative MR imaging increases the extent of tumor resection in patients with high-grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20(9):1642–6.
145. Zhang, Kaiyinga; Gelb, Adrian W. Awake craniotomy indications, benefits, and techniques Author Information *Colombian Journal of Anesthesiology*: April-June 2018- Volume 46 - Issue 2S - p 46–51 doi: 10.1097/CJ9.0000000000000045.
146. B. G. Baumert R. Stupp. Is there a place for radiotherapy in low-grade gliomas? *Low-Grade Gliomas* pp 159-182| Cite as.
147. By Henrique Balloni. Role of Radiotherapy in High Grade Glioma. Submitted: May 3rd 2018Reviewed: August 14th 2018Published: March 13th 2019 DOI: 10.5772/intechopen.80923.
148. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1979; 5: 1725-1731
149. Shin KH, Muller PJ, Geggie PH. Superfractionation radiation therapy in the treatment of malignant astrocytoma. *Cancer*. 1983; 52:2040-2043
150. Ten Haken RK, Thornton AF, Sandler HM, LaVigne ML, Quint DJ, Fraass BA, et al. A quantitative assessment of the addition of MRI to CT-based, 3-D treatment planning of brain tumors. *Radiotherapy and Oncology*. 1992; 25:121-133
151. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen Jonathan Moyal, 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: 315.
152. Strenger V, Lackner H, Mayer R, Sminia P, Sovinz P, Mokry M, et al. Incidence and clinical course of radionecrosis in children with brain tumors. A 20-year longitudinal observational study. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2013; 189:759-764
153. Walter Taal ,* 1 Jacoline EC Bromberg , 1 ve Martin J van den Bent 1. Chemotherapy in glioma. *CNS Oncol*. May 2015; 4 (3): 179-192.Published April 2015 23. doi: 10.2217 / cns.15.2.
154. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III study of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. This study showed survival benefit in anaplastic oligodendroglial tumors with combined 1p / 19q loss after adjuvant

procarbazine, CCNU (lomustine) and vincristine chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (3): 337-343.

155. Van Den Bent MJ, Chinot O, Boogerd W, et al. Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group Phase II study 26972. *Ann. Oncol.* 2003; 14 (4): 599-602.

156. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, et al. A randomized Phase II trial of temozolomide and radiotherapy compared to radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (10): 2372-2377.

157. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A Phase II study with procarbazine versus temozolomide in patients with first relapse glioblastoma multiforme. *Br. J. Cancer.* 2000; 83 (5): 588-593.

158. Andrew I. Yang, MD, MSa, Marcela V. Maus, MD, PhDb, Donald M. O'Rourke, MDa. General Principles of Immunotherapy for Glioblastoma pp:237-239.

159. Bloch O, Raizer JJ, Lim M, et al. Newly diagnosed glioblastoma patients treated with an autologous heat shock protein peptide vaccine: PD-L1 expression and response to therapy. *ASCO Meet Abstr* 2015;33(Suppl 15):2011

160. Sampson JH, Archer GE, Mitchell DA, et al. An epidermal growth factor receptor variant III-targeted vaccine is safe and immunogenic in patients with glioblastoma multiforme. *Mol Cancer Ther* 2009; 8(10): 2773–9

161. Stefan-Alexandru Artene, Adina Turcu-Stiolica, Marius Eugen Ciurea, Catalin Folcuti, Ligia Gabriela Tataranu, Oana Alexandru, Oana Stefana Purcaru, Daniela Elise Tache, Mihail Virgil Boldeanu, Cristian Silosi & Anica Dricu. Comparative effect of immunotherapy and standard therapy in patients with high grade glioma: a meta-analysis of published clinical trials. Article Open Access Published: 07 August 2018. *Scientific Reports* volume 8, Article number: 11800 (2018).

162. Trabelsi S 1, Brahim DH, Ladib M, Mama N, Harrabi I, Tlili K , Yacoubi MT , Krifa H , Hmissa S et al. Glioma Epidemiology in the Central Tunisian Population: 1993-2012. *Asian Pacific J.* 2014 (20), 15: 8753-7.

163. Rasmussen, BK 1, Hansen S 2, 3, Laursen RJ 4, Kosteljanetz M 5, Schultz, H 6 et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry J. Neurooncol. 2017 december; 135 (3): 571-579. 10.1007 / s11060-017-2607-5.
164. Alonso D 1, Matallanas M 2, Riveros-Pérez A 3, Pérez-Payo M 2 et al. Prognostic and predictive factors in high-grade gliomas. Experience at our institution neucir.2017.07.005. 2017, September 28.
165. Pr.Dr.M. Şerefettin CANDAN (*), Uzm. Dr. Fulya ÇAKALAGÖZ (*), Dr. Nagihan YALÇIN (*) ‘in yayınladıkları SCHERER’İN BULGULARI VE PROGNOSTİK ÖNEMİ. TÜRK PATOLOJİ DERGİSİ * 11-2:293-295 (1995)
166. Englot DJ 1, Chang EF 1, Vecht CJ 2, Epilepsy and brain tumors. Volume 134, 2016, Pages 267-285
167. Suvi Larjavaara. Riitta Mäntylä, Tiina Salminen, Hannu Haapasalo, Jani Raitanen, Juha Jääskeläinen ve Anssi Auvinen. Incidence of gliomas by anatomic location. Nöro Oncol. 2007 Temmuz; 9 (3): 319-325. doi: 10.1215 / 15228517-2007-016.
168. Akeret K 1, Serra Cı 2, Rafi O 2, Staartjes VE 2, Fierstra J 2, Bellut D 2, Maldaner K 2 , Imbach LL 3 , Wolpert'in F 3 , Poryazova R 3 , Regli L 2 , Krayenbühl K 4. Anatomical features of primary brain tumors affect seizure risk and semiology. Neuroimaging Clinic. 2019; 22: 101.688: 10.1016 / j. nicl. 2019.101688. Epub 2019 January 25.
169. Johannesen TB, Langmark F, Lote K. Progress in long-term survival in adult patients with supratentorial low-grade gliomas: a population-based study of 993 patients in whom tumors were diagnosed between 1970 and 1993. J Neurosurg. 2003 Nov;99(5):854-62.
170. Ahmadi R1, Dictus C, Hartmann C, Zürn O, Edler L, Hartmann M, et al. Long- term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade glioma in adult patients. Acta Neurochir (Wien). 2009;151 (11): 1359-65. 10.1007 / s00701-009-0435-x
171. Michel Lacroix M.D. 1, Dima Abi-Said Ph.D. 1, Daryl R. Fournier M. Et el. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J. Neurosurg. 2001 Austos. 95 (2): 190-8.
172. Surma-aho O1, Niemelä M, Vilkkii J, Kouri M, Brander A, Salonen O, Paetau A, Kallio M, Pyykkönen J, Jääskeläinen J. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients). Neurology. 2001 May 22;56(10):1285-90.

173. Ziu M 1, Kalkanis SN 2, Gilbert M 3 , Ryken TC 4 , Olson JJ 5 . The role of initial chemotherapy for the treatment of adults with diffuse low grade glioma. *Journal of Neuro-Oncology* December 2015, Volume 125, Issue 3, pp 585–607
174. JT, Muskens IS, Cote DJ, Goldhaber NH, Dawood HY, Gormley WB, Broekman MLD, Smith TR. Thirty-Day Outcomes After Craniotomy for Primary Malignant Brain Tumors: A National Surgical Quality Improvement Program Analysis. *Neurosurgery*, Volume 83, Issue 6, December 2018, Pages 1249–1259, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy001>. Published: 22 February 2018.
175. Earnest F 4th, Kelly PJ, Scheithauer BW et al. Cerebral astrocytomas: Histopathological correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology*. 1988; 166 (3): 823-827.
176. Dean BL, Drayer BP, Bird CR et al. Gliomas: Classification by MR imaging. *Radiology*. 1990; 174 (2): 411-415.
177. Meng Law, Stanley Yang, James S. Babb, Edmond A. Knopp, John G. Golfinos, David Zagzag, and Glyn Johnson. Comparison of Cerebral Blood Volume and Vascular Permeability from Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging with Glioma Grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:746–755, May 2004.
178. Cem Calli, Omer Kitis, Nilgun Yuntun, Taskin Yurtseven, Sertac Islekel, Taner Akalin Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. [VOLUME 58, ISSUE 3, P394-403, JUNE 01, 2006.
179. Wen-Jie Chen¹, De-Shen He², Rui-Xue Tang¹, Fang-Hui Ren¹, Gang Chen^{1*} Ki-67 is a Valuable Prognostic Factor in Gliomas: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis. DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.2.411>
180. Howard Colman; Caterina Giannini; Li Huang; Javier Gonzalez; Kenneth Hess; Janet Bruner; Gregory Fuller; Lauren Langford; Christopher Pelloski; Joann Aaron; Peter Burger; Ken Aldape; Assessment and Prognostic Significance of Mitotic Index Using the Mitosis Marker Phospho-histone H3 in Low and Intermediate-grade Infiltrating Astrocytomas. *The American Journal of Surgical Pathology*. 30(5):657-664, MAY 2006 DOI: 10.1097/01.pas.0000202048.28203.25.
181. Eleonora Duregon 2, Luca Bertero 1, Alessandra Pittaro 1, Riccardo Soffietti 4, Roberta Rudà 4, Morena Trevisan 5,6, Mauro Papotti 2, Laura Ventura 3, Rebecca Senetta 1 ve Paola

Cassoni 1. Ki-67 proliferation index but not mitotic thresholds integrates the molecular prognostic stratification of lower grade gliomas. *Oncotarget*. 2016; 7:21190-21198. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8498>

182.Roh-Eul Yoo, MD,¹ Seung Hong Choi, MD,^{1*} Hye Rim Cho, BS,^{1,2} Tae Min Kim, MD, PhD,³ Se-Hoon Lee, MD, PhD,³ Chul-Kee Park, MD, PhD,⁴ Sung-Hye Park, MD,⁵ Il Han Kim, MD, PhD,⁶ Tae Jin Yun, MD,¹ Ji-Hoon Kim, MD,¹ Chul-Ho Sohn, MD,¹ Moon Hee Han, MD,¹ and Kee Hyun Chang, MD¹. Tumor Blood Flow From Arterial Spin Labeling Perfusion MRI: A Key Parameter in Distinguishing High-grade Gliomas From Primary Cerebral Lymphomas, and in Predicting Genetic Biomarkers in High-grade Gliomas. *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING* 38:852–860 (2013).

